

**Efeitos no remodelamento ventricular esquerdo por dietas  
com diferentes teores de sódio após o infarto do miocárdio  
em ratos normotensos e hipertensos**

**Ludimila Forechi**

Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas

Doutorado em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Março de 2015

# **Efeitos no remodelamento ventricular esquerdo por dietas com diferentes teores de sódio após o infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos**

Ludimila Forechi

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências Fisiológicas.

---

Prof. Dr. José Geraldo Mill - Orientador

---

Prof. Dr. Antônio José Natali - UFV

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria del Carmen Bisi Molina - UFES

---

Prof. Dr. Marcelo Perim Baldo – co-orientador

---

Prof. Dr. Dalton Valentim Vassallo - UFES

**Universidade Federal do Espírito Santo**

Vitória, Março de 2015

## **AGRADECIMENTOS**

Com certeza essa é umas das partes mais difíceis na escrita da tese. Foram muitos os envolvidos na concretização dessa importante etapa na minha vida. Seria injusto se eu esquecesse de citar algum nome porque não se consegue nada nessa vida pensando ou trabalhando sozinho. Citarei alguns poucos nomes, mas sou imensamente agradecida a todos aqueles que estiveram comigo durante esses 4 anos dedicados a realização do meu doutorado. Anos esses que já deixam saudades.

Inicialmente agradeço ao meu orientador e co-orientador por acreditarem e confiarem que eu conseguiria realizar o estudo por eles idealizado. Ao CNPq pelo recurso financeiro disponibilizado para educação, ciência e tecnologia que são fundamentais para crescimento desse país. Aos vários animais que tiveram a vida interrompida para realização desse estudo. A todos os integrantes do laboratório de fisiopatologia cardiovascular, antigos e novatos, pelos vários momentos agradáveis que passamos juntos, pela paciência, companheirismo e troca de conhecimentos. À coordenadora e todos os professores da instituição por compartilharem suas experiências e pelo prazer em ensinar. Aos alunos dos laboratórios vizinhos pela ajuda nos mais variados momentos e pela agradável companhia. Aos funcionários da instituição pela colaboração com limpeza, apoio técnico, ou mesmo com um simples sorriso que deixava o dia mais agradável. A todos os pesquisadores nacionais e internacionais que trabalham intensamente para responder os vários questionamentos sobre o funcionamento do corpo humano.

Um agradecimento especial aos meus familiares que tanto me orgulho, pelo incentivo em concluir os estudos, pelo aconchego, carinho, amor e por compreender os muitos momentos em que não pude estar presente. Ao meu querido companheiro Raphael Maleque por ser tão presente em minha vida, pelo apoio emocional e por colaborar ativamente para meu crescimento pessoal e intelectual.

*“Quem passou a vida em brancas nuvens  
E em plácido repouso adormeceu,  
Quem não sentiu o frio da desgraça,  
Quem passou pela vida e não sofreu  
Foi espectro de homem, não foi homem,  
Só passou pela vida, não viveu”*

Francisco Octaviano

*“Vai para a frente e não pares nunca.  
Não receies os espinhos do caminho.  
A frente é a perfeição.”.*

Gibran Khalil Gibran

## RESUMO

A restrição de sódio na dieta é uma recomendação padrão após infarto do miocárdio (IM). Níveis muito baixos de ingestão de sódio, entretanto, podem ativar o sistema renina-angiotensina e alterar o remodelamento ventricular. Examinamos a hipótese de que dietas com teor alto ou com teor muito baixo de sódio interfeririam no remodelamento ventricular após IM facilitando o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Para isso, foram usados ratos normotensos (Wistar) e hipertensos (SHR) machos com 8 semanas de vida nos quais o IM foi produzido por ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda. Os animais controles foram submetidos a uma cirurgia fictícia (SHAM). Após a cirurgia, os animais foram divididos para receber, por 60 dias, dieta padrão (0,3% NaCl) ou com alto (0,6% NaCl) ou baixo (0,03% NaCl) teor de sódio. A medida da pressão arterial sistólica por pletismografia de cauda, da ingestão de ração em gaiola metabólica e do peso corporal foram avaliados em três momentos distintos durante a fase de acompanhamento. Após esse período foram realizadas análises da função ventricular através do cateterismo em animais anestesiados, da rigidez pela obtenção da curva pressão x volume no coração *in situ*, da hipertrofia em cortes histológicos corados com hematoxilina & eosina, e da fibrose da câmara cardíaca em cortes corados com picorsirius red. Os resultados mostraram que a mortalidade pós IM foi mais alta nos ratos SHR, independentemente da dieta (21,43% em Wistar e 55% em SHR;  $p = 0,012$ ). Nos Wistar a dieta de alto sal aumentou a mortalidade (44,22%). A dieta de baixo sódio não afetou o aumento da deposição de colágeno após IM (Wistar:  $5,0 \pm 0,4\%$  e  $5,2 \pm 0,5\%$  e SHR:  $7,3 \pm 0,4\%$  e  $6,3 \pm 0,4\%$  sob dieta padrão e hipossódica, respectivamente). A dieta hiperssódica aumentou o colágeno em ratos SHAM (Wistar:  $3,3 \pm 0,4\%$  e  $4,7 \pm 0,4\%$  e SHR:  $3,8 \pm 0,3\%$  e  $6,2 \pm 0,2\%$  sob dieta padrão e hiperssódica, respectivamente), mas não produziu efeito adicional após o IM. A rigidez ventricular também foi elevada após o IM nos animais SHR com alto sal ( $4,6 \pm 0,3$  mmHg/mL em SHAM e  $7,7 \pm 0,4$  mmHg/mL em IM sob dieta hiperssódica). O aumento moderado de sódio na dieta foi suficiente para elevar a pressão arterial de ratos normotensos ( $124 \pm 1,4$  mmHg e  $145 \pm 5,1$  mmHg sob dieta padrão e hiperssódica respectivamente) e agravar a hipertensão dos ratos SHR ( $189 \pm 4,0$  mmHg/mL e  $202 \pm 0,1$  mmHg). A dieta de baixo sal preveniu a elevação da pressão

sistólica do ventrículo esquerdo em SHR ( $134\pm 3,8$  mmHg em dieta padrão e  $123\pm 3,1$  mmHg em dieta hiperssódica). No entanto, a função ventricular esquerda não foi agravada pelas diferentes dietas após o IM. Nossos resultados mostram que o remodelamento ventricular após o IM não foi afetado pela introdução imediata de dieta com baixo sódio após o IM, podendo ser uma estratégia segura para evitar retenção líquida. Entretanto, a dieta com alto sódio foi prejudicial por aumentar a mortalidade e por acelerar o remodelamento ventricular pós-IM.

Palavras-chave: sal, hipertensão, infarto do miocárdio, mortalidade, remodelamento ventricular

## ABSTRACT

Diet of sodium restriction is a standard approach after an acute myocardial infarction (MI). Very low levels of sodium intake, however, can activate the renin-angiotensin-aldosterone system and change the ventricular remodeling. We have hypothesized whether the use of a high or low-sodium diet would interfere post-infarction ventricular remodeling and facilitate the development of heart failure. Male normotensive (Wistar) and hypertensive (SHR) rats with 8 weeks were used. MI was produced by surgical ligation of the left coronary artery and control animals underwent a sham surgery (SHAM). After surgery, the animals were assigned to receive, for 60 days, the standard diet (0.3% NaCl), or diets with high (0.6% NaCl) or low (0.03% NaCl) sodium content. The systolic blood pressure (tail plethysmography), food intake (metabolic cages) and body weight were measured in three different moments during the treatment period. After this period, the rats were anesthetized to evaluate the left ventricular performance during cardiac. The animals were submitted to a intravenous infusion of KCl to evaluate the left ventricular stiffness by *in situ* pressure-volume curve. Left ventricular slices stained with hematoxylin-eosin were used to determine myocyte hypertrophy, and stained with picrosirius to evaluate fibrosis. The results showed that post-MI mortality was higher in SHR unrelated to the diet (21.43% in Wistar and 55% in SHR;  $p=0,012$ ). In Wistar, only the high-salt diet increased the mortality (44.22%). Low-salt diet did not prevent fibrosis increase after MI (Wistar:  $5.0\pm 0.4\%$  and  $5.2\pm 0.5\%$ , and SHR:  $7.3\pm 0.4\%$  and  $6.3\pm 0.4\%$  under standard and low-sodium diet respectively). The High-salt diet increased the collagen in SHAM rats (Wistar:  $3.3\pm 0.4\%$  and  $4.7\pm 0.4\%$ , and SHR:  $3.8\pm 0.3\%$  and  $6.2\pm 0.2\%$  under standard and high sodium diet, respectively) with no additional increase after MI. The ventricular stiffness was also increased after MI in animals SHR under high-salt diet ( $4.6\pm 0.3$  mmHg/mL in SHAM and  $7.7\pm 0.4$  mmHg/mL in MI rats under high-sodium diet). The moderate increase of sodium in the diet increased the blood pressure of the normotensive rats ( $124\pm 1.4$  mmHg and  $145\pm 5,1$  mmHg under standard and high sodium diet, respectively) and worsened the hypertension of the SHR rats ( $189\pm 4.0$  mmHg/mL and  $202\pm 0.1$  mmHg). The low-salt diet prevented the increase of the left ventricular systolic pressure in SHR ( $134\pm 3.8$  mmHg in standard diet and  $123\pm 3.1$  mmHg in high sodium diet). However, the left ventricular function did not worsen by

different diets after MI. Our results show that post-MI ventricular remodeling was not affected by the immediate introduction of low sodium diet after MI> Therefore, sodium restriction seems to be a safe therapeutic intervention to prevent fluid retention. However, diets with high sodium content seems inadequate in such cases because they increase mortality and accelerate the post-infarction ventricular remodeling.

Keywords: salt, hypertension, myocardial infarction, mortality and ventricular remodeling

## SUMÁRIO

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | INTRODUÇÃO  | 11 |
| 1.1   | Hipertensão Arterial Sistêmica  | 12 |
| 1.2   | Ingestão de sal   | 14 |
| 1.3   | Infarto do miocárdio  | 23 |
| 1.3.1 | Ativação neurohumoral no curso do remodelamento ventricular   | 27 |
| 1.3.2 | Sódio no curso do remodelamento ventricular após o infarto  | 33 |
| 2     | OBJETIVOS   | 35 |
| 2.1   | Objetivo Geral  | 36 |
| 2.2   | Objetivos Específicos   | 36 |
| 3     | MATERIAIS E MÉTODOS   | 37 |
| 3.1   | Animais de Experimentação   | 38 |
| 3.2   | Indução do Infarto do Miocárdio e grupos experimentais  | 39 |
| 3.3   | Avaliação não invasiva da pressão arterial  | 42 |
| 3.4   | Parâmetros Fisiológicos   | 43 |
| 3.5   | Avaliações hemodinâmicas  | 43 |
| 3.6   | Análise <i>in situ</i> da relação Pressão-Volume  | 45 |
| 3.7   | Análises histológicas   | 47 |
| 3.7.1 | Preparação do material  | 47 |
| 3.7.2 | Seleção dos cortes  | 48 |
| 3.7.3 | Determinação do colágeno e da área de secção transversa de miócitos                                   | 49 |
| 3.8   | Análise estatística   | 52 |
| 4     | RESULTADOS  | 53 |
| 4.1   | Efeitos crônicos da dieta hiperssódica após o infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos | 54 |
| 4.1.1 | Avaliação da mortalidade  | 55 |
| 4.1.2 | Avaliação da área do infarto  | 57 |
| 4.1.3 | Parâmetros ponderais e morfométricos  | 58 |
| 4.1.4 | Parâmetros fisiológicos   | 64 |
| 4.1.5 | Parâmetros funcionais   | 67 |
| 4.1.6 | Curva pressão-volume  | 71 |
| 4.1.7 | Avaliação do colágeno intersticial  | 75 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.1.8 | Avaliação da hipertrofia cardíaca  | 76  |
| 4.2   | Efeitos crônicos da dieta hipossódica após o infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos | 79  |
| 4.2.1 | Avaliação da mortalidade   | 80  |
| 4.2.2 | Avaliação da área do infarto   | 81  |
| 4.2.3 | Parâmetros ponderais e morfométricos   | 82  |
| 4.2.4 | Parâmetros fisiológicos  | 86  |
| 4.2.5 | Parâmetros funcionais  | 89  |
| 4.2.6 | Curva pressão-volume   | 93  |
| 4.2.7 | Avaliação do colágeno intersticial   | 95  |
| 4.2.8 | Avaliação da hipertrofia cardíaca  | 96  |
| 5     | DISCUSSÃO  | 99  |
| 5.1   | Principais resultados do presente estudo   | 100 |
| 5.2   | Mortalidade  | 104 |
| 5.3   | Extensão do infarto  | 107 |
| 5.4   | Avaliações ponderais e fisiológicas  | 107 |
| 5.5   | Parâmetros funcionais  | 108 |
| 5.6   | Avaliações morfométricas   | 110 |
| 5.7   | Dilatação e Rigidez  | 112 |
| 6     | CONCLUSÃO  | 115 |
| 7     | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS   | 117 |

# INTRODUÇÃO

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Hipertensão Arterial Sistêmica**

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). O diagnóstico de HAS pode ser considerado simples por depender apenas da medida correta da pressão. O critério atual de diagnóstico de hipertensão em adultos é a pressão sistólica de repouso ser igual ou maior do que 140 mmHg e/ou a diastólica estar acima de 90 mmHg (VI Diretriz 2010; Nascimento, et al., 2013).

A alta incidência torna a HAS um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que a hipertensão é responsável por mais de 7 milhões de óbito em todo o mundo. A prevalência de HAS na população urbana adulta brasileira em 2009 variava entre 22,3 - 43,9% (VI Diretriz 2010), atingindo cerca de 30 milhões de brasileiros segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia. Destarte, a HAS produz um impacto direto nas taxas de mortalidade, morbidade, incapacidade e custos com cuidados médicos (Caderno de atenção básica 2006).

Esse número é ainda maior porque vários indivíduos não foram diagnosticados devido ao curso assintomático da doença. Somando a isso, a tendência é que a incidência aumente porque o aparecimento da doença está cada vez mais precoce, ocorrendo inclusive na infância e na adolescência (Magliano, et al., 2013). Um dos motivos desse aumento seria a mudança no estilo de vida que predispõe à elevação da pressão (Eto, et al., 2013) .

De forma geral, os fatores de risco da HAS se apresentam de forma agregada. A combinação de predisposição genética, idade acima de 40 anos, e estilo de vida pouco saudável tendem a contribuir com maior impacto. Entre os principais fatores relacionados ao estilo de vida, podemos destacar o excesso de peso, o estresse, a

ingestão de sal, o sedentarismo e o consumo de álcool (Capingana, et al., 2013; Eto, et al., 2013; Santos et al., 2013; Molina et al., 2003).

A HAS é a principal doença que contribui para a morbi-mortalidade cardiovascular em todo o mundo pois aumenta de forma importante o risco da aterosclerose e dos seus eventos mais relevantes, a trombose em segmentos arteriais específicos, como as circulações coronária e cerebral. Entre as doenças cardiovasculares (DCV) fortemente afetadas pela existência da HAS estão o infarto do miocárdio (IM), o acidente vascular cerebral, e a insuficiência renal (Bocchi et al., 2009). No Brasil, as DCV têm sido a principal causa de morte, assim como de maior redução da qualidade e expectativa de vida da população (Passos, et al., 2006; Silva et al., 2013).

Apesar do tratamento para hipertensão já estar bem estabelecido com o uso de diuréticos, inibidores adrenérgicos (agonistas alfa-2 centrais, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos), vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e inibidores da renina (IV diretriz; Lotuffo et al., 2014), o acompanhamento e a adesão ao tratamento proposto são frequentemente negligenciados. Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a hipertensão altera a estrutura e a função de órgãos-alvo importantes, como o coração, os vasos sanguíneos e os rins. A alteração da estrutura e função vascular faz com que as consequência diretas e indiretas da hipertensão possam se manifestar em qualquer região do organismo.

A presença de hipertrofia cardíaca causada pela hipertensão arterial é uma resposta adaptativa do miocárdio para o aumento do trabalho cardíaco. Inicialmente é um processo compensatório, mas esse aumento da massa cardíaca pode levar a arritmias ventriculares, isquemia miocárdica, disfunção sistólica e diastólica e morte súbita. O consagrado estudo de Framingham mostrou claramente que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa forte preditor para as doenças cardiovasculares (Capingana, et al., 2013; Muiesan et al., 2004).

Vários modelos experimentais de hipertensão arterial foram desenvolvidos para se estudar a fisiopatologia desta doença. O modelo de rato espontaneamente hipertenso (SHR) desenvolvido por Okamoto e Aoki (1963) no Japão, é aquele que, até aqui, mais se adequa ao estudo da hipertensão arterial essencial em humanos. Essa cepa foi desenvolvida por sucessivos endocruzamentos entre irmãos que levou, após mais de 20 gerações, ao desenvolvimento de animais que em sua totalidade desenvolvem hipertensão arterial em fases precoces da vida. Desde então, é um modelo bem estabelecido para o estudo dos mecanismos de hipertrofia e insuficiência cardíaca devido à hipertensão essencial. Esses animais têm aumento progressivo da pressão arterial e da massa ventricular esquerda ao longo do seu desenvolvimento, fenômenos esses que aparecem precocemente na vida pós-natal (Fazan et al., 2006; Rocha et al., 2010).

## **1.2. Ingestão de sal**

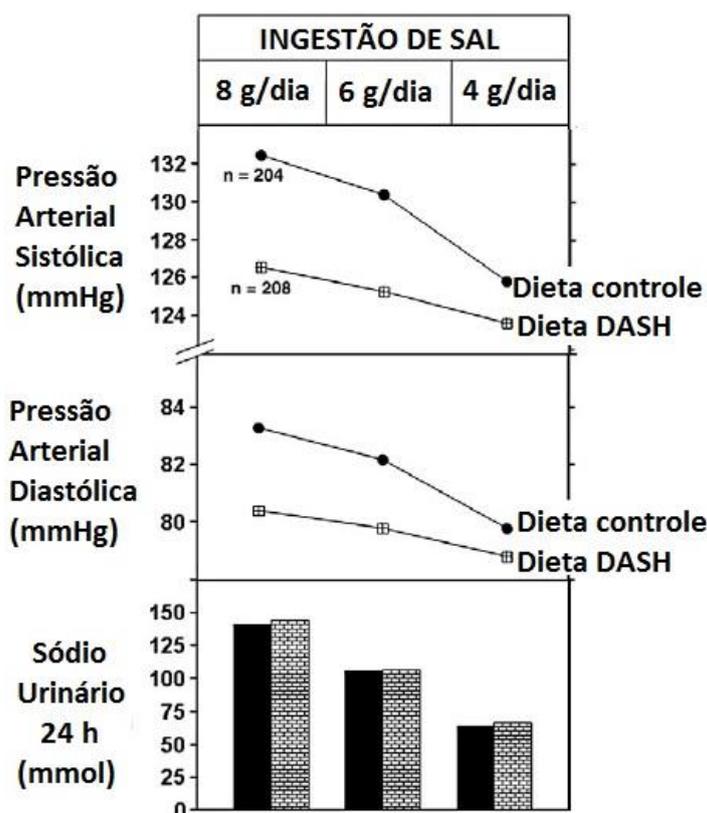
O fisiologista Stephan Hales mostrou no início do século XVIII que a pressão arterial é influenciada pelo volume de fluido no organismo. O aumento do volume sanguíneo faria com que maior força de distensão fosse aplicada às paredes vasculares, uma vez que estas têm distensão limitada pela estrutura das suas paredes. No século seguinte tornou-se claro que a pressão arterial seria determinada não só pelo aumento do volume mas também pela redução do continente, ou seja, pela redução do volume dos vasos sanguíneos decorrente da vasotonicidade elevada. O volume do líquido extracelular, aí incluído o sangue, é largamente influenciado pelo teor de sódio no organismo. Surge assim uma justificativa científica para explorar as relações entre a ingestão de sódio e a pressão sanguínea (Alderman & Cohen, 2002).

O sódio é um componente essencial da dieta pois é responsável pela manutenção de uma série de propriedades necessárias à manutenção da homeostasia. Sendo o principal soluto do meio extracelular, a concentração de sódio é determinante na regulação da pressão osmótica. Dados os estreitos limites de variação da

osmolaridade no organismo, pequenas variações do conteúdo total de sódio no organismo são capazes de influenciar o volume do meio extracelular e, conseqüentemente, influenciar a pressão arterial. No coração, entretanto, o sódio parece ter outras influências diretas, ou seja, aquelas não mediadas pela variação pressórica. Assim, o aumento do teor de sódio no organismo pode levar à hipertrofia cardíaca, aumento do conteúdo de colágeno e prejuízo do relaxamento ventricular. Nos vasos sanguíneos o excesso de sódio leva à disfunção endotelial e nos rins à injúria renal, predispondo assim, ao aparecimento de doenças cardiovasculares e renais (Yu et al., 1998; Franco & Oparil, 2006; dos Santos et al., 2006). Estudos experimentais mostram também que dietas com elevado teor de sódio em ratos SHR aceleram o desenvolvimento da hipertensão e ampliam a fibrose e a hipertrofia cardíaca (Ahn et al., 2004; Ziegelhöffer-Mihalovicova et al., 2006).

Dois grandes estudos populacionais que contribuíram muito para o entendimento do efeito da dieta sobre a pressão arterial foram o *Intersalt* (primeiras publicações em 1988) e o *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), em 2001. O primeiro foi desenvolvido para se estudar a relação entre a ingestão de sódio e os valores médios da pressão arterial em populações. Foram incluídos 10.079 indivíduos selecionados a partir de diferentes comunidades de áreas industrializadas e não industrializadas, com diferentes teores de sódio na alimentação usual. Entre as 52 comunidades incluídas no estudo, apenas 4 tinham uma baixa ingestão de sal ( $\leq 3$  g/dia). Observou-se uma relação direta entre a ingestão de sódio e o valor médio da pressão em cada população. Estudando-se populações individuais incluídas no *Intersalt* também observou-se correlação positiva entre a ingestão de sal e ao aumento da pressão arterial com a idade. Foi estimado que o aumento de 6 g/dia na ingestão de sal por mais de 30 anos conduziria a um aumento da pressão arterial sistólica de 9 mmHg. O DASH foi um estudo de intervenção no qual foram incluídos 412 participantes para se testar os efeitos de diferentes padrões alimentares sobre a pressão arterial. O estudo avaliou três níveis de ingestão de sódio (4, 6 e 8 g/dia) em duas diferentes dietas: a dieta Americana usual e a dieta DASH (rica em frutas, verduras e grãos, incluindo derivados desnatados do leite, peixe, legumes, aves e carnes magras, com conteúdo reduzido de doces e bebidas). Seus resultados

levaram à conclusão de que os benefícios para a saúde em longo prazo dependiam da capacidade das pessoas mudarem a dieta e aumentarem a disponibilidade de alimentos com menor teor de sódio (Sacks, et al., 2001; Olmos & Benseñor, 2001). Uma redução da pressão arterial foi percebida com a redução da ingestão de sal em todos os participantes (Figura 1).



**Figura 1:** Mudanças da pressão arterial e da excreção urinária de sódio com a redução na ingestão de sal em todos os participantes (n= 169 hipertensos; 243 sujeitos normotensos) em uso da dieta Americana usual (dieta controle) e da dieta DASH (adaptado de He et al., 2010).

Dentro da história da civilização humana, o padrão de consumo de sal tem mudado ao longo da evolução, desde a pequena quantidade utilizada pelos nossos ancestrais para a utilização excessiva na sociedade moderna. Inicialmente é necessário esclarecer que o termo “sal” pode se referir a várias substâncias que contenham sódio em sua estrutura. Neste trabalho o termo “sal” refere-se ao sal de cozinha, cujo componente quase que exclusivo é o “cloreto de sódio”. Sal e sódio

não são sinônimos. O sal é constituído por 60% de cloreto e 40% de sódio, além de outros componentes que não serão considerados aqui. Assim, 1 g de sódio está contido em 2,5 g de sal. Um mmol de sódio equivale a 23 mg de sódio (Chemello, 2005).

Durante milhões de anos, os mamíferos terrestres, incluindo primatas, comeram plantas e assim ingeriam pequenas quantidades de sal (0,1 - 0,5 g / dia). Mesmo se uma dieta incluísse uma grande quantidade de carne, não representa mais do que 1 a 2 g de sal por dia (Delahaye, 2013). O sal começou a ser explorado por volta de 8.000 antes de Cristo com a descoberta do homem como um ser social que tem mais vantagem de agir em grupo do que individualmente. A necessidade de plantar frutas, legumes e vegetais e a atividades de caça e pesca despertou o interesse em procurar algo para conservar esses alimentos. O cloreto de sódio começou então a ser utilizado para conservar os alimentos, principalmente as carnes, atuando como um agente desidratante e impedindo a sua deterioração (Chemello, 2005).

Uma curiosidade é que ao descobrir que o sal servia para conservar e dar sabor à comida, os romanos passaram a considerá-lo um alimento divino, uma dádiva de Salus, a deusa da saúde, da limpeza e da sanidade. O sal tornou-se então uma moeda, fonte de poder e símbolo religioso (Chemello, 2005). Além disso, o sal foi a origem da palavra salário (do latim *salarium*) visto que os soldados do Império Romano recebiam parte de seu pagamento em sal. Outra é que os judeus, hebreus e católicos usavam o sal como purificador. Porém, posteriormente, a santidade do sal acabou se transformando em malefício e proliferava superstições. No Brasil, em 1792, após a sentença que condenou Joaquim José da Silva Xavier (Tiradentes) à morte, os juízes portugueses mandaram destruir totalmente a casa em que morava e jogar sal no terreno para que ali nada mais tornasse a nascer (Chemello, 2005).

Até o século XIX o sal foi o único conservante de alimentos. Com o desenvolvimento dos refrigeradores, a necessidade de sal como conservante foi reduzida. Entretanto, de forma paradoxal, a quantidade diária ingerida aumentou ao longo do tempo. Os principais motivos foram a utilização do sal como flavorizante e o aparecimento dos alimentos processados.

O estilo de vida moderno modificou os hábitos alimentares da população. As refeições prontas, ou com pequeno tempo de preparo, tem-se tornado, gradualmente, as mais consumidas principalmente nos países desenvolvidos. Para se determinar a quantidade de sódio nos alimentos, foi desenvolvida a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) pelo Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA) da UNICAMP. Nessa tabela podem ser consultada a composição nutricional de vários alimentos, inclusive a quantidade de sódio. Na figura 2 estão exemplos de alimentos processados selecionados na TACO e os respectivos valores de sódio em uma porção de 100 g de parte comestível.

| Descrição dos alimentos                   | Sódio (mg) |
|---|------------|
| Biscoito doce maisena                     | 352        |
| Biscoito salgado cream cracker            | 854        |
| Cereal matinal milho                      | 655        |
| Macarrão instantâneo                      | 1516       |
| Pão trigo francês                         | 648        |
| Pastel de carne                           | 1309       |
| Batata frita, tipo chips, industrializada | 607        |
| Pão de queijo assado                      | 773        |
| Margarina                                 | 894        |
| Bacalhau salgado cru                      | 13585      |
| Bacalhau salgado refogado                 | 1256       |
| Carne bovina seca                         | 4440       |
| Coxinha de frango frita                   | 532        |
| Hambúrguer bovino frito                   | 1252       |
| Shoyu                                     | 5024       |
| Azeitona preta conserva                   | 1567       |

**Figura 2:** Alimentos processados e os respectivos valores de sódio em uma porção de 100g de parte comestível (adaptado de NEPA, 2011).

A elevação do consumo alimentar de sódio também ocorreu na população brasileira. Um estudo de base populacional realizado na cidade de Vitória-ES estimou, pela excreção de sódio na urina de 12 horas, que os valores médios de consumo diário de sal eram da ordem de 12,5 g em adultos (Molina et al., 2003). Na época em que o estudo foi feito, a Associação Americana do Coração (*AHA-American Heart Association*) recomendava um consumo de sal inferior a 6 g/dia (ou seja, não mais

do que 2.300 mg de sódio/dia) para a população em geral. Assim, a população de Vitória ingeria mais do que o dobro do recomendado. A recomendação da AHA para os indivíduos hipertensos, diabéticos, negros, doentes renais crônicos e adultos com mais de 50 anos deveria ser de até 1.500 mg/dia, ou seja, da ordem de 4 g de sal/dia (Molina et al., 2003; Pearson et al., 2002; Kotchen, 2013).

Basicamente os estudos populacionais e de intervenção mostravam que a redução do elevado consumo de sal nas populações em geral contribuíam para a morbimortalidade geral e a para a morbimortalidade cardiovascular de modo específico. Com base neste pressuposto, vários países passaram a adotar metas de consumo médio de sal na população em geral. Essas metas baseavam-se, em geral, nas recomendações da OMS visando reduzir a ingestão de sódio para <2000 mg/dia até 2025, ou seja, pouco mais de 5 g de sal/dia por pessoa (Kotchen, 2013). No Brasil, o Ministério da Saúde lançou em 2011 o “Plano de Redução do Sódio em Alimentos Processados” como parte integrante das Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT). As medidas são fruto do acordo de cooperação entre o Ministério da Saúde e a Associação das Indústrias da Alimentação (Abia) para monitoramento do uso de sódio em alimentos industrializados. A previsão é de que, até 2020, mais de 28 mil toneladas de sódio estejam fora das prateleiras.

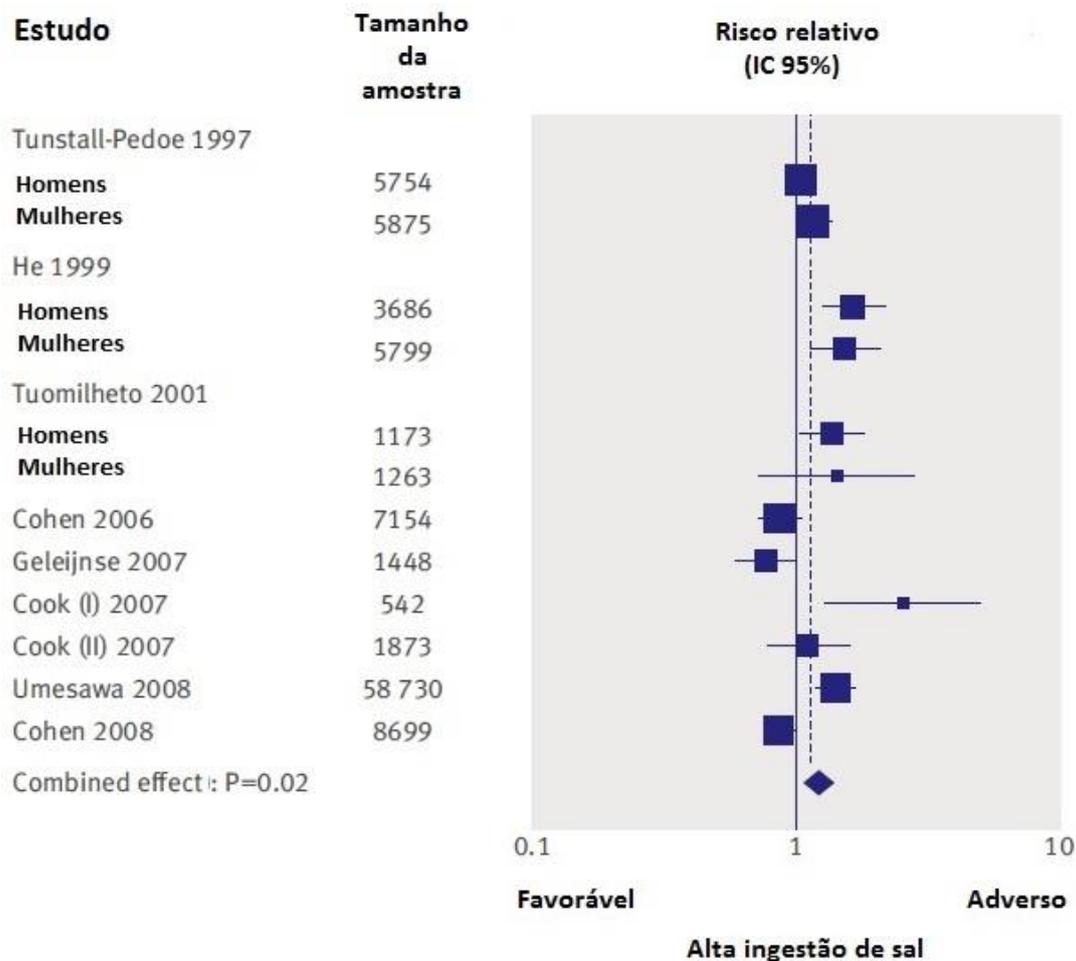
Entretanto, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA divulgaram dados mostrando que quase 70% da população daquele país estava incluída em grupos para os quais era recomendada uma ingestão máxima de 1.500 mg de sódio por dia. Paralelamente, os dados apontam que cerca de 90% dos americanos adultos devem desenvolver pressão alta em suas vidas. Por estes motivos, a AHA, em 2010, passou a recomendar uma ingestão de sódio inferior a 1.500 mg/dia para toda a população americana (Whelton et al., 2012).

A redução do consumo de sal para toda a população é, entretanto, um assunto controverso e tem sido objeto de intensa discussão na literatura atual. Artigos de defensores e críticos das atuais recomendações da OMS e AHA sobre a ingestão máxima diária de sódio foram publicadas em 2013 na revista *American Journal of*

*Hypertension*. O motivo disso foi alertar sobre a conclusão do relatório do Instituto de Medicina (IOM) de que “os resultados de estudos de saúde são inconsistentes em qualidade e insuficientes em quantidade, para determinar se a ingestão de sódio abaixo de 2.300 mg/dia pode aumentar ou diminuir o risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral, ou todas as causas de mortalidade na população geral dos EUA” (Kotchen, 2013).

Entre os argumentos desfavoráveis dos estudiosos sobre o assunto, estão que: apesar da dieta com redução de sódio diminuir a pressão arterial de hipertensos, nenhuma informação válida está disponível para mostrar conclusivamente se essa redução é benéfica ou prejudicial em termos de resultados relevantes para o paciente (Matyas et al., 2011); As evidências para a redução da morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares como resultado da redução da ingestão de sódio permanecem controversas. Apesar de três grandes estudos, TOHP I, TOHP II e TONE (Cook et al., 2007), terem avaliado os efeitos a longo prazo da redução de sal na mortalidade por DCV, novos ensaios clínicos randomizados precisam incorporar intervenções susceptíveis com as reduções na ingestão de sal ditadas pelas diretrizes atuais (Taylor et al., 2011). Esses ensaios clínicos mostraram que a redução do consumo de sódio resultou em menor pressão arterial em indivíduos normotensos e hipertensos, entretanto, observou-se aumento dos níveis plasmáticos de renina, aldosterona, adrenalina, noradrenalina, colesterol e triglicérides (Rogaz, et al., 1990; Graudal et al., 2012); Não foram observados efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca. Pelo contrário, houve aumento no tempo de hospitalização para causas cardiovasculares, aumento da mortalidade e efeitos renais e neuro-hormonais prejudiciais (Paterna et al., 2008; Klein et al., 2005). Além disso, a interpretação de evidências obtidas em estudos observacionais é complicada pela heterogeneidade na estimativa de ingestão de sódio (por dieta ou excreção urinária de sal), tipos de participantes (saudáveis, hipertensos e obesos), tempos diferentes de estudo e escolha e definição dos desfechos em diferentes estudos (Alderman, 2010; Taylor et al., 2011; DiNicolantonio et al., 2013).

Strazzullo (2011) defende a adoção de políticas para redução do sódio mas destaca ao mesmo tempo as dificuldades na realização dos estudos necessários para demonstrar efeitos sobre desfechos, como dificuldades de financiamento (basicamente público), conflitos com problemas éticos, tempo prolongado de observação e dificuldades metodológicas de avaliação do cumprimento de modificações de estilo de vida, tais como a redução de sal na dieta durante um período prolongado de tempo. Além disso, destaca os benefícios do baixo consumo de sal com a redução da pressão arterial e prevenção de danos em órgãos específicos (Delahaye 2013; Hooper et al., 2002), incluindo a redução da massa ventricular esquerda quando associado ou não a tratamento farmacológico (Jula et al., 1994; Liebson et al., 1995), melhora da função diastólica ventricular e da elastância arterial em pacientes hipertensos (Hummel et al., 2013), diminuição da excreção urinária de sódio de 24 h (Laatikainen et al., 2006); e a abordagem promissora para maior custo-efetividade na prevenção das doenças cardiovasculares (Wang & Bowman 2013; Appel et al., 2011). Enfatizam também, os malefícios de alto sal como fator de risco para as doenças cardiovasculares, conforme revisão sistemática de 9 estudos clínicos. A Figura 3 apresenta os dados sobre a associação entre a ingestão de sal e o risco de doença cardiovascular. Na análise combinada, houve uma associação entre maior consumo de sal e risco de doenças cardiovasculares, com risco relativo de 1,17 (1,02-1,34),  $P = 0,02$ .



**Figura 3:** Risco de doença cardiovascular incidente associado ao maior em comparação com o menor consumo de sal com base em 9 estudos incluindo 101.996 participantes (adaptado de Strazzullo et al., 2009).

A relação entre o consumo de sal e pressão sanguínea é a base para a crença de que a restrição na ingestão de sódio na dieta vai atenuar os eventos cardiovasculares associados ao aumento da pressão arterial. Porém, não está claro se a quantidade de redução de sal interfere no prognóstico de grupos específicos. A diminuição da pressão arterial pelo baixo consumo de sal só é importante se resultar redução da mortalidade geral e da morbi-mortalidade associada aos eventos cardiovasculares. Assim, as dietas de restrição de salina para sub-grupos específicos de pacientes mereceriam estudos mais aprofundados. Um destes grupos especiais seria daqueles que sobrevivem ao IM, tendo em vista a alta prevalência de hipertensão arterial neste grupo e a propensão para o desenvolvimento de

insuficiência cardíaca (IC). Segundo a Organização Mundial da Saúde, 49% dos eventos de doença cardíaca coronariana são atribuíveis à alta pressão sanguínea (WHO, 2002). Portanto, estudar o impacto do consumo de sal em modelos experimentais que associam os dois fatores de risco para IC e mortalidade reveste-se de grande importância prática dada sua alta prevalência na população em geral.

### **1.3. Infarto do miocárdio**

A oclusão cirúrgica de ramos da artéria coronária esquerda em ratos tem-se constituído em ferramenta de inestimável valor para se estudar a fisiopatologia das alterações estruturais e funcionais do coração após o IM em humanos. Esse modelo foi descrito inicialmente por Heimbürger, em 1946. Com o passar dos anos, a técnica foi modificada progressivamente por Johns & Olson, 1954 e pelo grupo de Braunwald, nos Estados Unidos, na década de 70. No início da década de 1980, o método foi introduzido no Brasil na Faculdade de Medicina de Botucatu (Zornoff et al., 2009) sendo então disseminado em vários grupos de pesquisa no Brasil.

O IM é definido como processo de morte celular resultante da baixa perfusão tecidual após oclusão aguda da artéria coronária. Com a interrupção do suprimento metabólico, inicia-se o processo de morte por necrose e apoptose das diferentes células que compõem o coração, estabelecendo a irreversibilidade da lesão (Sutton & Sharpe, 2000; Mill et al., 2011).

Após o episódio isquêmico, um conjunto de modificações estruturais, bioquímicas e eletrofisiológicas é desencadeado na área infartada e remota do coração (Mill et al., 2011). Esse fenômeno complexo é influenciado por fatores genéticos, mecânicos e neuro-humorais, sendo denominado de remodelamento cardíaco. As alterações do remodelamento ocorrem nos três componentes principais do miocárdio: os miócitos, a matriz extracelular e a microcirculação. O remodelamento do ventrículo esquerdo após o IM refere-se então às modificações no tamanho, na forma e na função

ventricular para manter o débito cardíaco (Sutton & Sharpe, 2000; Zornoff et al., 2009).

O remodelamento pode ser dividido em fases após a obstrução coronariana. A grosso modo é dividido numa fase aguda (até 72 horas após a obstrução coronariana total) ou na fase crônica, após esse período. Na fase inicial, a exposição do conteúdo intracelular das células mortas aciona a primeira linha de defesa, com a ativação da cascata da resposta imune inata. Esta é desencadeada por proteínas transmembranas que medeiam a sinalização intracelular, estimulando a produção de várias substâncias como citocinas, moléculas de adesão e espécies reativas derivadas do oxigênio (Erickson et al., 2008; Hori et al., 2009). As citocinas pró-inflamatórias liberadas, como as interleucinas (IL)-6, IL-1 $\beta$  e o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ , sigla referente ao inglês “*tumor necrosis factor*”), estão envolvidas em diversas etapas do reparo, como indução da apoptose, alterações na matriz extracelular e outras modificações estruturais (Segura et al., 2014; Frangogiannis et al., 2006; Stefanon, et al., 2013). A fase aguda envolve a expansão da zona do infarto, o que pode resultar na ruptura ventricular precoce ou formação de aneurisma. A tardia envolve toda a massa ventricular associada com distorção da forma ventricular, hipertrofia, fibrose e dilatação.

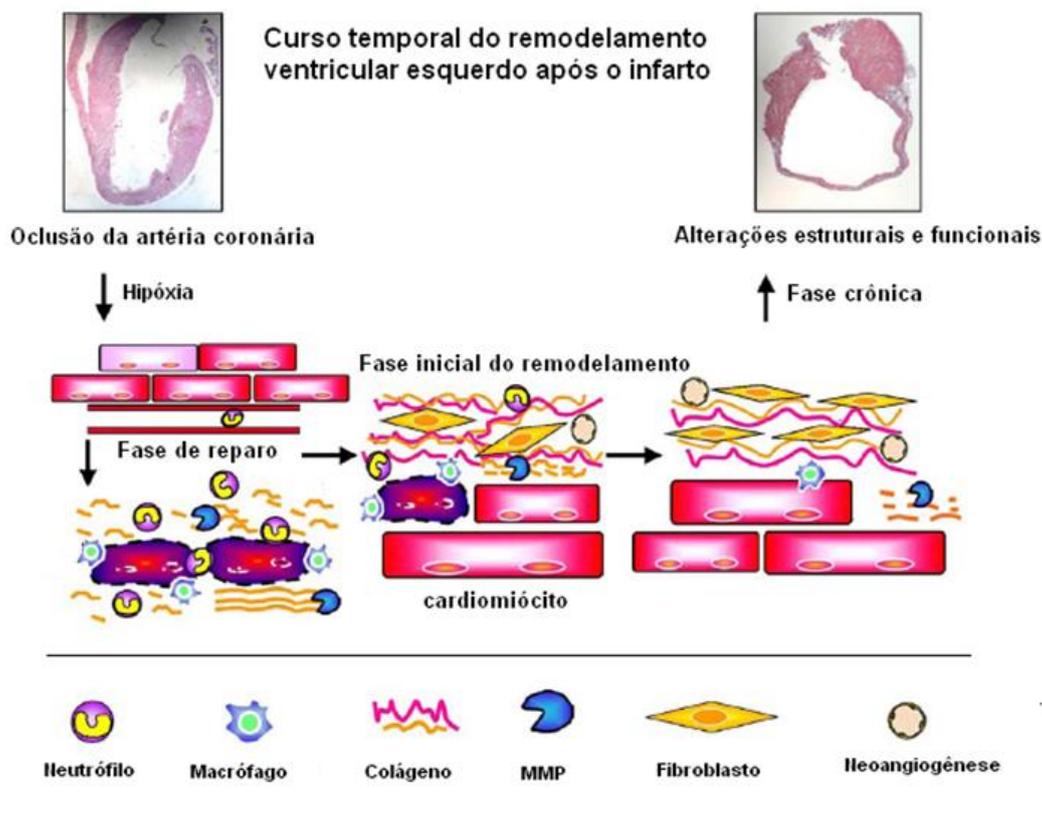
Na fase aguda ocorre mobilização e infiltração de macrófagos, monócitos e neutrófilos para a zona de isquemia. Inicia-se uma resposta inflamatória fundamental para o processo de reparo e cicatrização do miocárdio. Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do colágeno interfibrilar pela ativação de enzimas proteolíticas, da família de endoproteínases contendo zinco - metaloproteínases de matriz (MMPs). Esse fato ocasiona perda do tecido de sustentação, o que torna a região mais distensível e, conseqüentemente, mais susceptível às deformações. Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. Como resultado, há afinamento da região e dilatação do segmento infartado. Essa dilatação aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da região infartada, é denominada expansão do infarto (Hori et al., 2009; Frangogiannis et al., 2006; Mill et al., 2011).

Cronicamente, a resposta inflamatória exacerbada e a sua persistência produzem modificações na matriz extracelular que irão contribuir para as alterações estruturais e funcionais do infarto (Stefanon, et al., 2013). As maiores modificações consistem na síntese dos colágenos do tipo I e III e aumento do tamanho dos cardiomiócitos processo denominado hipertrofia ventricular.

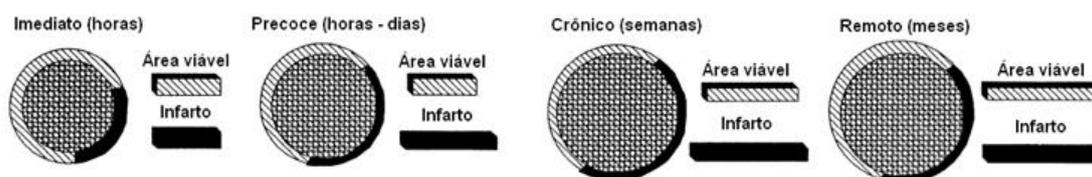
Na ausência de lesão, o colágeno ocupa aproximadamente 3% do volume miocárdico, sendo o principal componente responsável pelas propriedades passivas das câmaras cardíacas. Após o IM, sua síntese é preferencialmente mediada por miofibroblastos, em resposta a diferentes estímulos. Estes incluem estresse mecânico, fatores vasoativos, tal como a angiotensina II, e fatores de crescimento, tal como fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que pode atuar diretamente ou através da regulação para cima do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF). O TGF- $\beta$  tem também a ação de suprimir a atividade das MMPs pela indução de seus inibidores teciduais (TIMP, do inglês "*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase*") (Segura et al., 2014). Outro passo importante na síntese do colágeno é a ligação cruzada de suas fibras pela ação da enzima lisil oxidase (LOX). Essa enzima extracelular confere resistência à tração, uma das propriedades mecânicas das fibras de colágeno. As ligações cruzadas do colágeno contribuem para o aumento da rigidez e redução da complacência ventricular (Lopes, et al., 2010).

Uma das principais características do IM liga-se ao fato de que a perda de tecido contrátil desencadeia um processo adaptativo de crescimento celular do tecido não infartado. A hipertrofia das células leva a um rearranjo estrutural de componentes da parede ventricular e pode resultar em rigidez ventricular, comprometendo a função sistólica e diastólica. No modelo do rato, a hipertrofia do ventrículo esquerdo se caracteriza por ser de padrão excêntrico sendo mais evidente após três a quatro semanas da ligadura da coronária. Estímulos extracelulares, tais como tensão mecânica, ativação neuro-hormonal, citocinas e estresse oxidativo têm sido bem reconhecidos para promover hipertrofia de miócitos (Zhao et al., 2009; Zornoff et al., 2009).

O curso temporal da expansão do infarto, deposição de colágeno, hipertrofia e dilatação ventricular estão resumidas na figura 4.



**ETAPAS DO REMODELAMENTO VENTRICULAR APÓS O INFARTO DO MIOCÁRDIO**



**Figura 4.** Curso temporal das alterações ventriculares após o infarto do miocárdio (Adaptado de Vanhoutte et al., 2006). Observa-se a degradação e absorção do tecido necrótico, sendo seguido por aumento da produção e deposição de colágeno no tecido remanescente. Na parte inferior da figura estão ilustradas as etapas do remodelamento ventricular esquerdo após o infarto, chamando a atenção para as alterações de espessura de parede e de volume da câmara ventricular (Adaptado de Paul, 2003).

Em paralelo às modificações agudas e crônicas da câmara cardíaca, ocorrem alterações na hemodinâmica da câmara ventricular com aumento do resíduo sistólico e elevação da tensão diastólica da parede. Conseqüentemente, ocorre

estimulação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e a libertação de peptídeos natriuréticos (Mill et al., 1991; Mill., et al., 2003; Busatto et al., 1997; Sutton & Sharpe, 2000). Essas complexas interações neuro-humorais do coração, cérebro, rim e vasculatura periférica ocorrem na tentativa de manter o débito cardíaco e a perfusão arterial sistêmica. Entretanto, a complicação mais comum do IM é a IC. Essa pode ser definida como uma síndrome clínica resultante da incapacidade do coração de fornecer oxigênio em quantidade apropriada às necessidades homeostáticas em diferentes contextos. Do ponto de vista fisiopatológico a IC tem-se caracterizado em duas formas: a insuficiência sistólica e a insuficiência diastólica. Na primeira, o débito sistólico está reduzido, ou seja, está comprometida a capacidade ejetora do ventrículo. Na segunda, o débito sistólico pode ser normal ou ligeiramente reduzido havendo comprometimento do enchimento da câmara pela dificuldade do relaxamento (insuficiência diastólica). Esta cursa com hipertensão pulmonar e diminuição do conteúdo total de oxigênio do sangue arterial. O grau da IC depende da intensidade da disfunção mecânica do coração, sendo condição de alta mortalidade e prognóstico reservado (Ledoux et al., 2003; Faria et al., 2011).

### **1.3.1. Ativação neurohumoral no curso do remodelamento ventricular**

A vertente neural do sistema é representada pelo sistema nervoso simpático (SNS). Este está precocemente hiperativado após o infarto do miocárdio (Karlsberg et al., 1979), contrário ao observado com o sistema nervoso parassimpático, que apresenta redução da responsividade ao longo do processo de remodelamento (Módolo et al., 1995). Em animais experimentais, essa hiperatividade simpática pode também ser evidenciada pelo aumento da frequência cardíaca durante a fase aguda do infarto (Mill et al., 1991), pelo aumento dos níveis plasmáticos e teciduais de catecolaminas (Ganguly et al., 1997) e do *turnover* da norepinefrina (Patel et al., 2000).

A origem da ativação simpática no período pós-infarto ainda é pouco conhecida, podendo ser decorrente tanto da estimulação de receptores intramiocárdicos como também da disfunção de barorreceptores ou de receptores de volume. Outro mecanismo proposto é a ativação do sistema renina-angiotensina cerebral (Westcott et al., 2009).

Em ratos infartados, a sensibilidade do baroreflexo se encontra reduzida (Meyrelles et al., 1996), sendo que o comprometimento do baroreflexo está associado à magnitude da disfunção ventricular (Henze et al., 2008). Além disso, parte dessa depressão baroreflexa é causada pela redução da atividade e responsividade vagal (Módulo et al., 1995; Krüger et al., 1997). O reflexo cardiopulmonar se encontra preservado na fase aguda, mas tem sua atividade comprometida com a evolução do remodelamento (Meyrelles et al., 1997).

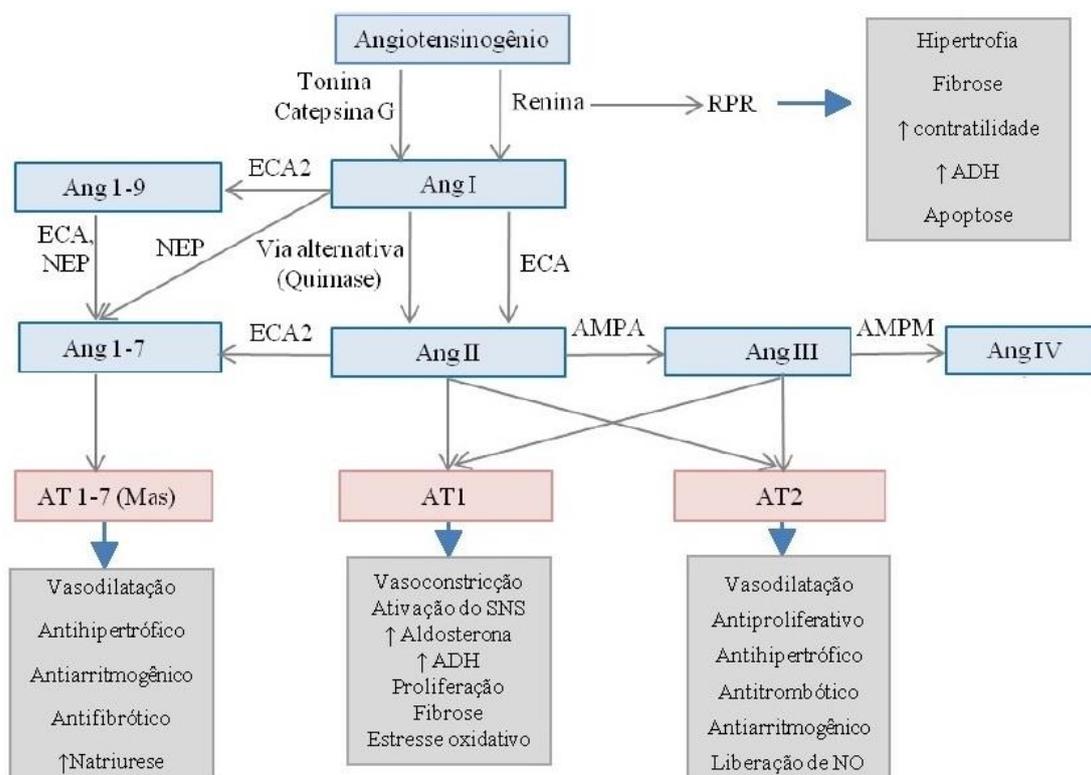
Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos medeiam as respostas cardiovasculares elicítadas pelo SNS no sistema cardiovascular. O receptor  $\beta_1$  é o tipo mais abundante (aproximadamente 70 a 80% do total), sendo acoplado à proteína G estimulatória. A ativação desse receptor aumenta a contratilidade e melhora o relaxamento, aumenta a frequência cardíaca e facilita a condução átrio-ventricular (El-Armouche & Eschenhagen, 2009). Entretanto, a ativação simpática crônica induz modificações na sinalização dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, afetando diretamente o acoplamento excitação-contração (Triposkiadis et al., 2009).

A hiperatividade da vertente neural está diretamente associada à disfunção contrátil (Brum et al., 2006), hipertrofia cardíaca (Marano et al., 2002), morte celular (Prabhu et al., 2003), produção de citocinas pró-inflamatórias (Murray et al., 2000), dilatação ventricular (Machackova et al., 2010) e arritmias (Du et al., 1999).

Já a vertente humoral do curso do remodelamento ventricular depende basicamente da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A importância desse sistema na regulação a longo prazo do volume extracelular, do balanço dos íons Na e K e da pressão arterial tem sido reconhecida há muito tempo. O grau de ativação da alça endócrina desse sistema reside principalmente no nível de produção de renina pelos rins e pela produção de angiotensinogênio pelo fígado. Em

condições fisiológicas, a produção de renina pelo aparelho justaglomerular aumenta em resposta à contração do volume extracelular, redução do sódio plasmático, elevação de potássio, ou ainda, secundariamente à queda da PA. Fisiologicamente, o angiotensinogênio é liberado pelo fígado, sendo clivado na circulação pela renina. O produto formado, o decapeptídeo angiotensina I, é clivado pela enzima conversora de angiotensina (ECA) presente principalmente nas células endoteliais formando o octapeptídeo angiotensina II (ANG II). A ANG II é o principal efetor do SRAA agindo em receptores específicos na superfície de vários tipos celulares (Paul et al., 2006; Santos et al., 2008). Dentre os efeitos associados à ANG II, pode-se citar a vasoconstrição do músculo liso vascular, estimulação da produção de aldosterona, estimulação da liberação de catecolaminas, o aumento da atividade simpática e estimulação da sede e do apetite (Fitzsimons, 1998; Paul et al., 2006).

Ao lado do SRAA endócrino, foi descrito também a presença do SRAA em diversos órgãos, como o coração e, mais recentemente, a presença desse sistema intracelular. A descoberta de outra enzima conversora da angiotensina (ECA2) e dos receptores de renina acrescentou mais um componente neste cenário. Aparentemente o SRAA exerce mais efeitos do que se pensava há alguns anos. Além disso, outros peptídeos do sistema também foram identificados, como a angiotensina III, angiotensina IV e a angiotensina 1-7 (Figura 5).



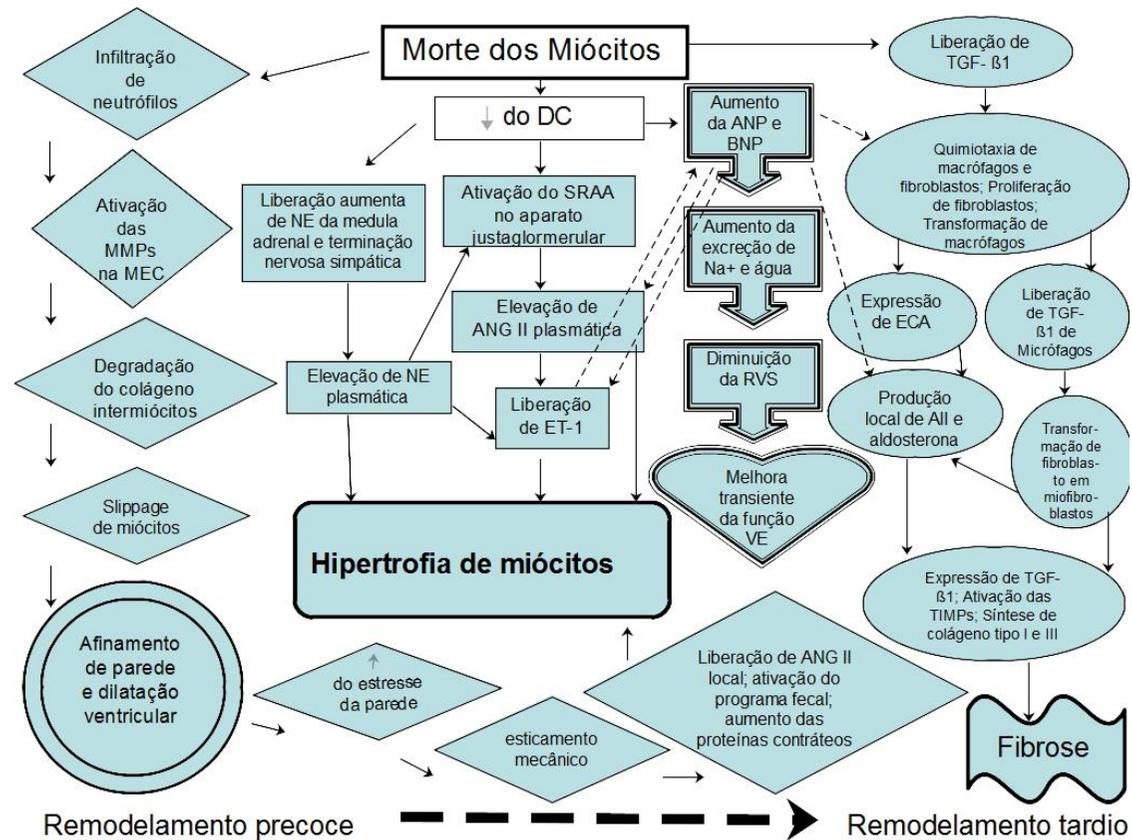
**Figura 5:** Representação esquemática do sistema renina-angiotensina expandido. Principais vias de formação das angiotensinas e principais efeitos mediados por seus respectivos receptores. RPR: receptor de renina/pró-renina; NEP: endopeptidase neutra; AMPA: aminopeptidase a; AMPM: aminopeptidase m; AT1: receptor tipo 1 para angiotensina; AT2: receptor tipo 2 para angiotensina; MAS: receptor para angiotensina 1-7; ADH: hormônio antidiurético; NO: óxido nítrico. Adaptado de Sanjuliani et al., 2011.

Na fase aguda do IM, ocorre ativação transitória do SRAA endócrino. No entanto, uma reativação pode ocorrer novamente em fases mais tardias do IM, quando os pacientes começam a desenvolver IC. O SRAA local é ativado no coração após o IM e na IC (Burrell et al., 2005; Sun et al., 2010). Estudos já demonstraram a importância do SRAA cardíaco na remodelação ventricular que ocorre após IM, fato que consagrou o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) no tratamento de pacientes com IM (The SOLVD Investigators, 1991).

Após o infarto, a renina e o angiotensinogênio são produzidos no miocárdio principalmente por macrófagos e fibroblastos (Passier et al., 1996) Além disto, a atividade da ECA aumenta no plasma e no miocárdio, junto com a elevação nos níveis de ANG II no coração (Busatto et al., 1997; Resende et al., 2006; Xu et al.,

2008). Outro ponto importante nessa via é a indução da produção de aldosterona pela ANG II através do seu receptor AT<sub>1</sub> (Paul et al., 2006).

ANG II e aldosterona são considerados prejudiciais para o remodelamento cardíaco porque induzem apoptose (Cigola et al., 1997), hipertrofia ventricular (Liu et al., 1998; Lijnen & Petron, 1999), e aumento na produção de colágeno (Mill et al., 2003; Silvestre et al., 1999), contribuindo assim, para o comprometimento hemodinâmico e para a progressão da IC (Figura 5). Além disso, a Ang II também participa na resposta inflamatória ao facilitar a liberação de quimiocinas, que leva ao recrutamento de neutrófilos para o miocárdio isquêmico. A resposta inflamatória atua para cicatrizar a lesão. Porém o excesso de ativação da atividade inflamatória pode também influenciar diretamente no remodelamento desencadeado pela isquemia, através do afinamento do tecido infartado que induz uma sobrecarga de pressão, gera mais espécies reativas de oxigênio e favorece a hipertrofia excêntrica, e a deposição de fibrose nas áreas remotas. Ao longo dos anos tem sido demonstrado que a resposta inflamatória excessiva após o infarto está associada a efeitos deletérios sobre a função e estrutura cardíaca (Jiang & Liao, 2010; Stefanon et al., 2013). Na figura 6 podemos visualizar um diagrama que representa os principais fatores envolvidos no complexo processo do remodelamento ventricular após o IM, e as respectivas respostas na estrutura e função do miocárdio para manter a função.



**Figura 6:** Diagrama representativo dos principais fatores envolvidos na fisiopatologia do remodelamento ventricular. DC: débito cardíaco; SRAA: Sistema renina angiotensina-aldosterona; RVS: resistência vascular sistêmica; ANG II: angiotensina II; MMPs: metaloproteínas; VE: ventrículo esquerdo; TGF-β1: fator de crescimento transformante β; ANP: peptídeo natriurético atrial; BNP: peptídeo natriurético cerebral; MEC: matriz extracelular; ECA: enzima conversora de angiotensina; ET-1: endotelina 1; NE: norepinefrina; TIMPs: Inibidores teciduais de metaloproteínas de matriz. Adaptado de Sutton & Sharpe, 2000.

### 1.3.2. Sódio no curso do remodelamento ventricular após o infarto

A ingestão de sal tem sido considerada o principal modulador do SRAA endócrino, pois o aumento da ingestão de sódio desativa a produção de renina no aparelho justaglomerular levando à diminuição da produção de ANG II e, conseqüentemente, dos demais peptídios que ocupam lugar abaixo na cascata (Appel et al., 2011). Entretanto, os SRAA locais teriam papel totalmente diferente, e essa modulação seria a justificativa para um robusto corpo de evidências do papel do excesso de sódio na deterioração da função contrátil do ventrículo esquerdo. Em estudo com ratos submetidos ao infarto do miocárdio (Resende & Mill, 2007) foi demonstrado que a sobrecarga de sódio (adição de NaCl a 1% na água de beber) determinou, como se esperava, supressão da atividade da renina plasmática, mas aumentou a atividade da ECA local no coração, com piora no remodelamento.

O excesso de sódio também interfere na resposta inflamatória após o infarto do miocárdio. Um estudo clínico brasileiro investigou a influência do alto consumo de sódio na resposta oxidativa-inflamatória, no remodelamento cardíaco e na mortalidade após IM. Os resultados comprovaram que a alta ingestão de sódio, anteriormente ao IM, aumenta o estresse oxidativo e a reação inflamatória. Além disso, exacerba o remodelamento ventricular e mais importante, aumenta a mortalidade a curto e médio prazo (Costa et al., 2012).

É plausível que a alta ingestão de sódio antes ou após o infarto influencie adversamente o remodelamento cardíaco. Apesar disso, pouco se sabe sobre a influência do sal no remodelamento após o infarto, principalmente em presença de hipertensão arterial.

Como consequência destes achados, comumente pacientes com doença cardiovasculares adotam uma dieta com restrição de sódio. Entretanto, como abordado anteriormente, há ainda dúvidas se tal medida traria apenas benefícios e em todas as situações. A redução de sal na dieta ativa a produção de renina pelo aparelho justaglomerular renal visando aumentar a reabsorção de sódio nos túbulos renais secundariamente ao aumento da produção de ANG II (Mehta et al., 2007). Há

estudos que sugerem aumento da captação cardíaca de renina em presença de níveis elevados dessa enzima na circulação. Desta forma, o aumento da geração local de ANG II em dietas de baixo no coração poderia agravar os efeitos deletérios do remodelamento, incluindo aumento de hipertrofia e de fibrose. Conforme foi observado no estudo de Westendorp et al. (2004), a restrição de sódio manteve a atividade da ECA aumentada no plasma e no ventrículo de ratos após o IM.

Assim, o remodelamento ventricular após o infarto do miocárdio pode ser prejudicado diante de variações no teor de sódio da dieta, frente ao grande efeito neurohumoral exercido por essas variações. Ainda não existem trabalhos que esclareçam a associação entre diferentes padrões de consumo de sódio e o infarto do miocárdio sobre os parâmetros estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo, em animais normotensos e hipertensos.

Neste estudo, visamos preencher essa lacuna manipulando a ingestão de sódio em ratos normotensos e hipertensos após o infarto do miocárdio por um período de dois meses. Identificando assim as consequências desta manipulação na fase em que o remodelamento ventricular já está bem determinado. Nossa hipótese é que, por diferentes mecanismos fisiopatológicos, tanto dietas como baixo ou com alto conteúdo de sódio poderiam apresentar efeito deletério para o remodelamento ventricular em ratos normotensos e hipertensos.

# OBJETIVOS

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os efeitos do consumo de sódio no remodelamento ventricular em ratos normotensos e hipertensos submetidos ao IM.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 2.2.1 Determinar o efeito das dietas com conteúdo variável de sódio na mortalidade após IM;
- 2.2.2 Determinar o efeito das dietas com diferentes conteúdos de sódio na pressão arterial e em parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo de ratos normotensos e hipertensos submetidos ao IM.
- 2.2.3 Determinar o efeito das dietas com diferentes conteúdos de sódio nas adaptações estruturais do ventrículo esquerdo, incluindo a hipertrofia e a deposição remota de colágeno, em ratos normotensos e hipertensos submetidos ao IM.

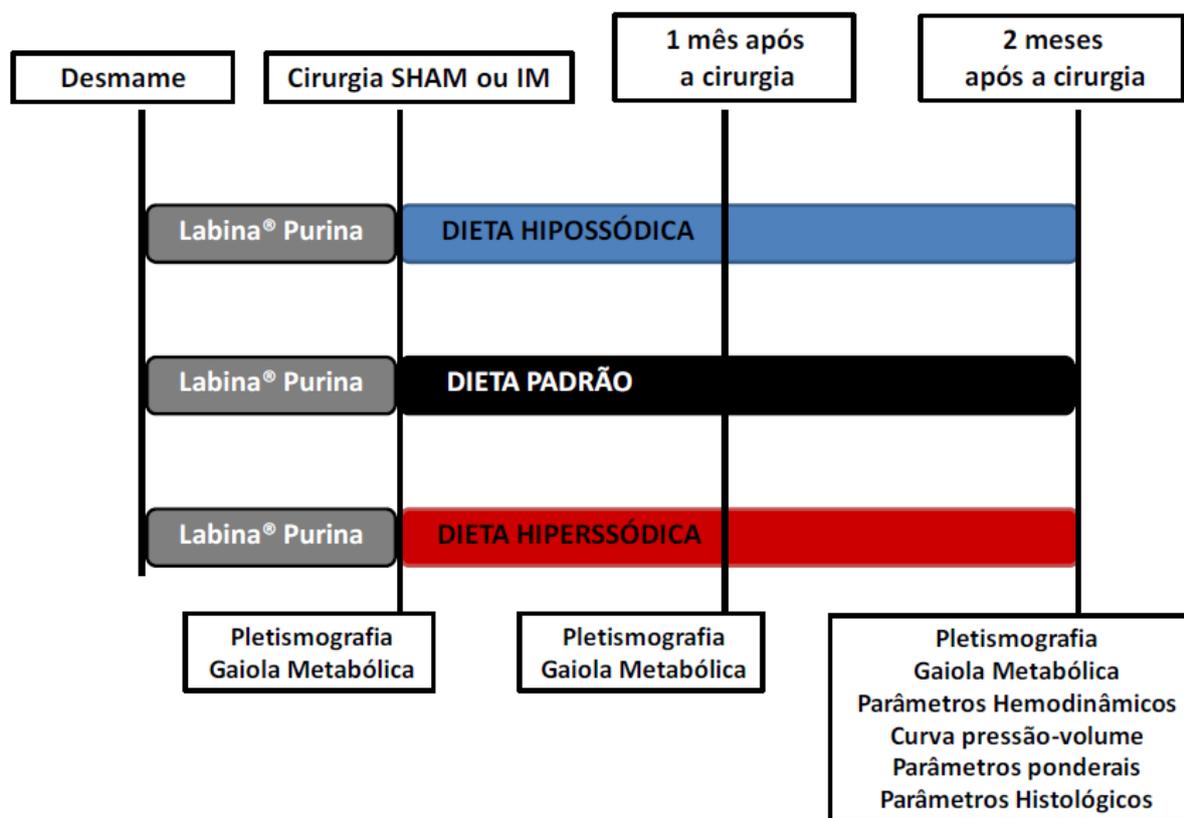
# **MATERIAIS E MÉTODOS**

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Animais de Experimentação

Foram utilizados ratos normotensos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) e ratos SHR, machos, com idade de 8 semanas, obtidos no Biotério do Centro de Ciências da Saúde da UFES. Durante a maior parte do período experimental os animais foram acondicionados em gaiolas coletivas (no máximo 5 animais por gaiola com dimensão de 45 x 30 x 25 cm, mantidas em sala com temperatura controlada (23 a 25°C) em com ciclo claro/escuro de 12/12 h. O acesso à ração e água de beber era livre e todos os todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão Institucional de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFES nº 068/2012).

Doze grupos de animais foram constituídos para este estudo. A figura 7 apresenta esquema que resume o protocolo experimental desenvolvido. Todas as análises realizadas serão descritas a seguir. O acompanhamento semanal do peso dos animais não foi incluído na figura 7.



**Figura 7:** Esquema do protocolo experimental. Os 6 grupos de animais Wistar e os 6 de animais SHR foram alocados de acordo com o tipo de dieta e o procedimento cirúrgico submetido (SHAM ou IM). Após o desmame os animais receberam dieta para roedores (Ração Labina®, PURINA). Antes do procedimento cirúrgico os animais foram submetidos à pletismografia de cauda e alocados em gaiola metabólica. Em seguida, realizou-se o procedimento cirúrgico de IM ou fictícia e a divisão dos animais em grupos, de acordo com o tipo de dieta que iriam receber (padrão, hipossódica e hiperssódica). Todas as três dietas foram trocadas imediatamente após o procedimento cirúrgico e mantidas por 8 semanas. Ao final do quarto mês de vida do animal, foram realizados os experimentos para obtenção dos parâmetros hemodinâmicos, ponderais e histológicos. Os dados apresentados na cor preta representam os resultados em dieta padrão; em azul, a dieta hipossódica; e em vermelha, a hiperssódica.

### 3.2. Produção do infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio foi produzido pela oclusão permanente da artéria coronária descendente anterior esquerda, seguindo a técnica padrão amplamente descrita na literatura (Pfeffer et al., 1979; Mill et al., 1990; Baldo et al., 2008). O animal foi pesado e anestesiado por via intraperitoneal com mistura de quetamina (50 mg/kg, AGENER, BRASIL) e xilazina (10 mg/kg, BAYER, BRASIL). Alcançado o plano

anestésico desejável, o animal teve seus membros fixados a uma mesa cirúrgica, em posição supina. Com uma pequena depilação do tórax, do lado esquerdo, foi realizada a assepsia do local com álcool 70% e incisão na pele do animal, seguida de dissecação dos músculos intercostais e preparação de sutura em bolsa. Era feita então incisão de cerca de 2 cm no quarto espaço intercostal esquerda para exposição do coração. Com uma linha de nylon monofilamento 6.0, a artéria coronária descendente anterior esquerda foi permanentemente ocluída, o coração reposicionado no tórax e a sutura fechada. As modificações no eletrocardiograma pelos diferentes tipos de arritmia (bloqueio átrio-ventricular, batimento prematuro, taquicardia, e fibrilação ventricular), e a recuperação dos movimentos respiratórios normais foram acompanhadas nos vinte minutos seguintes à cirurgia. Caso necessitassem, os animais recebiam assistência cardiorrespiratória.

Os animais controle foram submetidos a uma cirurgia fictícia consistindo na realização de todos os passos descritos anteriormente, exceto a oclusão da artéria coronária (grupo SHAM). Após o procedimento cirúrgico, os ratos foram aleatoriamente acomodados em gaiolas com acesso a água para recuperação da anestesia.

Três dietas foram utilizadas para a realização desse estudo. A dieta controle (padrão) com percentual de 0,3% de NaCl em sua composição, a dieta hiperssódica com o dobro de sódio em relação à dieta padrão (0,6% de NaCl) e a dieta de baixo teor de sódio (hipossódica, com 0,03% NaCl), com conteúdo cerca de 10 vezes menor do que a dieta padrão. Todas as dietas foram fornecidas pela empresa Domeneghetti & Correa Ltda (CNPJ 02.526.741/0001-36, Jaú-SP). Os demais itens da dieta foram mantidos com valores estáveis em relação à dieta padrão para roedores, incluindo o conteúdo calórico por grama de ração. É importante destacar que do desmame até o segundo mês de vida, todos os animais recebiam a dieta padrão Labina®Purina. Posteriormente à cirurgia de IM ou SHAM, todos os animais tiveram a dieta substituída por uma das 3 citadas acima (hipossódica, padrão, hiperssódica). Devido às semelhanças nas suas composições, a terminologia "dieta padrão" utilizada no texto refere-se tanto a dieta Labina®Purina quanto à normossódica (controle) fabricada pela empresa Domeneghetti & Correa Ltda.

Os animais foram divididos aleatoriamente em 12 grupos, conforme identificação abaixo. Sendo 6 grupos de animias submetidos à cirurgia fictícia (SHAM) e 6 grupos submetidos à ligadura da artéria coronária (IM). Os grupos SHAM estão representados com a primeira letra S, e os infartados com as letras IM. Em seguida, estão identificadas as espécies dos animais, Wistar (letra W) ou SHR. Por último a dieta em que foram submetidos: dieta hipossódica ou hiperssódica. A dieta padrão não está descrita na legenda dos grupos.

**S-W:** rato Wistar em dieta normossódica (0,3% NaCl) durante todo o período estudado, antes e após a cirurgia fictícia;

**S-W hipossódica:** rato Wistar submetidos à cirurgia fictícia de obstrução da artéria coronária e dieta hipossódica (0,03% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**S-W hiperssódica:** rato Wistar submetidos à cirurgia fictícia de obstrução da artéria coronária e dieta hiperssódica (0,6% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**S-SHR:** rato SHR em dieta normossódica (0,3% NaCl) durante todo o período estudado, antes e após a cirurgia fictícia;

**S-SHR hipossódica:** rato SHR submetidos à cirurgia fictícia de obstrução da artéria coronária e dieta hipossódica (0,03% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**S-SHR hiperssódica:** rato SHR submetidos à cirurgia fictícia de obstrução da artéria coronária e dieta hiperssódica (0,6% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida.



SHAM

IM

**IM-W:** rato Wistar em dieta normossódica (0,3% NaCl) durante todo o período estudado, antes e após a cirurgia de obstrução da artéria coronária;

**IM-W hipossódica:** rato Wistar submetidos à cirurgia de obstrução da artéria coronária e dieta hipossódica (0,03% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**IM-W hiperssódica:** rato Wistar submetidos à cirurgia de obstrução da artéria coronária e dieta hiperssódica (0,6% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**IM-SHR:** rato SHR em dieta normossódica (0,3% NaCl) durante todo o período estudado, antes e após a cirurgia de obstrução da artéria coronária;

**IM-SHR hipossódica:** rato SHR submetidos à cirurgia de obstrução da artéria coronária e dieta hipossódica (0,03% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida;

**IM-SHR hiperssódica:** rato SHR submetidos à cirurgia de obstrução da artéria coronária e dieta hiperssódica (0,6% NaCl) do segundo ao quarto mês de vida.

### 3.3 Avaliação não invasiva da pressão arterial

A medida da pressão arterial sistólica (PAS) por pletismografia de cauda foi realizada no dia que antecedeu o procedimento cirúrgico de inclusão no protocolo e repetida após 30 e 60 dias do início das diferentes dietas. Antes da realização dos registros foi necessário familiarizar os animais no equipamento (IITC INC/Life Science, 23924 Victory Blvd, Woodland Hills, Ca 91367-1253 USA) nos 3 dias anteriores a data do registro. A aclimação consistiu no acondicionamento do

animal por cerca de 10 minutos no equipamento, evitando a influência do estresse sobre a pressão arterial. No dia do registro os animais foram acomodados na câmara aquecida, com um *cuff* de pulso pneumático acoplados na região proximal da cauda. Um esfigmomanômetro foi insuflado e desinsuflado automaticamente e o valor da PAS obtido através dos sinais do transdutor acoplado a um computador, como descrito em trabalhos anteriores (Baldo et al., 2011; Lima et al., 2006). A temperatura variou entre 29 e 32°C durante o período máximo de 40 minutos em que o animal permaneceu no equipamento. Foi obtida a média de um número não inferior a 3 registros por animal, sendo descartados os registros associados com movimento da cauda.

### 3.4 Parâmetros obtidos em gaiolas metabólicas

Para as avaliações do consumo de água e ração, e do volume urinário cada animal foi individualmente colocado em gaiola metabólica individual (TECNIPLAST, ITALIA) pelo período de 48 horas. As primeiras 24 h foram destinadas à ambientação do animal à gaiola e as seguintes a avaliação dos parâmetros metabólicos. A ração foi pesada em balança com precisão de 0,1 grama. A água e a urina medidas em proveta com precisão em 1 mL. De posse da quantidade de ração consumida foi calculada a quantidade de sódio ingerida levando em consideração a informação sobre o teor de sódio presente em cada ração conforme especificação do fabricante. Cada animal incluído no protocolo foi avaliado na gaiola metabólica em 3 momentos: antes do procedimento cirúrgico e aos 30 e 60 dias após estarem ingerindo a dieta específica do grupo.

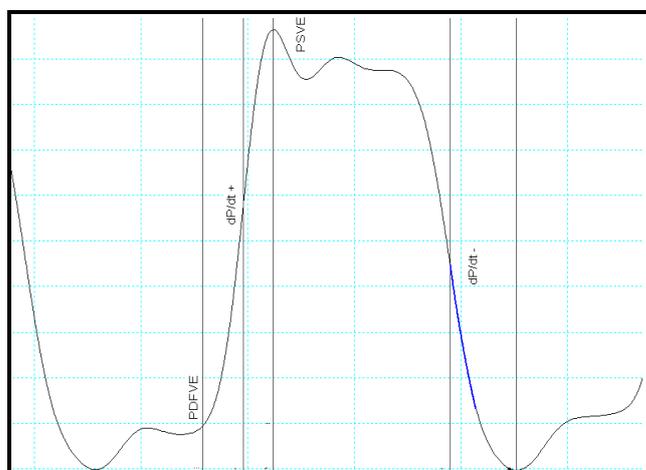
### 3.5 Avaliação Hemodinâmica

Completados 60 dias do início do protocolo, os animais foram anestesiados com mistura de quetamina (50 mg/kg, AGENER, BRASIL) e xilazina (10 mg/kg, BAYER,

BRASIL) por via intraperitoneal. Atingindo o ponto cirúrgico, os animais foram rapidamente afixados em uma mesa cirúrgica na posição supina para o procedimento de cateterismo ventricular esquerdo como descrito anteriormente (Forechi et al., 2012). Antes de iniciar o procedimento, o comprimento mento-anal foi obtido por meio de uma fita métrica.

Uma tricotomia foi realizada na altura do pescoço seguida de uma pequena incisão na pele. Após localização e dissecação da artéria carótida direita, um cateter de polietileno (PE 50) preenchido com salina e heparina foi inserido através do lúmen do vaso até a aorta, sendo posteriormente avançado até o ventrículo esquerdo. Um transdutor de pressão (TRI 21, Letica Scientific Instruments, Espanha) conectado ao cateter transformou o estímulo mecânico em estímulo elétrico. O estímulo era amplificado (Powerlab/4SP ML750, ADInstrument, Australia) e transmitido a um computador para processamento digital do registro de pressão.

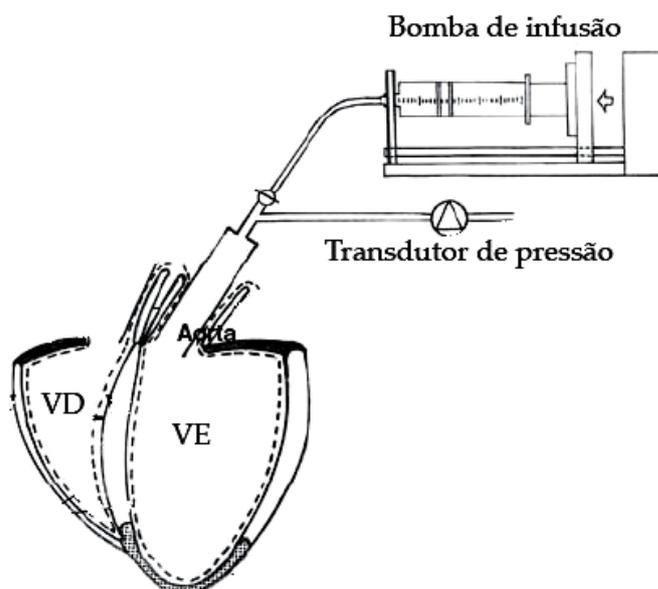
A frequência cardíaca (FC) foi obtida através do número de pulsos arteriais por minuto, além da PAS e pressão arterial diastólica (PAD). No ventrículo esquerdo, foram obtidas as pressões sistólica (PSVE) e diastólica final (PDFVE), além da derivada máxima de contração e relaxamento ( $dP/dt +$  e  $dP/dt -$ , respectivamente). Os parâmetros de cada animal foram obtidos pelo valor médio das curvas de pressão em um registro estável com duração aproximada de 20 minutos. A Figura 8 mostra uma curva típica de pressão ventricular esquerda, indicando os pontos de obtenção de cada parâmetro.



**Figura 8.** Figura representativa de uma onda de pressão intraventricular, delimitando os pontos de onde foram obtidos os valores de cada parâmetro.

### 3.6 Obtenção da curva Pressão-Volume no coração *in situ*

Após obtenção dos registros hemodinâmicos e o animal ainda anestesiado, o coração foi parado em diástole pela injeção endovenosa de 0,3 mL de KCl (3 M). Imediatamente, uma cânula de dupla luz (uma cânula PE 50 inserida em outra cânula PE 200) foi introduzida ao VE por meio da aorta. Um fio de algodão foi usado para amarrar o anel átrio ventricular com a cânula inserida na cavidade do ventrículo esquerdo. Uma incisão na parede do ventrículo direito (VD) foi realizada a fim de evitar qualquer efeito compressivo por líquido no septo interventricular e assim, causar variação na força pressórica sobre o ventrículo esquerdo (VE). O ventrículo esquerdo era suavemente comprimido com os dedos (com a cânula aberta) para eliminação do excesso de líquido na cavidade ventricular, gerando tipicamente um pressão negativa da ordem de -5 mmHg. Em seguida a cânula de PE200 era acoplada a uma bomba (BI Insight Equipamentos, Brasil) para infusão contínua de uma solução salina (NaCl 0,9%) na velocidade de 0,68 mL/min. Era feito o registro contínua da pressão intracavitária através da cânula de PE acoplada ao transdutor de pressão. A solução salina foi injetada até se atingir a pressão de 30 mmHg (Fletcher et al., 1981; Baldo et al., 2011). A Figura 9 ilustra esquematicamente a preparação para obtenção da curva pressão-volume.



**Figura 9.** Figura representativa da preparação para a obtenção da curva pressão-volume. Adaptado de Jugdutt et al., (2007).

De cada animal eram obtidas, pelo menos, duas curvas pressão-volume no intervalo 10 minutos após a parada cardíaca para se evitar a influência da rigidez cardíaca na posição da curva. A curva de cada coração era obtida pela média de volume injetado em valores fixos de pressão (0; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5 e 30 mmHg).

A análise da curva pressão-volume obtida foi realizada como descrito previamente (Baldo et al., 2011). Inicialmente, a curva foi dividida em dois segmentos. O primeiro, no intervalo de pressão de 0 a 5 mmHg, ajustada por regressão linear simples ( $y=a + bx$ , onde  $b$  representa o coeficiente angular da reta). Esse primeiro segmento, caracterizado pelo enchimento passivo da câmara ventricular, é proporcional à dilatação da câmara ventricular *in vivo*. A comparação intergrupos foi feita pela análise das diferentes inclinações das retas de regressão.

O segundo segmento da curva correspondeu ao segmento no qual a pressão intraventricular aumentou de 5 para 30 mmHg, o qual foi ajustado para uma exponencial de primeira ordem ( $P = P_o \cdot e^{hV}$ ). A constante de rigidez da câmara é proporcional ao expoente "h".

Após os experimentos, o coração utilizado na análise descrita acima foi retirado, lavado com solução salina e os átrios desprezados. O excesso de água foi removido com papel filtro antes da pesagem em balança de precisão (Marte, mod. AL500, com precisão de 0,1 mg). O pulmão, o fígado, o músculo gastrocnêmio e o rim direito também foram retirados, desumidificados com papel de filtro e pesados. Para se determinar o percentual de água, os órgãos foram colocados em estufa a 96 °C por 24 horas (Baldo et al., 2011; Mori et al., 2009; Mill et al., 2003). Finalmente, a tibia era removida, liberada dos tecidos anexos e seu comprimento determinado com paquímetro.

### **3.7 Análise histológica**

Para as análises histológicas, os corações foram cortados em 3 secções transversas: ápice, anel mediano (aproximadamente 3 mm) e base. Somente o anel mediano foi utilizado para as análises.

#### **3.7.1 Preparação do material**

Após o corte, a superfície distal do anel mediano do coração foi identificado e posicionado em cassete histológico (Easy Path) de forma que o corte iniciasse dessa região após inclusão do tecido em parafina histológica (EasyPath). Para tal, utilizou-se um processador automático de tecidos (Lupetec Modelo PT 05) e a imersão do material foi feita automaticamente seguindo as etapas descritas abaixo:

- a) Imersão em etanol 70% por 30 minutos, seguido de;
- b) Etanol 80% por 30 minutos;
- c) Etanol 100% por 30 minutos;
- d) Xilol + etanol (1:1) por 30 minutos;
- e) Xilol por 30 minutos;
- f) Xilol + parafina (1:1) por 30 minutos;
- g) Parafina histológica a 60°C por 60 minutos;
- h) Parafina a 60°C rapidamente;
- i) Inclusão em parafina a 60°C em formas especiais e secagem. Para essa etapa utilizou-se um dispensador de parafina e uma placa refrigerada (Lupetec).

### 3.7.2 Seleção dos cortes

Na microtomia, foram feitos cortes transversais de 6 µm de espessura a nível do músculo papilar, iniciando pela superfície apical do anel mediano do miócito. Uma média de 4 secções foram obtidos e montados em lâminas de vidro para coloração. O corante *Picrosirius red*, promove uma coloração avermelhada na área de colágeno e amarelada no resto do tecido, constituindo um método histoquímico específico para quantificação do colágeno intersticial. O protocolo de coloração está descrito a seguir:

- a) Xilol I: 5 minutos;
- b) Xilol II: 5 minutos;
- c) Xilol III: 5 minutos;
- d) 50% Álcool Etílico (95%) – 50% Xilol: 5 minutos;
- e) Álcool Etílico (95%) I: 5 minutos;
- f) Álcool Etílico (95%) II: 5 minutos;
- g) Álcool Etílico (95%) III: 5 minutos;
- h) Água corrente: 10 minutos;
- i) Corante *Picrosirius*: 1 hora;
- j) Água corrente: 10 minutos;
- k) Álcool Etílico (95%) I: 5 minutos;
- l) Álcool Etílico (95%) II: 5 minutos;
- m) Álcool Etílico (95%) III: 5 minutos;
- n) 50% Álcool Etílico (95%) – 50% Xilol: 5 minutos;
- o) Xilol I: 5 minutos;
- p) Xilol II: 5 minutos;
- q) Xilol III: 5 minutos.

Para análise da área de secção transversa foi realizada a coloração com *Hematoxilina e eosina*. Os cortes foram corados inicialmente com *Hematoxilina* para identificação do núcleo na cor azul arroxeado, em seguida, pela *Eosina* para marcar em rosa o citoplasma. O protocolo está descrito abaixo:

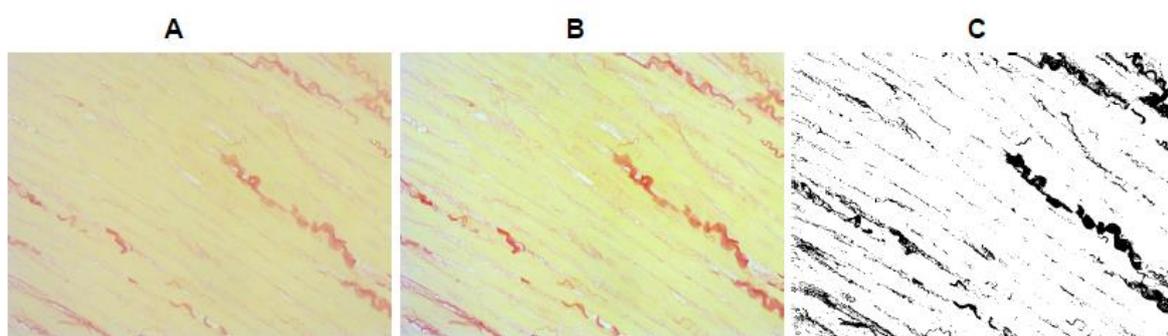
- a) Xilol I: 5 minutos;
- b) Xilol II: 5 minutos;
- c) Xilol III: 5 minutos;
- d) 50% Álcool Etílico (95%) – 50% Xilol P.A.: 5 minutos;
- e) Álcool Etílico (95%) I: 5 minutos;
- f) Álcool Etílico (95%) II: 5 minutos;
- g) Álcool Etílico (95%) III: 5 minutos;
- h) Água corrente: 10 minutos;
- i) Hematoxilina de Mayer: 15 minutos;
- j) Água corrente: 10 minutos;
- k) Eosina: 2 minutos;
- l) Álcool Etílico (95%) I: 5 minutos;
- m) Álcool Etílico (95%) II: 5 minutos;
- n) Álcool Etílico (95%) III: 5 minutos;
- o) 50% Álcool Etílico (95%) – 50% Xilol P.A.: 5 minutos;
- p) Xilol I: 5 minutos;
- q) Xilol II: 5 minutos;
- r) Xilol III: 5 minutos.

As lâminas coradas foram fotografadas com uma câmera acoplada a um microscópio ótico (BEL, Engineering, Top Light B2, Itália) sob aumento de 400 vezes.

### 3.7.3 Determinação do colágeno e da área de secção transversa de miócitos

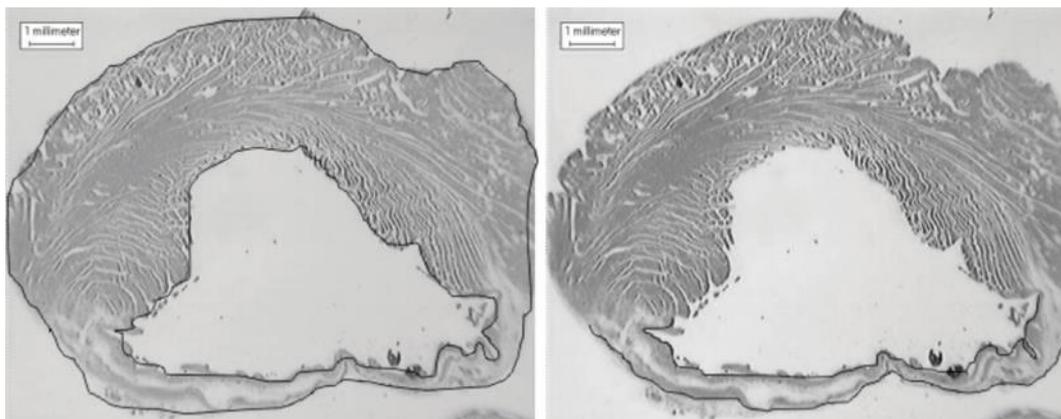
Somente o colágeno intersticial da camada mesocárdica foi avaliado porque as fibras musculares apresentam uma direção circunferencial nessa região, sendo

evitados os campos com vasos sanguíneos. Para anular as diferenças na luminosidade entre as fotos, foi aplicada a ferramenta de “correção automática” do software *Microsoft® Office Picture Manager* (Figura 10). Nos grupos IM, somente a área ventricular remanecente foi avaliada. A área ocupada pela coloração vermelha foi apresentada como percentual de colágeno em relação à área total do campo (Figura 10). As análises foram realizadas em um mínimo de 15 fotos por animal utilizando o software de análise de imagens Image J (v. 1.43u, National Institute of Health, EUA).



**Figura 10.** Foto representativa da região mesocárdia utilizada para quantificação do colágeno intersticial (corado em vermelho). A, foto original; B, foto após aplicação da ferramenta “correção automática” do software *Microsoft® Office Picture Manager*. C, Colágeno representado em preto para cálculo do percentual em relação à área total do campo.

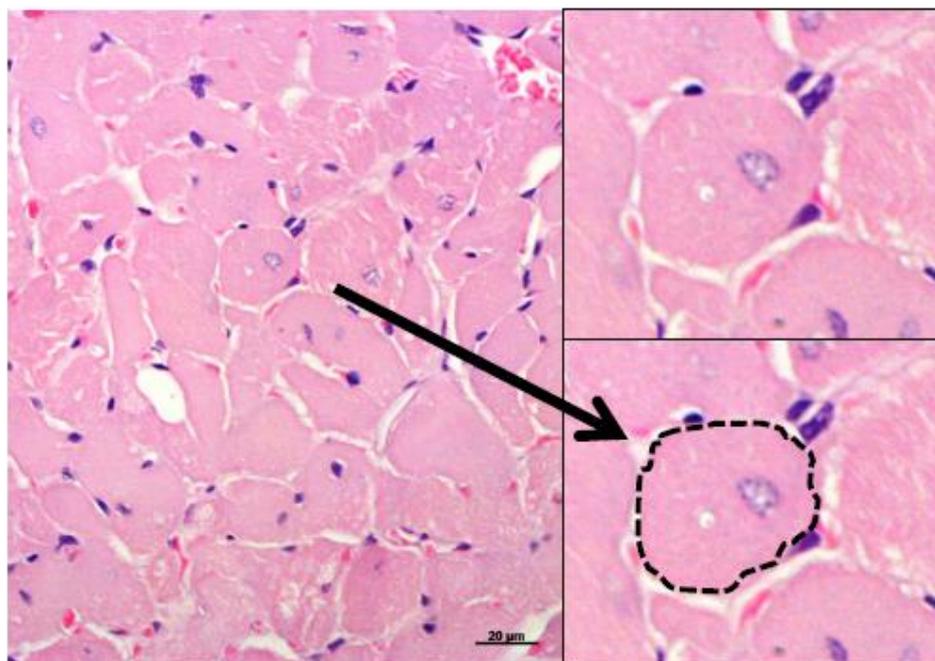
A extensão do infarto também foi quantificada nos cortes transversais corados com *Picrosirius*, por meio da perimetria digital, semelhante a descrições prévias (Fishbein et al., 1978). Uma característica relevante desse modelo de IM experimental, é que a porcentagem do infarto no ápice é maior que na base do ventrículo esquerdo. No entanto, o corte transversal medial do ventrículo esquerdo, reflete o tamanho do infarto de todo o ventrículo esquerdo. Assim, a utilização apenas dessa região simplifica a determinação do tamanho do infarto e foi utilizada conforme descrito a seguir.



**Figura 11.** Avaliação do tamanho do infarto por meio da determinação das circunferências epicárdicas e endocárdicas dos segmentos infartados (direita) em relação às circunferências epicárdicas e endocárdicas totais do ventrículo esquerdo (esquerda). Adaptado de Zornoff et al., 2009.

O perímetro epicárdico foi manualmente delimitado com o auxílio do programa de análise de imagens, Image J. Posteriormente, o perímetro epicárdico correspondente à área infartada (delimitada pela coloração com Picrosirius) foi estabelecido. Todo procedimento foi realizado também para o endocárdio. A extensão do infarto foi apresentada como o valor percentual médio do perímetro infartado do ventrículo esquerdo, calculado pela fórmula (circunferência do endocárdio + epicárdio do tecido infartado/ circunferência do endocárdio + epicárdio do ventrículo esquerdo). O tamanho do infarto foi determinado pela média de 3 cortes transversais (Bozi et al., 2013)

Para determinação da área de secção transversa, as imagens foram obtidas da região subendocárdica e epicárdica porque as fibras musculares estão orientadas longitudinalmente. Só foram incluídos na análise miócitos posicionados perpendicularmente ao plano de corte nos quais o núcleo era claramente visível e ocupava a região central da célula, ou ligeiramente lateralizada (figura 12). Um examinador cego em relação aos grupos experimentais selecionou células cuja membrana celular estava bem delimitada (figura 12). O músculo papilar não foi incluído nas análises. Em cada rato, foi mensurada a área de secção transversa de 30-50 miócitos. As análises foram realizadas utilizando o software Image J.



**Figura 12.** Medida da área de secção transversa de miócito em corte corado com hematoxilina e eosina. À esquerda uma imagem do tecido cardíaco sob aumento de 400 vezes. À esquerda um miócito foi selecionado e ampliado. O contorno fo tracejado e a área determinada pelo software Image J.

### 3.8 Análise estatística

Para verificar a adequação dos dados à distribuição Gaussiana, foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Comparações entre seis médias independentes foram feitas utilizando a análise de variância (ANOVA) de três fatores. Quando a ANOVA foi significativa, foi realizado o teste de Fisher's para comparações múltiplas. A curva de mortalidade foi construída seguindo o modelo de Kaplan-Meier, e as diferenças entre as curvas foram analisadas através do teste log rank. Análise de correlação de Pearson foi utilizada para avaliar associação entre duas variáveis. As diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software GB-STAT (v.9.0, Dynamic Microsystems Inc. 2002), e a construção das figuras foi realizada com o auxílio do software OriginPro (v. 7.5, OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA).

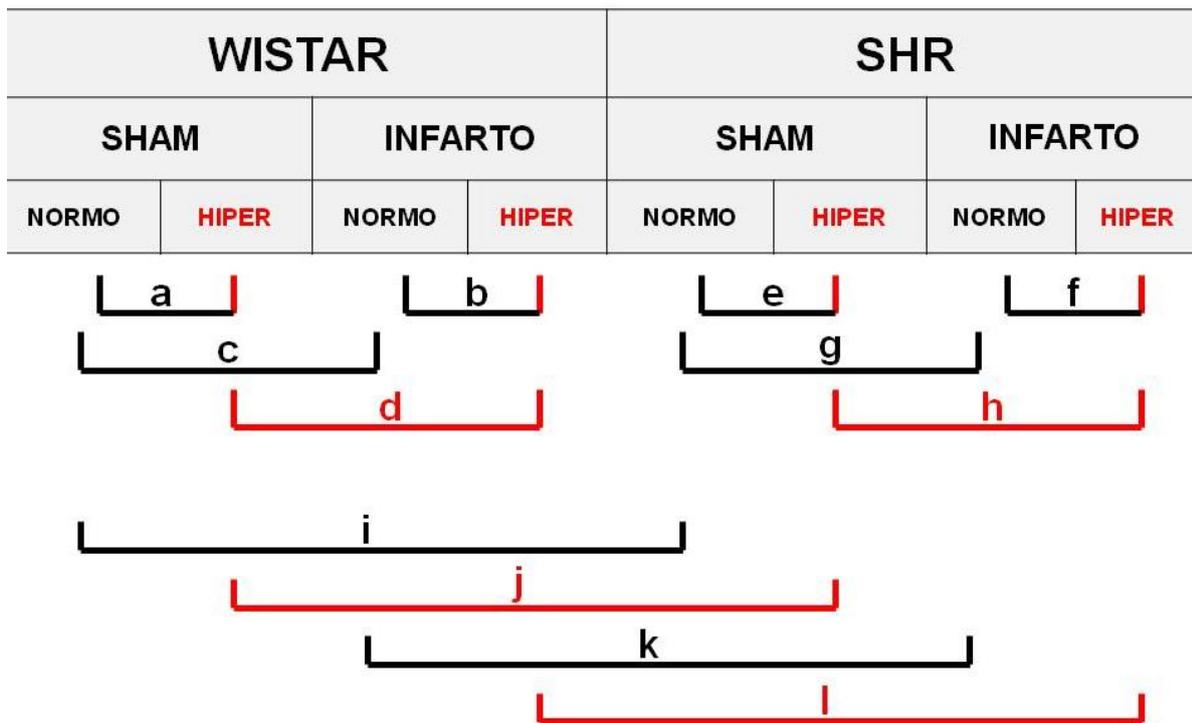
**RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

Para melhor apresentação no texto e compreensão do leitor, os resultados serão separados em duas seções de acordo com a dieta à qual os animais foram submetidos. Na primeira seção, serão apresentados os dados dos grupos submetidos às dietas hiperssódica e normossódica. Em seguida, serão apresentados os resultados da dieta hipossódica.

### 4.1. Efeitos crônicos da dieta hiperssódica após o infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos

Os resultados abaixo mostram os efeitos da dieta hiperssódica nos animais normotensos e hipertensos após 60 dias produção do infarto ou cirurgia fictícia. Um total de oito grupos foi estudado. Para facilitar a identificação, os quatro grupos submetidos à dieta hiperssódica estão representados na cor vermelha e os quatro submetidos à dieta padrão estão representados na cor preta. A figura 13 mostra o esquema das comparações intra e intergrupos feitas na análise estatística e também as letras que simbolizam a ocorrência de  $P < 0,05$  em cada teste. A análise intragrupos está representada pelo intervalo de letra *a-h*; já o intervalo de letras *i-l* representa as diferenças intergrupos.



**Figura 13.** Esquema ilustrando as comparações intra e intergrupos estudadas nas análises estatísticas. As letras representam a presença de diferença ( $P < 0,05$ ) entre os respectivos grupos. A análise intragrupos está representada pelo intervalo de letra *a-h*: A letra a representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; b, o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar infartados; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; e, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; f, o efeito da dieta hiperssódica em animais hipertensos infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados. As letras *i* a *l* representam as diferenças intergrupos: i o efeito da hipertensão em animais SHAM; j o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; k o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

#### 4.1.1. Avaliação da mortalidade

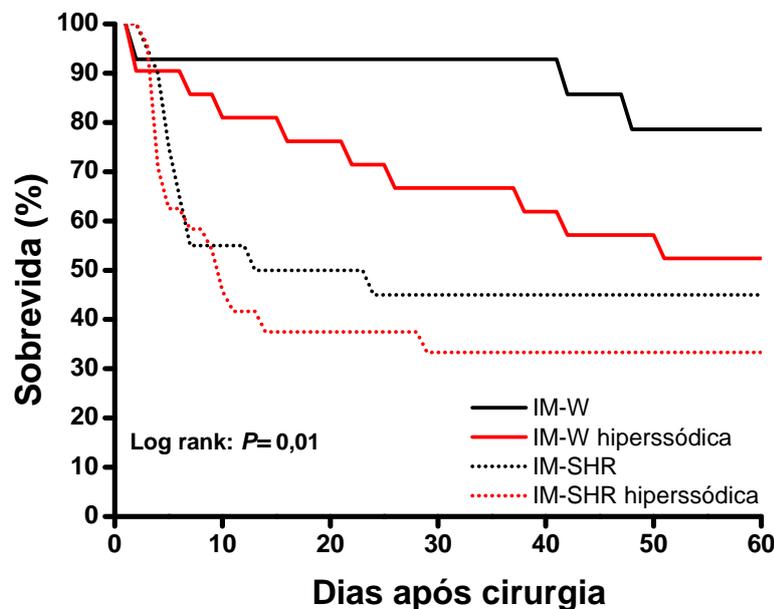
Não houve mortalidade nos 50 animais submetidos à cirurgia fictícia. Estes foram divididos em 4 grupos, sendo 11 animais Wistar na dieta padrão e 13 na dieta com alto teor de sódio, e 26 animais SHR divididos igualmente nas duas dietas.

Avaliou-se a mortalidade no grupo submetido à cirurgia de infarto ao longo dos 50 dias de seguimento. Neste período 40 animais morreram, sendo 3 Wistar e 11 SHR em dieta padrão e 10 animais Wistar e 16 SHR em dieta hiperssódica. A figura 14

mostra a curva de mortalidade construída pelo método de Kaplan-Meier. A análise de log rank evidenciou diferença significativa na frequência de mortalidade entre os grupos ( $P=0,013$ ).

Avaliando os animais Wistar e SHR em dieta padrão observa-se um aumento significativo da mortalidade em SHR ( $P=0,012$ ), havendo menor chance de sobrevida em animais hipertensos submetidos ao infarto (78,57% em Wistar e 45% em SHR;  $P= 0,012$ ). A curva Kaplan-Meier (figura 2) também mostra que nos animais hipertensos a mortalidade é bem mais precoce em relação aos normotensos. Assim, nos 10 primeiros dias após infarto praticamente 50% dos animais hipertensos vão a óbito, ocorrendo menos de 10% de óbito no grupo dos Wistar normotensos.

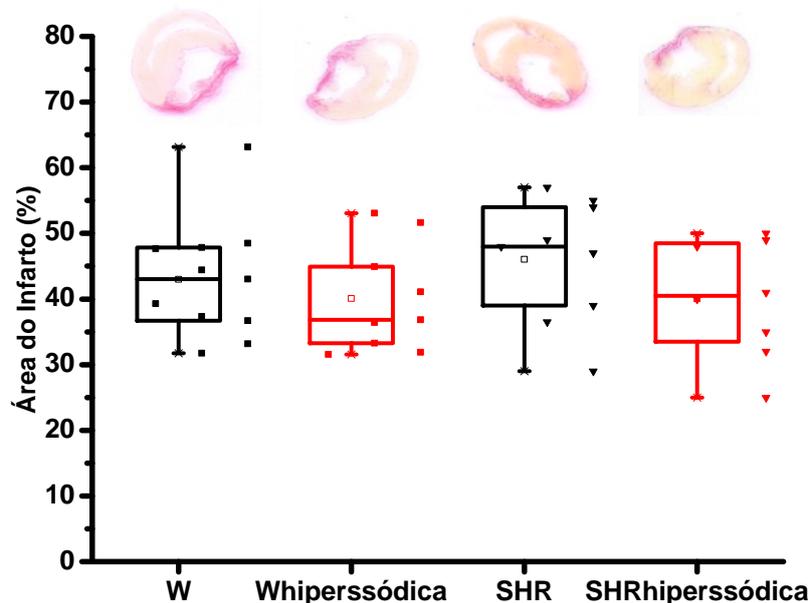
Com a ingestão de alto sódio após o infarto, a mortalidade aumenta em animais normotensos ( $P=0,037$ ) e não se altera em animais hipertensos. Isso significa que a dieta com alto sódio após o infarto reduz as chances de sobrevida (52,78%) em normotensos. Nos hipertensos, a chance de sobrevida já está baixa que não apresentou diferença estatística, apesar do menor percentual em relação à dieta controle (33,33%).



**Figura 14.** Curva de Kaplan-Meier para a mortalidade em animais normotensos (linhas contínuas) e hipertensos (linhas tracejadas) submetidos à dieta normossódica (linha preta) ou hiperssódica (linha vermelha) ao longo dos 60 dias após a cirurgia de infarto do miocárdio.

#### 4.1.2. Avaliação da área do infarto

Entre os animais infartados que sobreviveram, foram excluídos 7 animais das análises porque a área de infarto avaliada por planimetria digital após coloração com Picrosirius foi menor do que 25%, sendo 3 do grupo Wistar em dieta padrão e 1 em dieta hiperssódica e 2 animais em cada um dos grupos de hipertensos. Cabe destacar que esses animais não foram incluídos nas análises de mortalidade. Essas exclusões resultou em 4 grupos de ratos com tamanho de infarto similar (Wistar-normossódica:  $43,0 \pm 2,7\%$ ; Wistar-hiperssódica:  $40,1 \pm 2,7\%$ ; SHR-normossódica:  $46,1 \pm 3,1\%$ ; SHR-hiperssódica:  $40,0 \pm 3,2\%$ ;  $P > 0,05$ ). Desta forma, a interferência no remodelamento cardíaco pode ser avaliada sem a interferência da extensão da área de infarto. Como esperado, nenhum animal submetido à cirurgia fictícia mostrou cicatriz nas lâminas coradas com picrosirius. A Figura 15 apresenta cortes histológicos representativos de cada um dos quatro grupos (parte superior) e Box-plot (parte inferior) que apresenta a mediana e indicadores de dispersão o tamanho da área de infarto.



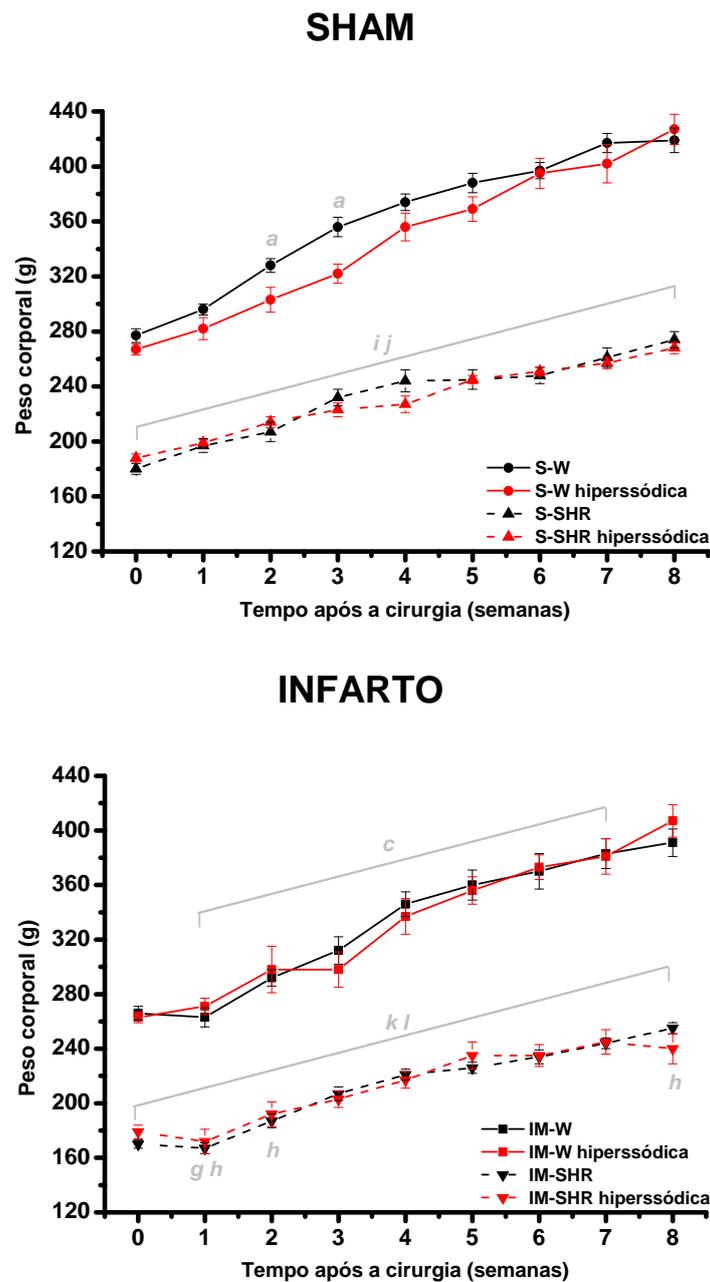
**Figura 15.** Box-plot da área do infarto avaliada 60 dias após a ligadura coronariana em animais normotensos (quadrados) e hipertensos (triângulo invertido) submetidos à dieta normossódica (cor preta) ou hiperssódica (cor vermelha). Os animais estão representados individualmente para melhor visualização da dispersão dos dados. O *box* representa o desvio padrão, a linha horizontal representa a mediana, o quadrado menor no interior do *box* representa a média, as delimitações superior e inferior representam o percentil 5 e 95 %.

#### 4.1.3. Parâmetros ponderais e morfométricos

A Figura 16 mostra a evolução temporal do peso corporal dos animais após a ligadura coronariana ou cirurgia fictícia. Como podemos observar, os animais hipertensos apresentam menor peso corporal quando comparados aos normotensos durante todo o período. Essa diferença está presente independentemente da dieta ou procedimento cirúrgico em que foram submetidos (representados pelo intervalo de letras *i-l*).

O peso corporal antes da cirurgia era similar em todos os grupos de animais normotensos, o mesmo ocorrendo com todos os grupos de hipertensos. Com a cirurgia de infarto do miocárdio, ocorre perda de peso corporal, observado após 7 dias da cirurgia, tanto em animais normotensos como em hipertensos (representados na figura 16 pelas letras *c* e *g*). Essa diferença se manteve significativa durante quase todo período de acompanhamento (7 semanas) em animais normotensos. Em hipertensos, a recuperação de peso corporal em relação aos ratos SHAM ocorreu na segunda semana.

A dieta hiperssódica atenuou o ganho de peso corporal os ratos sob cirurgia fictícia nas primeiras semanas de tratamento, mas essa diferença em relação ao grupo sob dieta normal desapareceu a partir da quarta semana (Fig. 16). Com o infarto, a dieta hiperssódica não afetou o ganho de peso corporal.



**Figura 16.** Avaliação temporal do peso corporal após cirurgia fictícia ou infarto em animais normotensos (linha contínua) e hipertensos (linha tracejada) submetidos à dieta padrão (cor preta) ou com alto teor de sódio (cor vermelha). Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguida pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a, representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados; i o efeito da hipertensão em animais SHAM; j o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; k o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

Os parâmetros morfométricos e ponderais dos animais 60 dias após a cirurgia estão apresentados na Tabela 1. Além do peso corporal, os animais SHR possuem o peso muscular, o peso de órgãos (fígado e rim), o comprimento naso-anal e o comprimento da tíbia menores em relação aos animais Wistar. Com o infarto do miocárdio, ocorre aumento do peso ventricular e diminuição do peso renal em animais normotensos e hipertensos. Pode-se observar também um aumento significativo no peso do pulmão dos animais hipertensos infartados.

Analisando o efeito da dieta hiperssódica separadamente, observa-se aumento do peso ventricular em animais SHAM independentemente da pressão arterial, e um aumento do peso renal em animais normotensos.

Com o infarto, a dieta hiperssódica aumenta o peso ventricular dos animais Wistar apenas em relação ao respectivo SHAM, não havendo aumento adicional do peso em relação ao infartado em dieta padrão. O mesmo não ocorre nos animais hipertensos, ou seja, o aumento de peso do ventrículo esquerdo aparece tanto ao comparar com o SHAM hiperssódico quanto com o infartado normossódico. Pode-se observar ainda, um aumento significativo no peso do pulmão nos animais infartados e em dieta hiperssódica.

Tabela 1. Parâmetros ponderais e morfométricos avaliados 60 dias após a cirurgia.

|                                  |      | <i>WISTAR</i>      |                       | <i>SHR</i>            |                     |
|----------------------------------|------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|                                  |      | Normossódica       | Hiperssódica          | Normossódica          | Hiperssódica        |
| <b>Peso Corporal (g)</b>         | Sham | 419 ± 9            | 427 ± 11              | 274 ± 6 <i>i</i>      | 268 ± 4 <i>j</i>    |
|                                  | IM   | 391 ± 10           | 407 ± 12              | 255 ± 4 <i>k</i>      | 240 ± 11 <i>h l</i> |
| <b>Tíbia (mm)</b>                | Sham | 42 ± 0,5           | 43 ± 0,4              | 38 ± 0,3 <i>i</i>     | 37 ± 0,8 <i>j</i>   |
|                                  | IM   | 43 ± 0,3           | 43 ± 0,6              | 37 ± 0,3 <i>k</i>     | 37 ± 0,4 <i>l</i>   |
| <b>Comprimento (cm)</b>          | Sham | 23,6 ± 0,2         | 24,0 ± 0,3            | 20,8 ± 0,2 <i>i</i>   | 20,5 ± 0,1 <i>j</i> |
|                                  | IM   | 23,3 ± 0,2         | 23,5 ± 0,2            | 20,6 ± 0,2 <i>k</i>   | 20,2 ± 0,3 <i>l</i> |
| <b>Ventrículos (mg)</b>          | Sham | 979 ± 22           | 1270 ± 38 <i>a</i>    | 985 ± 17              | 1092 ± 21 <i>j</i>  |
|                                  | IM   | 1253 ± 69 <i>c</i> | 1351 ± 51             | 1310 ± 77 <i>g</i>    | 1288 ± 84 <i>h</i>  |
| <b>Ventrículos/tíbia (mg/mm)</b> | Sham | 233 ± 5            | 298 ± 9 <i>a</i>      | 260 ± 4               | 297 ± 11            |
|                                  | IM   | 293 ± 15 <i>c</i>  | 315 ± 10              | 350 ± 20 <i>g k</i>   | 356 ± 25 <i>h l</i> |
| <b>Pulmões (mg)</b>              | Sham | 1823 ± 62          | 1991 ± 64             | 1869 ± 91             | 1870 ± 79           |
|                                  | IM   | 2215 ± 207         | 2810 ± 212 <i>b d</i> | 2880 ± 272 <i>g k</i> | 2733 ± 263 <i>h</i> |

|                                   |      |                   |                       |                       |                    |
|-----------------------------------|------|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| <b>Pulmões/tíbia (mg/cm)</b>      | Sham | 433 ± 13          | 468 ± 15              | 492 ± 22              | 508 ± 26           |
|                                   | IM   | 517 ± 46          | 656 ± 44 <i>b d</i>   | 767 ± 71 <i>g k</i>   | 779 ± 71 <i>h</i>  |
| <b>% de água no pulmão</b>        | Sham | 80,10 ± 0,19      | 79,83 ± 0,15          | 80,22 ± 0,41          | 80,25 ± 0,34       |
|                                   | IM   | 80,46 ± 0,39      | 80,84 ± 0,37          | 81,28 ± 0,36 <i>g</i> | 80,79 ± 0,49       |
| <b>Rim (mg)</b>                   | Sham | 1400 ± 29         | 1596 ± 57             | 1023 ± 30             | 1045 ± 17          |
|                                   | IM   | 1231 ± 59         | 1451 ± 48             | 901 ± 22 <i>g k</i>   | 992 ± 24 <i>f</i>  |
| <b>Rim/tíbia (mg/cm)</b>          | Sham | 333 ± 6           | 375 ± 14 <i>a</i>     | 269 ± 7 <i>i</i>      | 284 ± 9 <i>j</i>   |
|                                   | IM   | 288 ± 13 <i>c</i> | 339 ± 8 <i>b d</i>    | 240 ± 5 <i>g k</i>    | 272 ± 4 <i>f l</i> |
| <b>% de água no rim</b>           | Sham | 79,97 ± 0,43      | 78,39 ± 0,59 <i>a</i> | 78,23 ± 0,38 <i>i</i> | 78,20 ± 0,27       |
|                                   | IM   | 78,87 ± 0,67      | 78,55 ± 0,36          | 77,97 ± 0,29          | 78,57 ± 0,59       |
| <b>Gastrocnêmio (g)</b>           | Sham | 2112 ± 57         | 2146 ± 222            | 1161 ± 35 <i>i</i>    | 1128 ± 39 <i>j</i> |
|                                   | IM   | 2121 ± 85         | 2062 ± 67             | 1075 ± 30 <i>k</i>    | 1084 ± 78 <i>l</i> |
| <b>Gastrocnêmio/tíbia (mg/cm)</b> | Sham | 501 ± 10          | 504 ± 52              | 305 ± 8 <i>i</i>      | 306 ± 13 <i>j</i>  |
|                                   | IM   | 497 ± 18          | 482 ± 14              | 287 ± 8 <i>k</i>      | 291 ± 18 <i>l</i>  |

|                            |      |             |                      |                     |                      |
|----------------------------|------|-------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Fígado (g)</b>          | Sham | 14,0 ± 0,6  | 14,7 ± 0,4           | 11,0 ± 0,3 <i>i</i> | 10,5 ± 0,2 <i>j</i>  |
|                            | IM   | 13,2 ± 0,5  | 15,6 ± 0,6 <i>b</i>  | 10,4 ± 0,3 <i>k</i> | 10,4 ± 0,7 <i>l</i>  |
| <b>Fígado/tíbia (g/cm)</b> | Sham | 3,34 ± 0,15 | 3,43 ± 0,08          | 2,90 ± 0,06         | 2,84 ± 0,09 <i>j</i> |
|                            | IM   | 3,09 ± 0,11 | 3,64 ± 0,09 <i>b</i> | 2,78 ± 0,08         | 2,98 ± 0,10 <i>l</i> |

Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; b, o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar infartados; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; e, o efeito da dieta hiperssódica em animais hipertensos infartados; f, o efeito do infarto nos animais hipertensos; g, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados; h, o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; i, o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; j, o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

#### 4.1.4. Parâmetros fisiológicos

Os dados fisiológicos avaliados em gaiola metabólica no momento basal e após 4 e 8 semanas do infarto do miocárdio ou cirurgia fictícia estão descritos nas tabelas 2, 3 e 4. Não há diferença na diurese e no consumo de água e ração entre os animais da mesma cepa no momento basal. Entretanto, o consumo de ração pelos animais hipertensos é menor do que pelos normotensos até a quarta semana do protocolo. Essa diferença não foi mais observada até o final do protocolo.

Em presença de IM, os animais SHR consumiram maior quantidade de ração em relação aos submetidos à cirurgia fictícia, e os animais normotensos apresentaram maior diurese.

Como esperado, os grupos que receberam dieta de alto sódio exibiram maior consumo de água e, conseqüentemente, maior produção de urina independentemente da cirurgia a que foram submetidos. Os animais hipertensos em dieta hiperssódica consumiram mais água do que os normotensos.

A diurese no SHR infartado e submetido à dieta hiperssódica é maior do que no seu respectivo controle, e menor quando comparado ao Wistar sob as mesmas condições.

**Tabela 2.** Ingestão de ração (g/dia) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM) em ratos Wistar e SHR submetidos a diferentes dietas de sódio em três momentos do protocolo experimental.

|                |         | <i>WISTAR</i> |              | <i>SHR</i>            |                     |
|----------------|---------|---------------|--------------|-----------------------|---------------------|
|                |         | Normossódica  | Hiperssódica | Normossódica          | Hiperssódica        |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 19,4 ± 1,4    | 21,8 ± 0,7   | 15,7 ± 1,3 <i>i</i>   | 16,8 ± 1,1 <i>j</i> |
|                | 1 mês   | 19,3 ± 1,0    | 21,8 ± 1,4   | 13,6 ± 1,5 <i>i</i>   | 21,9 ± 0,8 <i>e</i> |
|                | 2 meses | 19,7 ± 0,8    | 19,5 ± 1,0   | 20,1 ± 0,4            | 21,5 ± 1,8          |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 21,0 ± 0,8    | 20,0 ± 2,9   | 17,3 ± 1,2 <i>k</i>   | 17,8 ± 1,2          |
|                | 1 mês   | 22,9 ± 1,7    | 23,5 ± 1,2   | 19,1 ± 0,9 <i>g k</i> | 18,6 ± 0,3 <i>l</i> |
|                | 2 meses | 20,3 ± 1,2    | 19,6 ± 1,2   | 21,0 ± 1,1            | 23,5 ± 5,3          |

Valores expressos como média ± EPM. Letras representam P < 0,05. Letra *g*, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; *g*, o efeito do infarto nos animais hipertensos; *i* o efeito da hipertensão em animais SHAM; *j* o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; *k* o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; *l* o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

**Tabela 3.** Consumo de água (mL/dia) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM) em ratos Wistar e SHR submetidos à diferentes dietas de sódio em três momentos distintos do protocolo experimental.

|                |         | <i>WISTAR</i> |                      | <i>SHR</i>   |                       |
|----------------|---------|---------------|----------------------|--------------|-----------------------|
|                |         | Normossódica  | Hiperssódica         | Normossódica | Hiperssódica          |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 39,7 ± 1,0    | 40,8 ± 1,3           | 36,3 ± 3,7   | 37,8 ± 2,9            |
|                | 1 mês   | 36,0 ± 1,1    | 98,8 ± 7,6 <i>a</i>  | 37,6 ± 2,1   | 92,4 ± 4,0 <i>e</i>   |
|                | 2 meses | 35,5 ± 1,9    | 80,2 ± 3,9 <i>a</i>  | 36,2 ± 1,4   | 89,1 ± 3,0 <i>e j</i> |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 32,1 ± 1,0    | 34,3 ± 1,2           | 37,5 ± 1,1   | 37,4 ± 2,7            |
|                | 1 mês   | 35,7 ± 2,6    | 101,8 ± 5,1 <i>b</i> | 40,8 ± 2,8   | 93,5 ± 3,5 <i>f</i>   |
|                | 2 meses | 41,0 ± 2,9    | 88,4 ± 5,5 <i>b</i>  | 35,8 ± 3,3   | 90,5 ± 3,9 <i>f</i>   |

Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra *a*, representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; *b*, o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar infartados; *e*, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; *f*, o efeito da dieta hiperssódica em animais hipertensos infartados; *j* o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM;

**Tabela 4.** Produção de urina (mL/dia) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM) em ratos Wistar e SHR submetidos a diferentes dietas de sódio em três momentos distintos do protocolo experimental.

|                |         | <i>WISTAR</i> |                       | <i>SHR</i>   |                         |
|----------------|---------|---------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
|                |         | Normossódica  | Hiperssódica          | Normossódica | Hiperssódica            |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 13,4 ± 0,6    | 12,4 ± 0,8            | 13,0 ± 1,4   | 13,7 ± 1,5              |
|                | 1 mês   | 18,2 ± 1,6    | 77,0 ± 5,4 <i>a</i>   | 11,8 ± 0,6   | 67,7 ± 2,9 <i>e</i>     |
|                | 2 meses | 17,0 ± 1,2    | 57,9 ± 3,6 <i>a</i>   | 20,1 ± 0,4   | 64,8 ± 2,8 <i>e</i>     |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 12,4 ± 0,9    | 13,9 ± 1,2            | 14,5 ± 1,9   | 14,7 ± 2,7              |
|                | 1 mês   | 12,4 ± 0,8    | 81,0 ± 5,2 <i>b</i>   | 16,9 ± 1,8   | 71,4 ± 4,1 <i>f h l</i> |
|                | 2 meses | 13,6 ± 1,5    | 72,1 ± 4,1 <i>b d</i> | 14,4 ± 2,3   | 62,8 ± 7,6 <i>f</i>     |

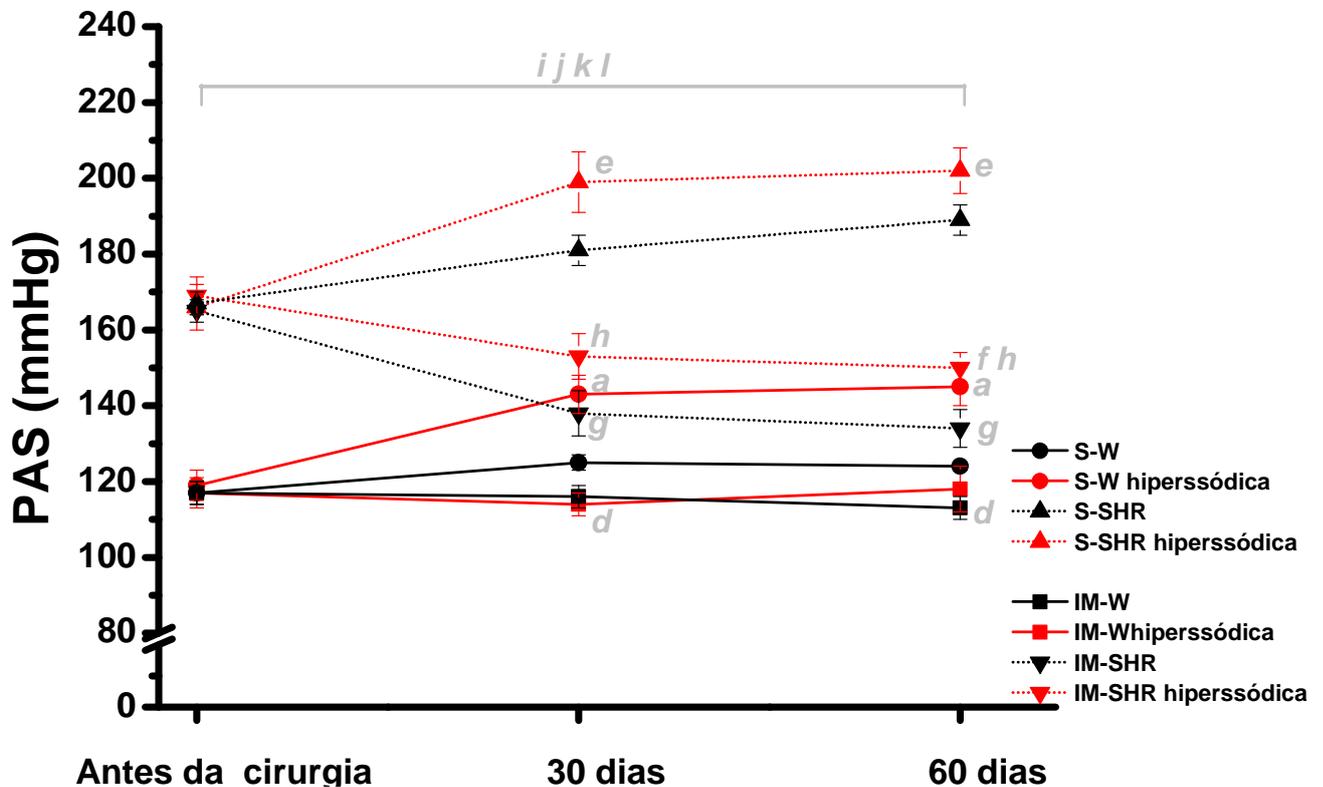
Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam P < 0,05: A letra *a*, representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; *b*, o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar infartados; *d*, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; *e*, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; *f*, o efeito da dieta hiperssódica em animais hipertensos infartados; *h*, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados; *l* o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

#### 4.1.5. Parâmetros funcionais

A figura 17 apresenta a pressão arterial sistólica medida por plestimografia no momento basal e repetida após 4 e 8 semanas da cirurgia. Podemos observar que os animais SHR apresentam, como esperado, pressão arterial sistólica mais elevada do que os animais Wistar durante todo protocolo, independentemente do grupo estudado.

No momento basal, não existe diferença entre os grupos de animais normotensos entre si, e grupos de hipertensos entre si. Com o infarto, há redução da pressão arterial sistólica apenas nos animais SHR.

A dieta hiperssódica aumentou a PAS tanto em animais Wistar como em SHR. Inclusive, essa diferença permanece no grupo SHR infartado em relação aos que recebem a dieta normossódica.



**Figura 17.** Pressão Arterial Sistólica (PAS) por pletismografia de cauda em animais normotensos (linha contínua) e hipertensos (linha pontilhada) submetidos à dieta com alto sódio (linha vermelha) ou padrão (linha preta). Os valores foram comparados a cada aferição por ANOVA de três vias, seguida pelo post hoc de Fisher. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a, representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; d, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; e, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; f, o efeito da dieta hiperssódica em animais hipertensos infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados. i o efeito da hipertensão em animais SHAM; j o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; k o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

A tabela 5 e a figura 18 apresentam os valores hemodinâmicos registrados nos ratos anestesiados. Assim como observado nas medidas por pletismografia de cauda, a pressão arterial sistólica, além da pressão máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo foram elevadas em animais SHR em relação aos Wistar. Da mesma

forma, a queda da pressão sistólica arterial e ventricular após infarto só foi detectada nos animais SHR.

Não existem diferenças na pressão arterial diastólica entre os 8 grupos estudados.

Com o infarto, sinais típicos de insuficiência cardíaca (aumento da PDFVE, diminuição das derivadas de pressão positiva e negativa) foram observados nos animais independentemente da dieta em que foram submetidos e da presença de hipertensão.

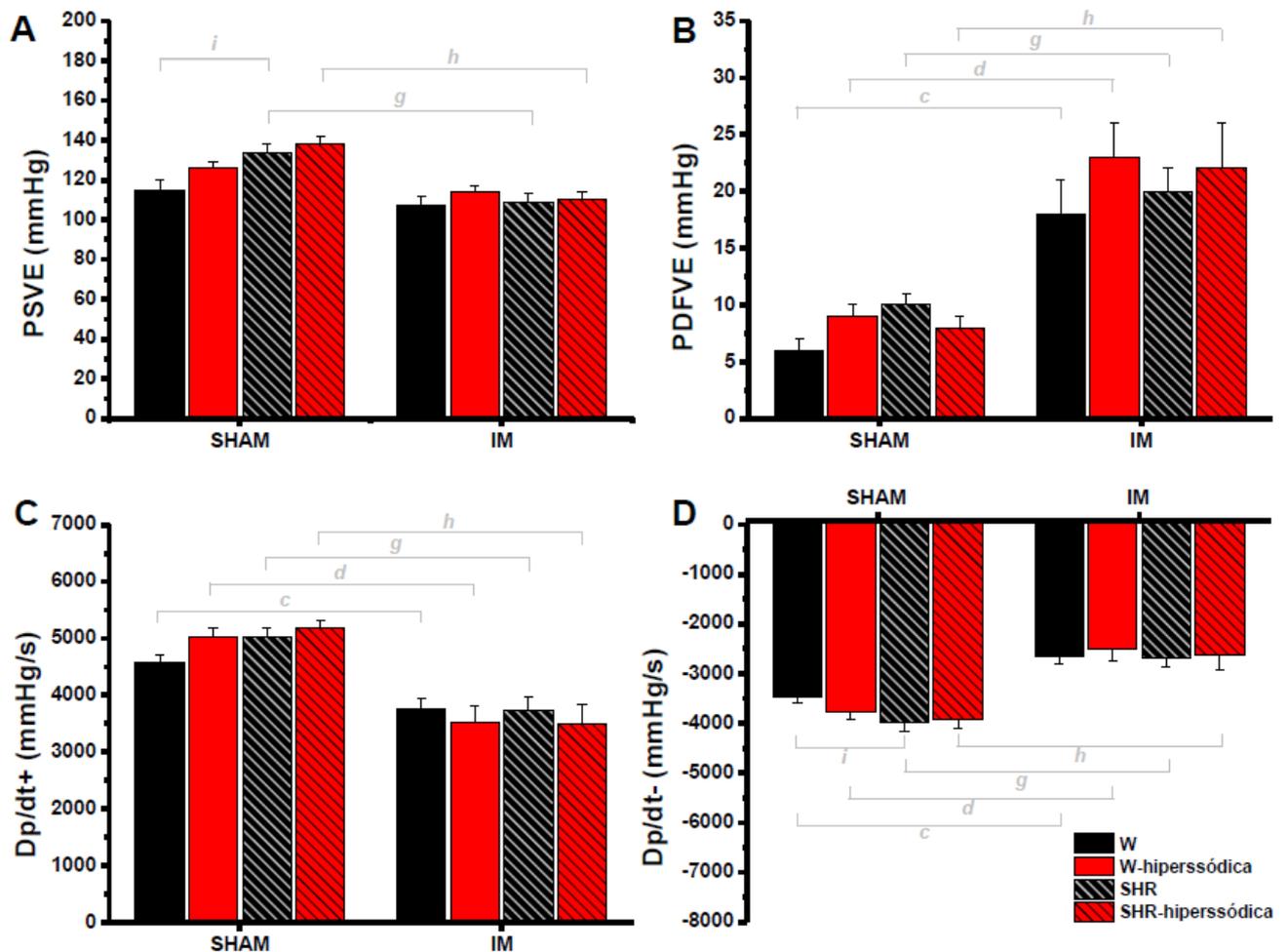
O aumento da PAS e da PSVE pela dieta hiperssódica não foi percebido em nenhum dos grupos nas análises diretas realizadas por cateterismo arterial e ventricular. Os animais hipertensos apresentam valores maiores no índice de relaxamento em relação aos normotensos. O alto sódio não acentua esse parâmetro, ou seja, não produz diferenças marcantes na função diastólica dos Wistar e nem dos SHR.

**Tabela 5.** Parâmetros hemodinâmicos avaliados 60 dias após a cirurgia

|                   |      | <i>WISTAR</i> |              | <i>SHR</i>   |              |
|-------------------|------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|                   |      | Normossódica  | Hiperssódica | Normossódica | Hiperssódica |
| <b>FC (bpm)</b>   | Sham | 217 ± 10      | 234 ± 8      | 208 ± 5      | 195 ± 7 j    |
|                   | IM   | 221 ± 10      | 214 ± 8      | 203 ± 7      | 182 ± 13 l   |
| <b>PAS (mmHg)</b> | Sham | 108 ± 3       | 116 ± 3      | 125 ± 3 i    | 131 ± 4 j    |
|                   | IM   | 104 ± 6       | 108 ± 3      | 105 ± 3 g    | 106 ± 6 h    |
| <b>PAD (mmHg)</b> | Sham | 80 ± 3        | 84 ± 4       | 82 ± 2       | 83 ± 2       |
|                   | IM   | 80 ± 6        | 82 ± 4       | 68 ± 5       | 73 ± 6       |

FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam P < 0,05. A letra *g*, o efeito do infarto nos animais hipertensos; *h*, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos

infartados. i o efeito da hipertensão em animais SHAM; l o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; l o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

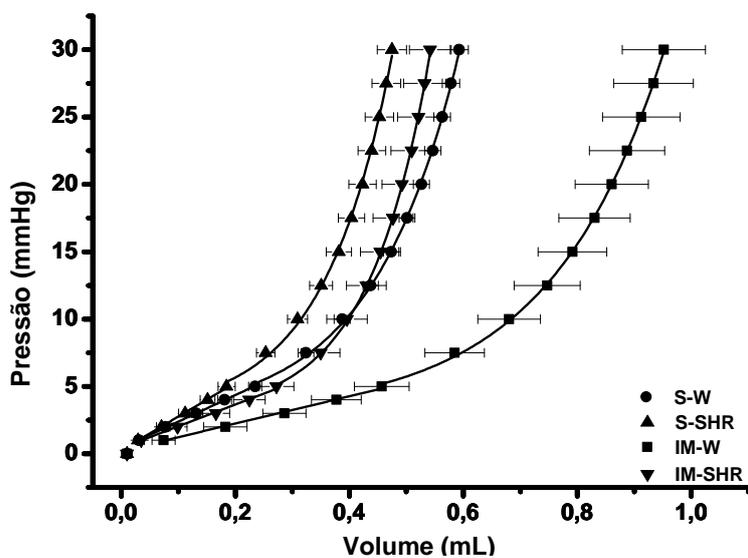


**Figura 18.** Função hemodinâmica por cateterismo ventricular em animais normotensos (coluna contínua) e hipertensos (coluna hachurada) submetidos à dieta com alto sódio (coluna vermelha) ou padrão (coluna preta). PSVE: Pressão Sistólica do Ventrículo Esquerdo; PDFVE: Pressão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo;  $dP/dt$ , derivada máxima de pressão positiva e negativa. Valores foram comparados a cada aferição por ANOVA de três vias, seguida pelo post hoc de Fisher. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados; i o efeito da hipertensão em animais SHAM.

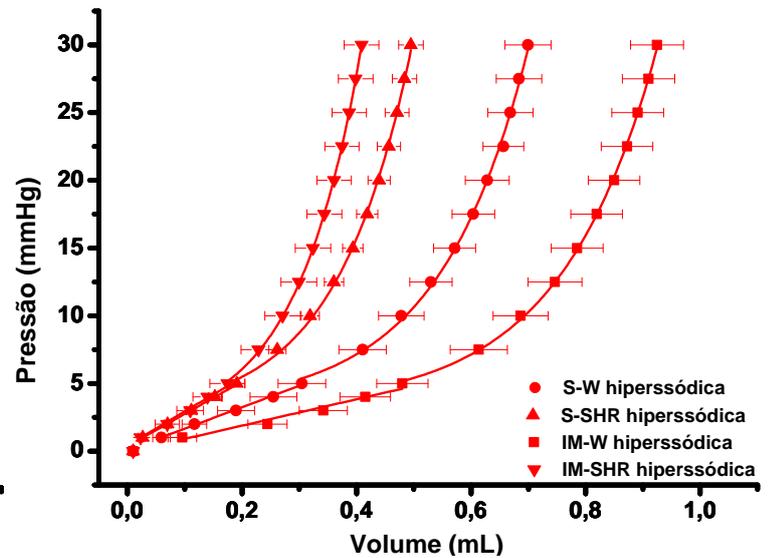
## 4.1.6. Curva pressão volume

A Figura 19 apresenta as curvas pressão-volume dos grupos obtidas 8 semanas após a cirurgia. De cada curva foram obtidos os índices relativos à dilatação e rigidez da câmara ventricular esquerda por ajuste linear e monoexponencial, respectivamente. As figuras foram separadas de acordo com a dieta em que os animais foram submetidos. É possível observar claramente um desvio para a esquerda nas curvas referentes aos grupos de animais SHR, indicando menor volume ventricular para determinado valor de pressão, ou seja, menor cavidade ventricular esquerda.

## NORMOSSÓDICA



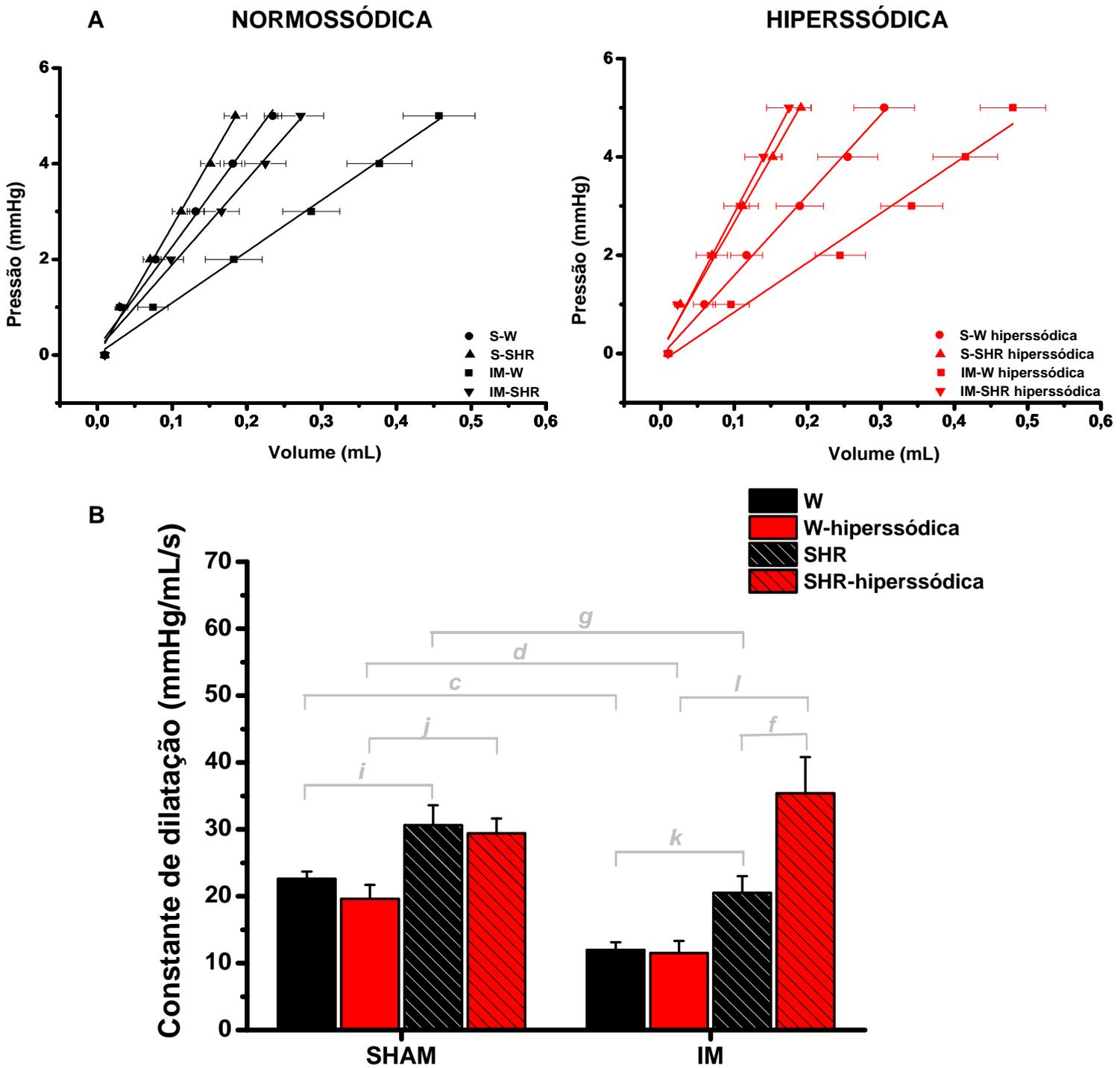
## HIPERSSÓDICA



**Figura 19.** Curvas pressão-volume obtidas com o coração em assistolia sessenta dias após o procedimento cirúrgico. À esquerda está o gráfico dos animais submetidos à dieta normossódica (linha preta) e à direita aos submetidos à dieta hiperssódica (linha vermelha). Os animais sham Wistar estão representados por um círculo, e os SHR por um triângulo. Os animais infartados estão representados por um quadrado e triângulo invertido quando Wistar e SHR, respectivamente. Dados apresentados como média  $\pm$  EPM.

O segmento referente à pressão intraventricular entre 0 e 5 mmHg foi ajustado para uma regressão linear (figura 20a), e nos permite avaliar a dilatação do ventrículo esquerdo pelos valores obtido através da inclinação da reta (figura 20b). Para melhor compreensão tem-se que, quanto menor for a inclinação (indicado por um menor valor no gráfico da figura 20b), maior foi a dilatação ventricular.

Foi encontrado um perfil semelhante ao encontrado na curva acima, em que os animais SHR possuem cavidade ventricular menor que os Wistar, confirmando pelo valor da constante de dilatação. Em relação aos animais infartados, a regressão tem menor inclinação quando comparada aos respectivos grupos SHAM, indicando maior volume intraventricular. Por outro lado, os animais hipertensos infartados submetidos à alta ingestão de sal não apresentaram dilatação da câmara ventricular esquerda, conforme podemos observar pela maior inclinação da reta de regressão (S-SHR hiper:  $29,4 \pm 2,2$ ; IM-SHR normo:  $20,5 \pm 2,5$ ; IM-SHR hiper:  $35,4 \pm 5,4$ ;  $P < 0,05$  mmHg/mL) (Figura 20).

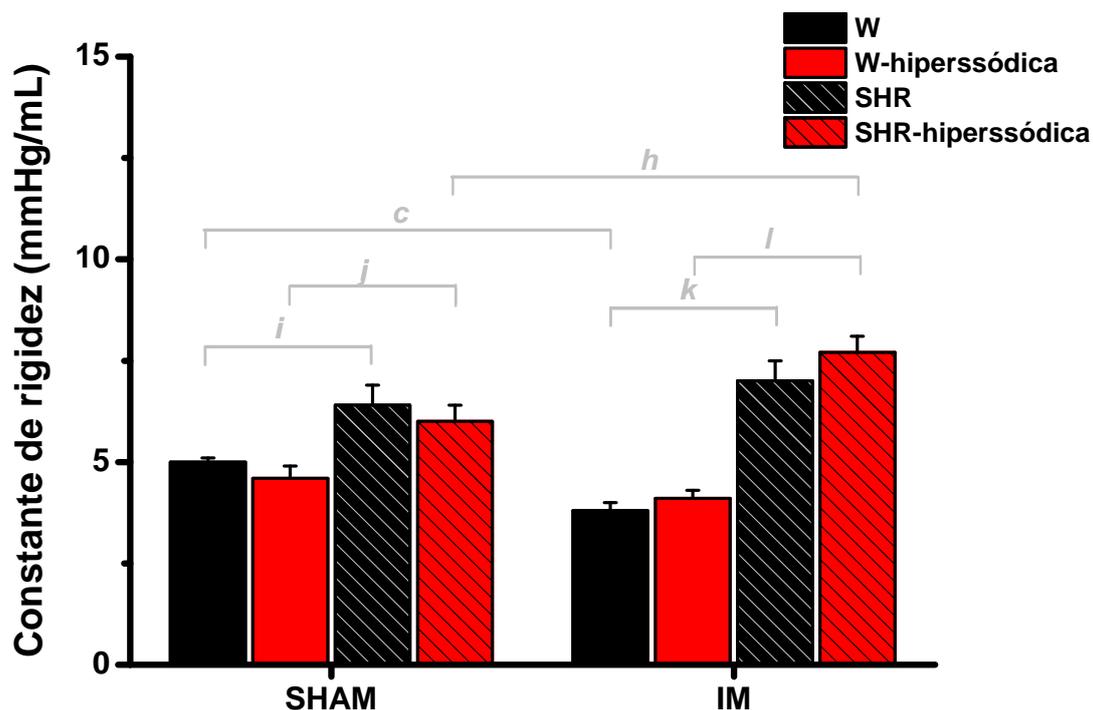


**Figura 20.** Em A, ajuste linear da curva pressão-volume. O gráfico da esquerda ilustra os animais submetidos à dieta normossódica (linha preta) e o da direita os submetidos à dieta hipertossódica (linha vermelha). Em B, constante de dilatação obtida pelo cálculo do coeficiente angular da reta. Valores foram comparados por ANOVA de três via, seguidos pelo *post hoc* de Fisher's. Dados apresentados como média ± EPM.

No segmento da curva entre 5 e 30 mmHg, o ajuste foi feita por uma monoexponencial (Figura 21) cujo valor é diretamente proporcional à rigidez da câmara. É importante lembrar que o índice de rigidez da câmara nos animais infartados depende tanto da rigidez da cicatriz como do miocárdio remanescente.

Corroborando os resultados descritos acima, os animais SHR apresentam maior rigidez em relação aos Wistar. Em presença de infarto, há menor rigidez ventricular esquerda nos animais Wistar (S-W:  $5,0 \pm 0,1$ ; IM-W:  $3,8 \pm 0,2$  mmHg/mL/s). Essa alteração da rigidez não foi detectada nos animais hipertensos ( $P > 0,05$ ).

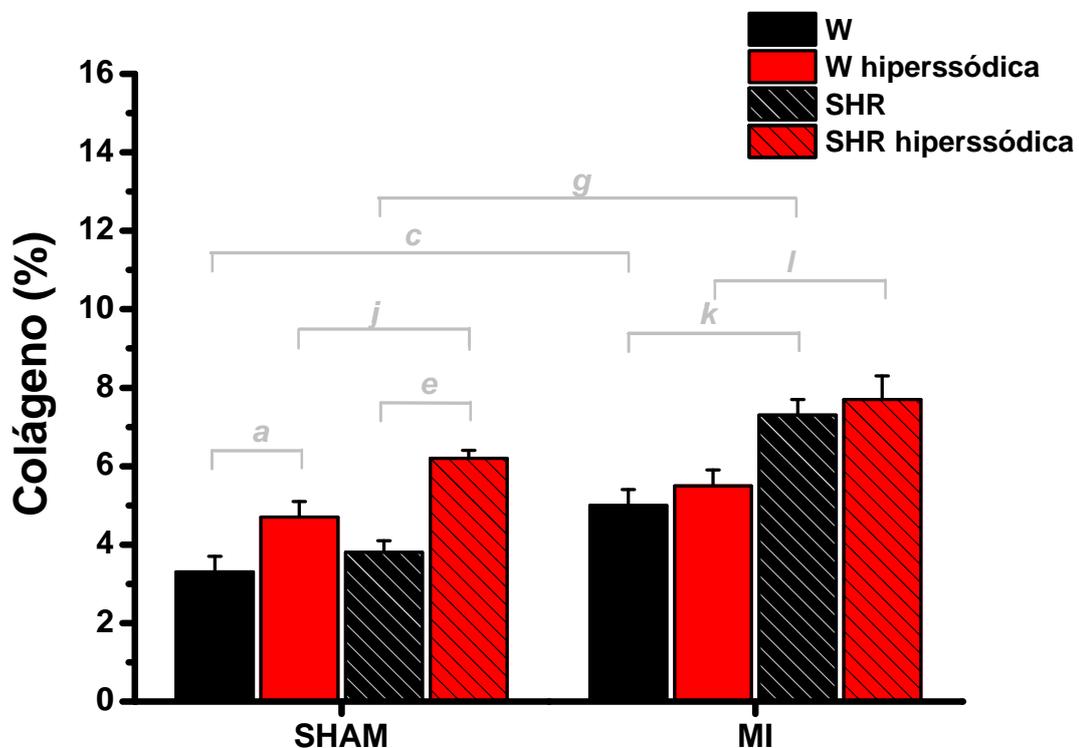
Nos animais submetidos à cirurgia fictícia não houve alteração na rigidez da câmara ventricular com a dieta de alto sódio. Entretanto, nos animais hipertensos infartados submetidos à alta dieta de sódio pode ser observada maior rigidez ventricular esquerda (S-SHR hiper:  $6,0 \pm 0,4$ ; IM-SHR:  $7,0 \pm 0,5$ ; IM-SHR hiper:  $7,7 \pm 0,4$  mmHg/mL/s;  $P < 0,05$ ).



**Figura 21.** Constante de rigidez. Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguidos pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra c representa o efeito do infarto nos animais Wistar; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados. As letras i a l representam as diferenças intergrupos.

## 4.1.7. Avaliação do colágeno intersticial

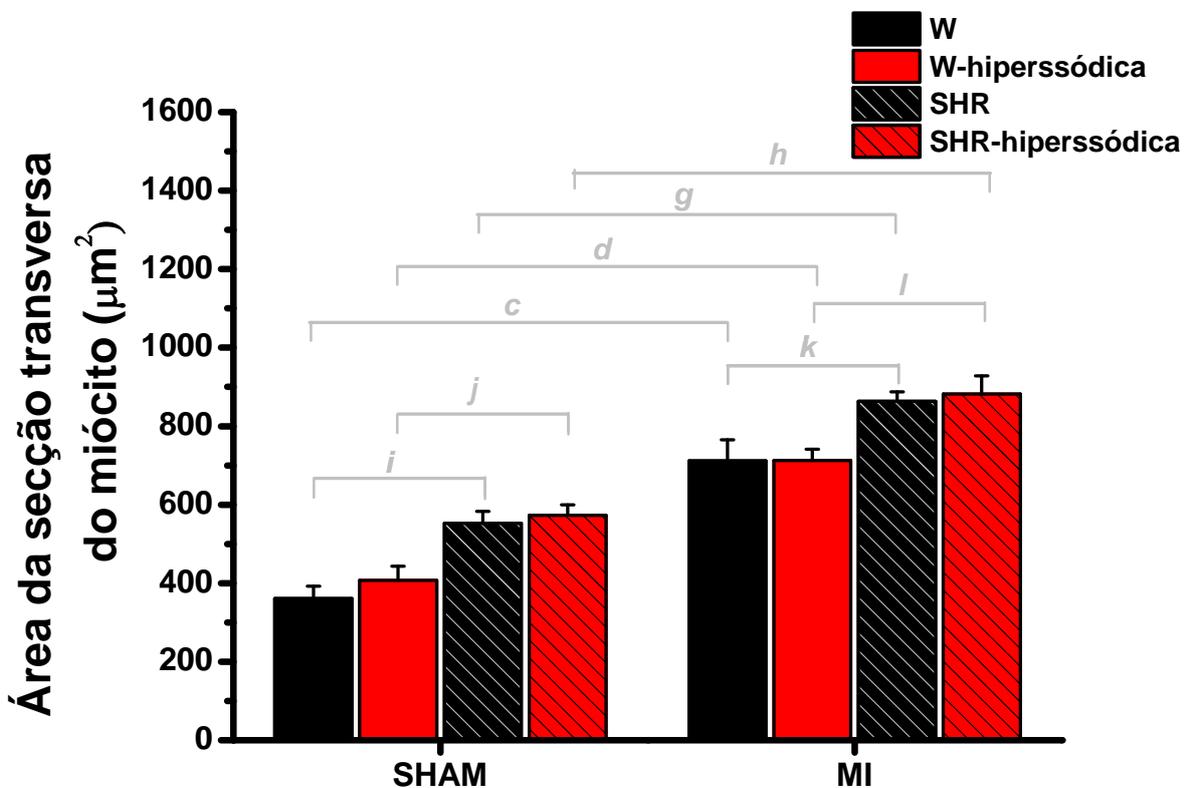
Apesar de os animais SHR apresentarem maior rigidez da câmara ventricular do que os Wistar, esse achado não se associou ao aumento da deposição de colágeno medido através da histologia (figura 22). A deposição de colágeno com a dieta hiperssódica aumenta, sendo maior a resposta nos SHR. Entretanto, embora todos os grupos sujeitos ao infarto tenham aumentado a área miocárdica ocupada pelo colágeno, não houve influência pelo aumento da ingestão de sódio.



**Figura 22.** Avaliação da área ocupada por colágeno após coloração com picosirius red. Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguidos pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a, representa o efeito da dieta hiperssódica em animais Wistar; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; e, representa o efeito da dieta hiperssódica na hipertensão; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; j o efeito da hipertensão e da dieta hiperssódica em animais SHAM; k o efeito do infarto em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hiperssódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

## 4.1.8. Avaliação da Hipertrofia Cardíaca

Como esperado, a área de secção transversa do miócito é maior nos animais SHR quando comparado aos Wistar (figura 23). O mesmo padrão foi observado após cirurgia do infarto do miocárdio. Ocorre aumento da área de secção transversa do miócito em todos os grupos após o IM em relação ao SHAM. A área de secção transversa do miócido não sofreu modificações pelo aumento do sódio na dieta em nenhum dos grupos estudados.

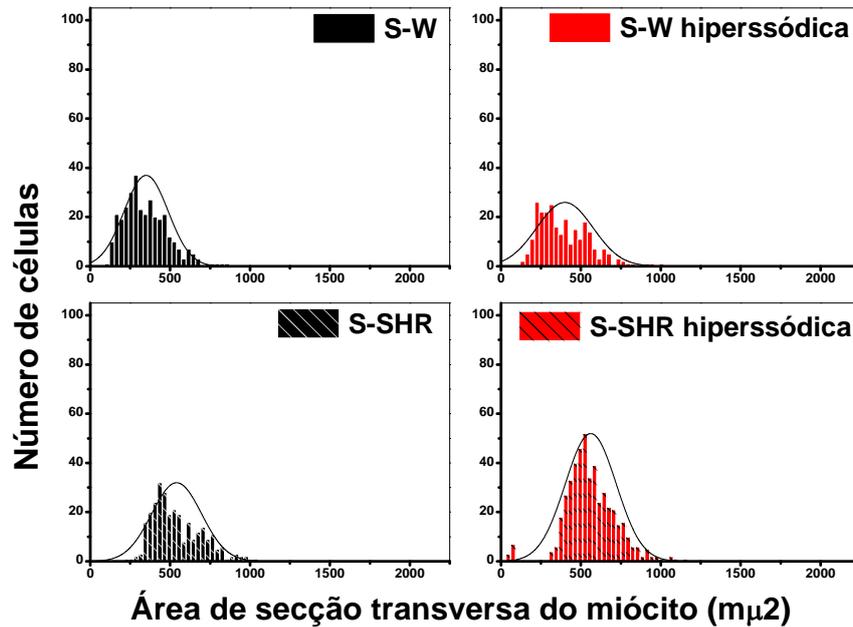


**Figura 23.** Avaliação da hipertrofia cardíaca pela medida da área de secção transversa do miócito em lâminas coradas com hematoxilina e eosina. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra c, representa o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hiperssódica nos animais Wistar infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hiperssódica nos animais hipertensos infartados. As letras j a l representam as diferenças intergrupos.

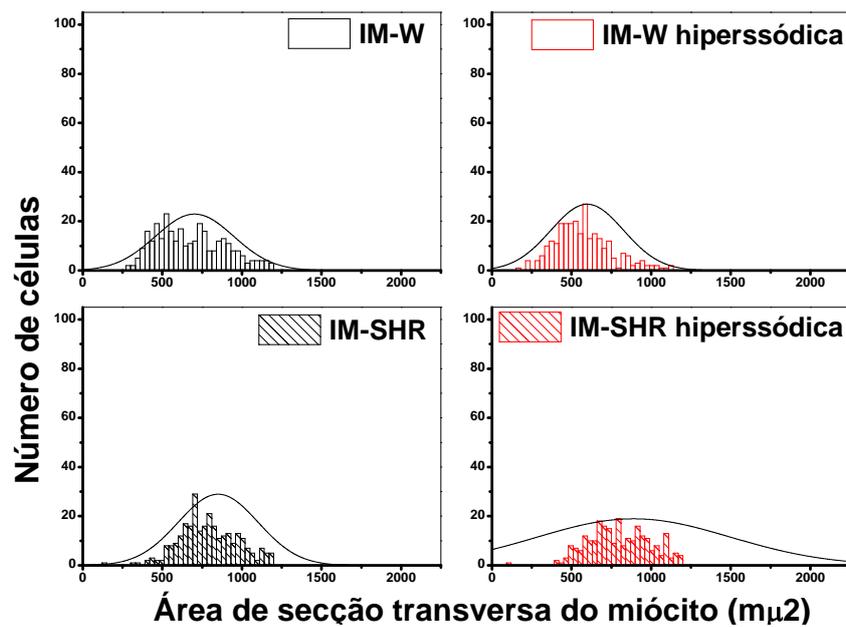
Os histogramas abaixo (figura 24) mostram a distribuição das áreas de secção transversa de todos os miócitos utilizados na obtenção das médias mostradas na figura 11. Na figura 12 A, estão os miócitos dos grupos submetidos à cirurgia fictícia

(S-W: 325; S-W hiperssódica: 261; S-SHR: 288; S-SHR hiperssódica: 475 miócitos) e na figura 12 B os miócitos dos grupos submetidos ao infarto do miocárdio (IM-W: 319; Im-W hiperssódica: 274; IM-SHR: 311; IM-SHR hiperssódica: 276). É possível notar um deslocamento da curva para direita nos animais SHR sham em relação aos Wistar (figura 24A); e um achatamento da curva após o infarto do miocárdio (figura 24B) indicando uma dispersão no tamanho dos miócitos no miocárdio remanescente ao infarto.

A



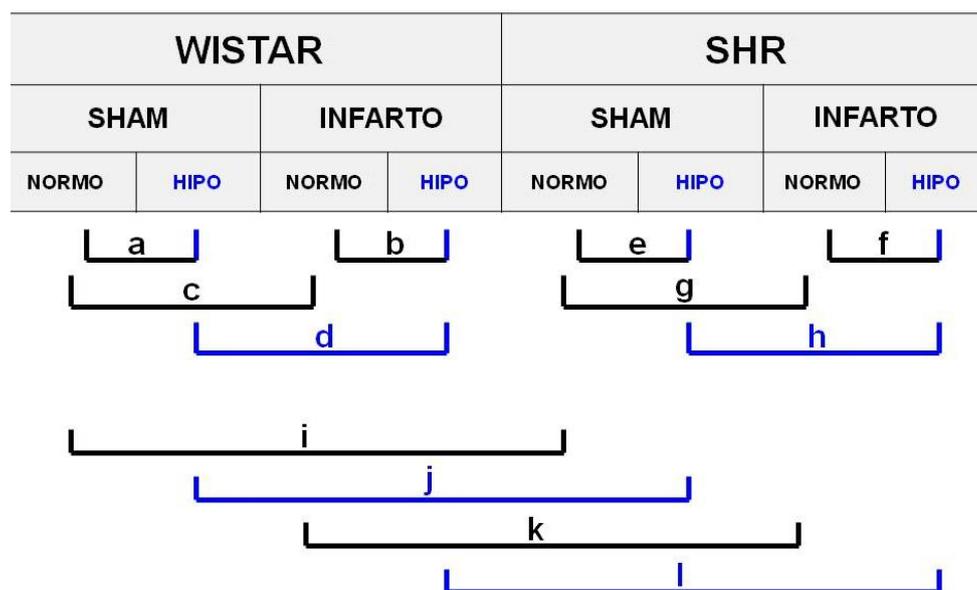
B



**Figura 24.** Histogramas da distribuição da área de secção transversa dos miócitos do ventrículo esquerdo dos diferentes grupos de animais. Em A, animais submetidos à cirurgia fictícia; em B, animais submetidos ao infarto do miocárdio. A distribuição foi ajustada para a curva normal.

#### 4.2. Efeitos crônicos da dieta hipossódica após o infarto do miocárdio em ratos normotensos e hipertensos

Os resultados abaixo demonstram os efeitos da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos, após 60 dias da cirurgia de infarto do miocárdio ou fictícia. Um total de oito grupos foi estudado. Para facilitar a identificação, os quatro grupos submetidos à dieta hipossódica estão representados na cor azul e os quatro submetidos à dieta padrão estão representados na cor preta. O esquema abaixo (figura 25) mostra as comparações intra e intergrupos que foram avaliadas nas análises estatísticas, e mostra as letras que simbolizam a ocorrência de  $P < 0,05$  entre os respectivos grupos. A análise intragrupos está representada pelo intervalo de letra *a-h*, já o intervalo de letras *i-l* representam as diferenças intergrupos.



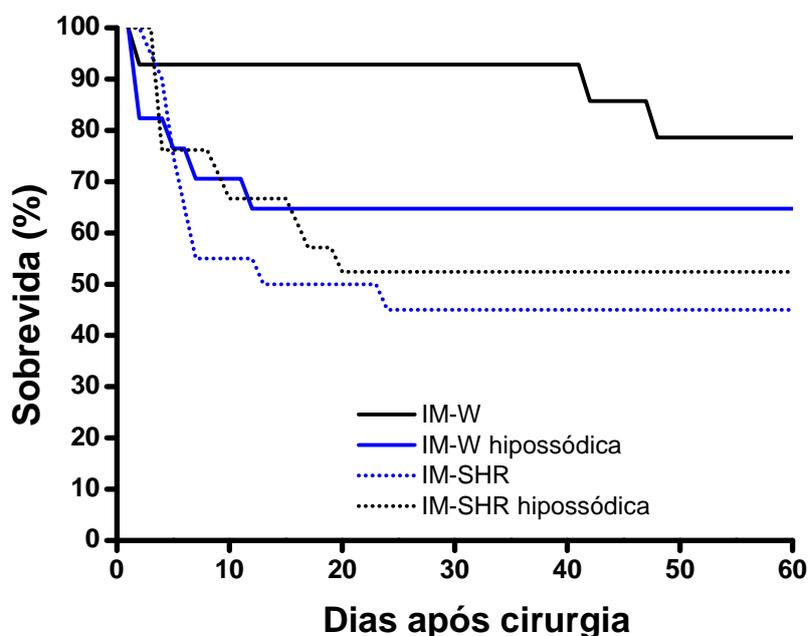
**Figura 25.** Esquema ilustrando as comparações intra e intergrupos estudadas nas análises estatísticas e as letras que representam a presença de diferença ( $P < 0,05$ ) entre os respectivos grupos. A análise intragrupos está representada pelo intervalo de letra *a-h*: A letra a, representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; b, o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hipossódica nos animais Wistar infartados; e, representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; f, o efeito da dieta hipossódica em animais hipertensos infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados. As letras i a l representam as diferenças intergrupos: i o efeito da hipertensão em animais SHAM; j o efeito da hipertensão em animais infartados; k o efeito da dieta hipossódicas em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

#### 4.2.1. Avaliação da mortalidade

Os 47 animais submetidos à cirurgia fictícia sobreviveram até o final do período experimental. Estes foram divididos em 4 grupos, sendo 11 animais em cada um dos grupos de ratos normotensos Wistar (S-W e S-W hipossódica), 13 ratos hipertensos com dieta padrão e 12 animais hipertensos na dieta com baixo teor de sódio.

A figura 26 mostra que a curva de mortalidade pelo infarto do miocárdio no período de 60 dias não foi diferente entre os grupos ( $P=0,1049$ ). No total, 30 animais morreram, sendo 3 animais Wistar e 11 animais SHR em dieta padrão, 6 animais SHR e 10 Wistar em dieta hipossódica.

A ingestão de dieta de baixo sódio após o infarto não afetou a sobrevida em nenhum dos grupos estudados (IM-W: 78,57%; IM-W hipossódica: 64,71%; IM-S: 45% e IM-S hipossódica: 52,38%). Isso significa que a dieta hipossódica não modifica as chances de sobrevida em normotensos e hipertensos após o infarto. A curva de Kaplan-Meier (figura 26) apenas sugere que a mortalidade ocorreu mais precocemente nos animais que receberam dieta hipossódica.

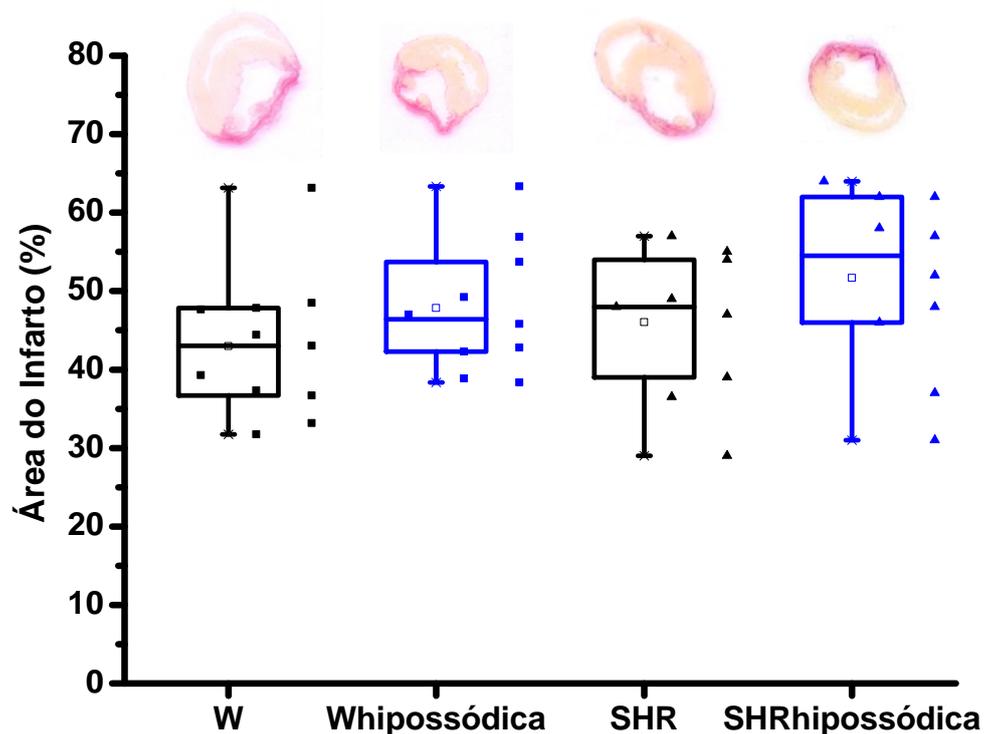


**Figura 26.** Curva de Kaplan-Meier para a mortalidade em animais normotensos (linha contínua) e hipertensos (linha tracejada) submetidos à dieta normossódica (linha preta) ou hipossódica (linha azul) ao longo dos 60 dias após a cirurgia de infarto do miocárdio.

## 4.2.2. Avaliação da área de infarto

A coloração com o Picrosirius 60 dias após a cirurgia permite avaliar a área de cicatriz. A parte superior da Figura 27 ilustra cortes representativos do coração infartado dos 4 grupos estudados. Entre os animais que sobreviveram para estudo do remodelamento cardíaco foram excluídos 11 animais por apresentarem área de infarto inferior a 25%. Dois destes pertencentes ao grupo Wistar e 1 SHR em dieta padrão, e 4 em cada um dos grupos submetidos à dieta hipossódica.

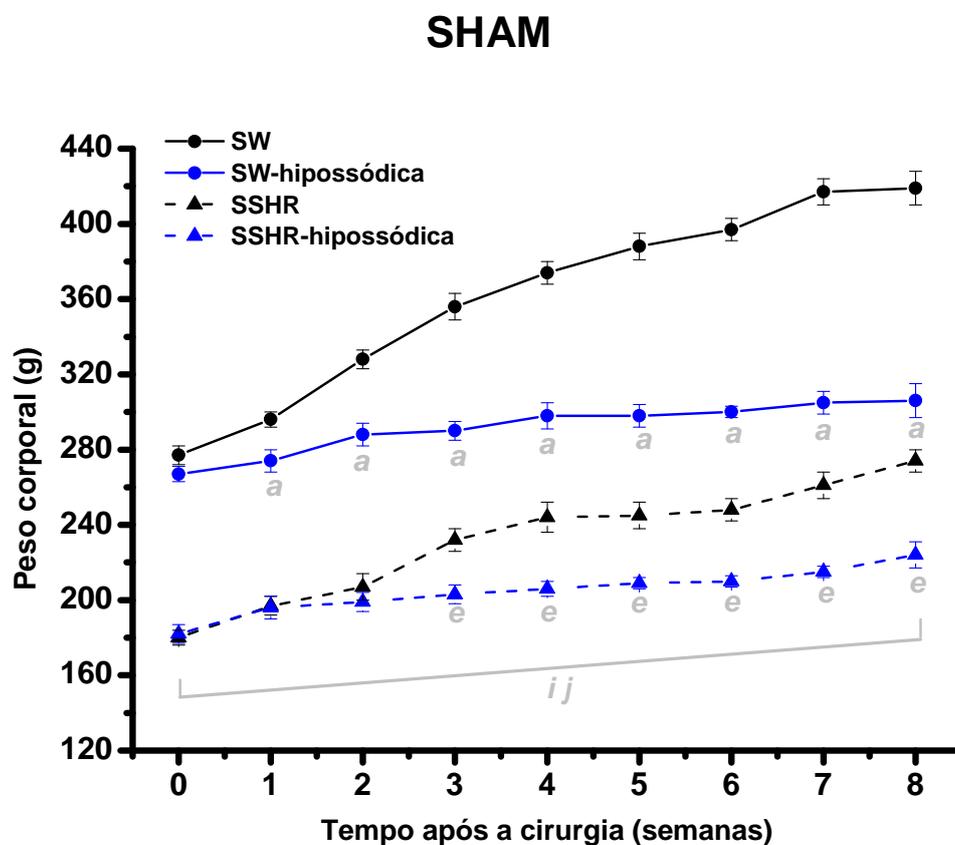
Como observado na figura 27, não houve diferença significativa na área ocupada pelo infarto entre os grupos avaliados (IM-W normossódica:  $43,0 \pm 3,1$ ; IM-W hipossódica:  $47,8 \pm 2,6$ ; IM-SHR  $46,1 \pm 3,1$ ; IM-SHR hipossódica:  $51,7 \pm 3,7\%$ ;  $P > 0,05$ ).

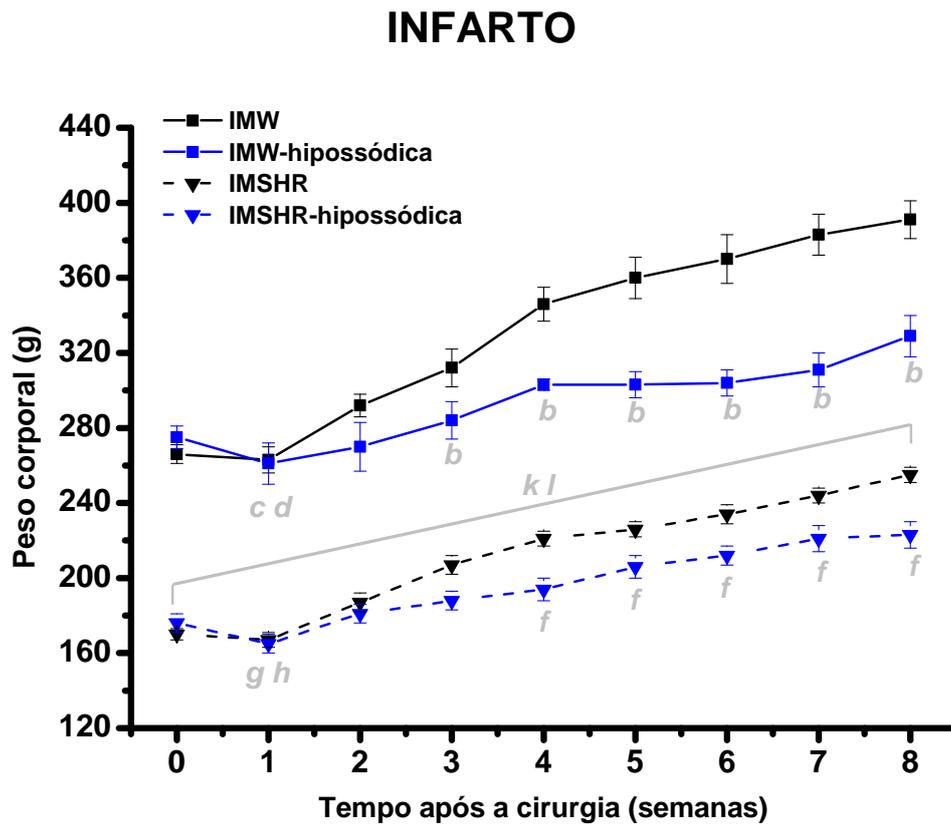


**Figura 27.** Box-plot mostrando a área do infarto avaliada 60 dias após a ligadura coronariana em animais normotensos (quadrado) e hipertensos (triângulo) submetidos à dieta normossódica (cor preta) e hipossódica (cor azul). Os animais estão representados individualmente para melhor visualização da dispersão dos dados. O *box* representa o desvio padrão, a linha horizontal representa a mediana, o quadrado menor no interior do *box* representa a média, as delimitações superior e inferior representam o percentil 5 e 95 %. As imagens acima são de animais dos respectivos grupos, entretanto, o tamanho não é fidedigno devido às alterações de formatação.

## 4.2.3. Parâmetros ponderais e morfométricos

A figura 28 mostra a evolução temporal do peso corporal dos animais após o infarto ou cirurgia fictícia. Como podemos observar, o valor de peso corporal no momento basal é semelhante entre os dois grupos de animais Wistar e os dois de animais SHR, mais diferente entre as cepas. Com o infarto, há perda de peso corporal nos 4 grupos estudados, observado no sétimo dia após a cirurgia. A recuperação do peso corporal em relação aos animais SHAM em dieta hipossódica ocorreu na segunda semana nos normotensos e na terceira nos hipertensos. A dieta hipossódica produziu menor ganho de peso corporal em animais SHAM a partir de 7 dias nos Wistar e a partir da terceira semana nos SHR. Nos animais infartados, a diferença de peso pelo baixo sódio aparece na terceira semana em animais Wistar e na quarta semana em SHR. No final do período experimental, não houve diferença no peso corporal entre os animais SHAM e infartados alimentados com dieta de baixo sódio.





**Figura 28.** Avaliação temporal do peso corporal após o infarto ou cirurgia fictícia em animais normotensos e hipertensos submetidos à dieta padrão (preto) ou com baixo teor de sódio (cor azul). Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguida pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; b, o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hipossódica nos animais Wistar infartados; e representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; f, o efeito da dieta hipossódica em animais hipertensos infartados; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; i, o efeito da hipertensão em animais SHAM; j, o efeito da hipertensão em animais infartados; k, o efeito da dieta hipossódicas em animais normotensos e hipertensos; l, o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

Os parâmetros morfométricos e ponderais após 60 dias da cirurgia estão apresentados na tabela 6. A dieta hipossódica produz em animais SHAM um menor ganho de peso corporal, além de apresentarem menor peso de órgãos (ventrículos, rim e fígado), menor comprimento de tíbia e do comprimento naso-anal, independentemente da pressão arterial. Do mesmo modo, os animais Wistar tiveram menor peso muscular e os SHR menor peso de pulmão.

A dieta hipossódica ministrada após o infarto não afetou o ganho compensatório de massa ventricular.

**Tabela 6.** Parâmetros morfométricos e ponderais dos animais após 60 dias da cirurgia.

|                                  |      | <i>WISTAR</i>      |                      | <i>SHR</i>            |                         |
|----------------------------------|------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                  |      | Normossódica       | Hipossódica          | Normossódica          | Hipossódica             |
| <b>Peso Corporal (g)</b>         | Sham | 419 ± 9            | 306 ± 9 <i>a</i>     | 274 ± 6 <i>i</i>      | 224 ± 7 <i>e j</i>      |
|                                  | IM   | 391 ± 10           | 329 ± 11 <i>b</i>    | 255 ± 4 <i>k</i>      | 223 ± 7 <i>f l</i>      |
| <b>Tíbia (mm)</b>                | Sham | 42 ± 0,5           | 41 ± 0,4 <i>a</i>    | 38 ± 0,3 <i>i</i>     | 37 ± 0,2 <i>e j</i>     |
|                                  | IM   | 43 ± 0,3           | 42 ± 0,5             | 37 ± 0,3 <i>k</i>     | 37 ± 0,3 <i>l</i>       |
| <b>Comprimento (cm)</b>          | Sham | 23,6 ± 0,2         | 22,1 ± 0,5 <i>a</i>  | 20,8 ± 0,2 <i>i</i>   | 19,9 ± 0,2 <i>e j</i>   |
|                                  | IM   | 23,3 ± 0,2         | 22,9 ± 0,4           | 20,6 ± 0,2 <i>k</i>   | 20,2 ± 0,5 <i>l</i>     |
| <b>Ventrículos (mg)</b>          | Sham | 979 ± 22           | 752 ± 28 <i>a</i>    | 985 ± 17              | 813 ± 50 <i>e</i>       |
|                                  | IM   | 1253 ± 69 <i>c</i> | 1039 ± 41 <i>b d</i> | 1310 ± 77 <i>g</i>    | 955 ± 41 <i>f h</i>     |
| <b>Ventrículos/tíbia (mg/mm)</b> | Sham | 233 ± 5            | 183 ± 6 <i>a</i>     | 260 ± 4               | 217 ± 14 <i>e j</i>     |
|                                  | IM   | 293 ± 15 <i>c</i>  | 249 ± 10 <i>b d</i>  | 350 ± 20 <i>g k</i>   | 256 ± 10 <i>f h</i>     |
| <b>Pulmões (mg)</b>              | Sham | 1823 ± 62          | 1602 ± 65            | 1869 ± 91             | 1493 ± 62 <i>e</i>      |
|                                  | IM   | 2215 ± 207         | 2094 ± 132 <i>d</i>  | 2880 ± 272 <i>g k</i> | 2315 ± 187 <i>f h l</i> |

|                                   |      |                    |                       |                       |                       |
|-----------------------------------|------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Pulmões/tíbia (mg/cm)</b>      | Sham | 433 ± 13           | 391 ± 16              | 492 ± 22              | 406 ± 18              |
|                                   | IM   | 517 ± 46           | 501 ± 31 <i>d</i>     | 767 ± 71 <i>g k</i>   | 623 ± 53 <i>f h l</i> |
| <b>% água no pulmão</b>           | Sham | 80,10 ± 0,19       | 80,42 ± 0,21          | 80,22 ± 0,41          | 78,56 ± 0,93          |
|                                   | IM   | 80,46 ± 0,39       | 81,19 ± 0,70          | 81,28 ± 0,36          | 79,29 ± 1,48          |
| <b>Rim (mg)</b>                   | Sham | 1400 ± 29          | 1009 ± 38 <i>a</i>    | 1023 ± 30 <i>i</i>    | 834 ± 38 <i>e j</i>   |
|                                   | IM   | 1231 ± 59 <i>c</i> | 1081 ± 50 <i>b</i>    | 901 ± 22 <i>g k</i>   | 772 ± 26 <i>f l</i>   |
| <b>Rim/tíbia (mg/cm)</b>          | Sham | 333 ± 6            | 246 ± 9 <i>a</i>      | 269 ± 7 <i>i</i>      | 219 ± 7 <i>e j</i>    |
|                                   | IM   | 288 ± 13 <i>c</i>  | 258 ± 11 <i>b</i>     | 240 ± 5 <i>g k</i>    | 207 ± 5 <i>f l</i>    |
| <b>% água no rim</b>              | Sham | 79,97 ± 0,43       | 77,42 ± 0,46 <i>a</i> | 78,23 ± 0,38 <i>i</i> | 77,81 ± 0,35          |
|                                   | IM   | 78,87 ± 0,67       | 77,77 ± 0,81          | 77,97 ± 0,29          | 77,61 ± 0,51          |
| <b>Gastrocnêmio (g)</b>           | Sham | 2112 ± 57          | 1716 ± 88 <i>a</i>    | 1161 ± 35 <i>i</i>    | 1020 ± 44 <i>j</i>    |
|                                   | IM   | 2121 ± 85          | 1663 ± 53 <i>b</i>    | 1075 ± 30 <i>k</i>    | 1040 ± 35 <i>l</i>    |
| <b>Gastrocnêmio/tíbia (mg/cm)</b> | Sham | 501 ± 10           | 418 ± 20 <i>a</i>     | 305 ± 8 <i>i</i>      | 271 ± 11 <i>j</i>     |
|                                   | IM   | 497 ± 18           | 398 ± 13 <i>b</i>     | 287 ± 8 <i>k</i>      | 279 ± 9 <i>l</i>      |

|                            |      |             |                       |                     |                        |
|----------------------------|------|-------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Fígado (g)</b>          | Sham | 14,0 ± 0,6  | 10,5 ± 0,4 <i>a</i>   | 11,0 ± 0,3 <i>i</i> | 8,2 ± 0,3 <i>e j</i>   |
|                            | IM   | 13,2 ± 0,5  | 11,7 ± 0,5 <i>b d</i> | 10,4 ± 0,3 <i>k</i> | 8,9 ± 0,3 <i>f l</i>   |
| <b>Fígado/tíbia (g/cm)</b> | Sham | 3,34 ± 0,15 | 2,55 ± 0,08 <i>a</i>  | 2,90 ± 0,06         | 2,21 ± 0,08 <i>e j</i> |
|                            | IM   | 3,09 ± 0,11 | 2,80 ± 0,11           | 2,78 ± 0,08         | 2,38 ± 0,07 <i>f l</i> |

Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; b o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; c o efeito do infarto nos animais Wistar; d o efeito da dieta hipossódica nos animais Wistar infartados; e representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; f o efeito da dieta hipossódica em animais hipertensos infartados; g o efeito do infarto nos animais hipertensos; h o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; i o efeito da hipertensão em animais infartados; k o efeito da dieta hipossódicas em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

## 4.2.4. Parâmetros fisiológicos

O consumo de ração foi significativamente menor nos animais submetidos à dieta hipossódica (representado pelas letras a, b, e, f na tabela 7).

**Tabela 7.** Ingestão de ração (g/dia) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM)

|                |         | <i>WISTAR</i>       |                     | <i>SHR</i>            |                     |
|----------------|---------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                |         | Normossódica        | Hipossódica         | Normossódica          | Hipossódica         |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 19,4 ± 1,4          | 18,9 ± 1,1          | 15,7 ± 1,3 <i>i</i>   | 15,4 ± 0,7 <i>j</i> |
|                | 1 mês   | 19,3 ± 1,0          | 19,8 ± 1,3          | 13,6 ± 1,5 <i>i</i>   | 16,4 ± 0,5          |
|                | 2 meses | 19,7 ± 0,8          | 15,1 ± 0,7 <i>a</i> | 20,1 ± 0,4            | 16,4 ± 0,7 <i>e</i> |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 21,0 ± 0,8          | 21,0 ± 0,5          | 17,3 ± 1,2 <i>k</i>   | 17,5 ± 0,8 <i>l</i> |
|                | 1 mês   | 22,9 ± 1,7 <i>c</i> | 18,3 ± 1,4 <i>b</i> | 19,1 ± 0,9 <i>g k</i> | 17,3 ± 0,5          |
|                | 2 meses | 20,3 ± 1,2          | 17,9 ± 0,6 <i>d</i> | 21,0 ± 1,1            | 18,5 ± 0,9 <i>f</i> |

Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra a representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; b o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; c o efeito do infarto nos animais Wistar; d o efeito da dieta hipossódica nos animais Wistar infartados; e representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; f o efeito da dieta hipossódica em animais hipertensos infartados; g o efeito do infarto nos animais hipertensos; h o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; i o efeito da hipertensão em animais SHAM; j o efeito da hipertensão em animais infartados; k o efeito da dieta hipossódicas em animais normotensos e hipertensos; l o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

O consumo de água não foi diferente entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados (tabela 8).

**Tabela 8.** Consumo de água (mL/dia) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM)

|                |         | <i>Wistar</i> |             | <i>SHR</i>   |             |
|----------------|---------|---------------|-------------|--------------|-------------|
|                |         | Normossódica  | Hipossódica | Normossódica | Hipossódica |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 39,7 ± 1,0    | 32,7 ± 1,6  | 36,3 ± 3,7   | 33,2 ± 2,6  |
|                | 1 mês   | 36,0 ± 1,1    | 35,6 ± 2,3  | 37,6 ± 2,1   | 32,8 ± 1,1  |
|                | 2 meses | 35,5 ± 1,9    | 36,0 ± 2,6  | 36,2 ± 1,4   | 32,2 ± 1,2  |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 32,1 ± 1,0    | 32,8 ± 2,4  | 37,5 ± 1,1   | 38,1 ± 1,9  |
|                | 1 mês   | 35,7 ± 2,6    | 36,1 ± 3,3  | 40,8 ± 2,8   | 33,5 ± 2,3  |
|                | 2 meses | 41,0 ± 2,9    | 36,8 ± 3,9  | 35,8 ± 3,3   | 31,1 ± 3,4  |

Valores expressos como a média ± EPM.

A dieta de baixo sódio aumenta a diurese em animais normotensos e hipertensos infartados no segundo mês após a cirurgia (letras b e h da tabela 9).

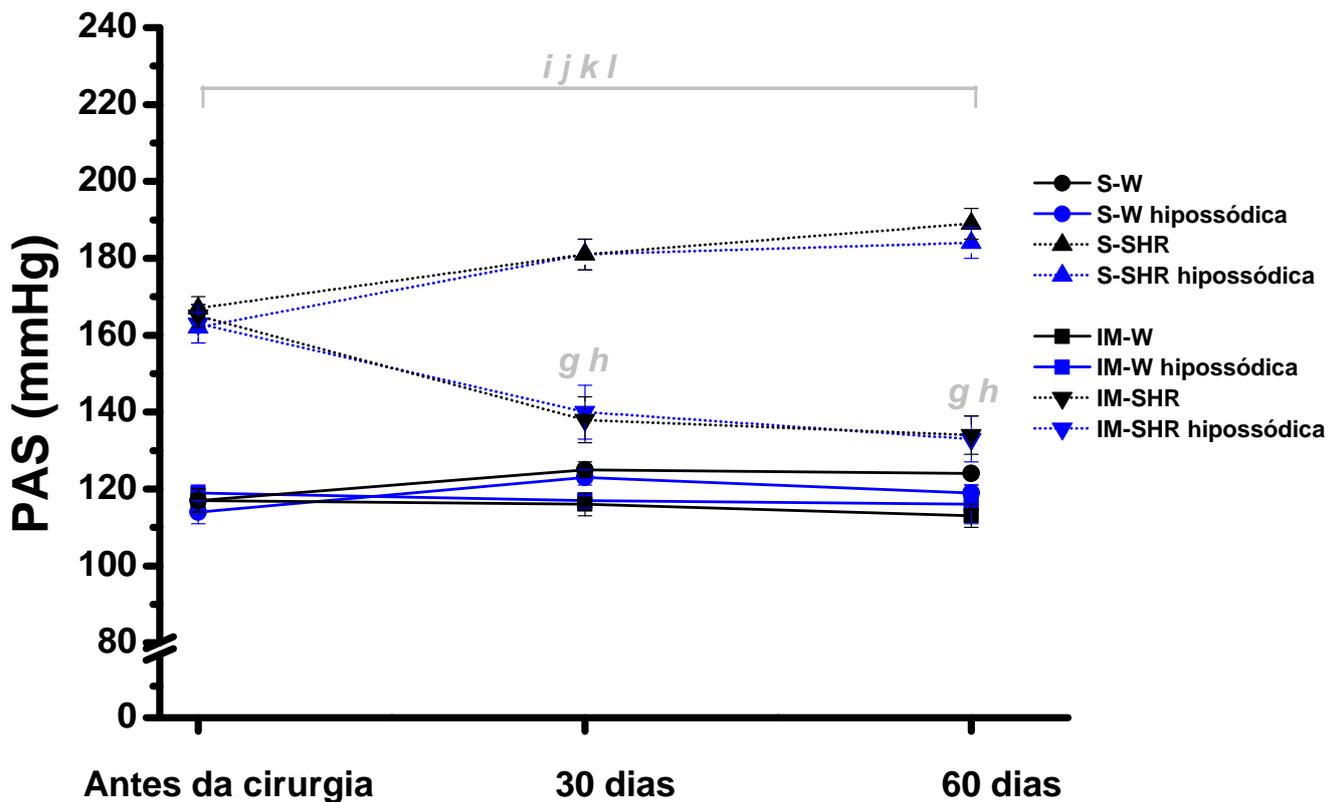
**Tabela 9.** Volume urinário (mL) após infarto ou cirurgia fictícia (SHAM) em ratos Wistar e SHR submetidos a diferentes dietas de sódio em três momentos distintos do protocolo experimental.

|                |         | <i>WISTAR</i>       |                     | <i>SHR</i>          |                     |
|----------------|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                |         | Normossódica        | Hipossódica         | Normossódica        | Hipossódica         |
| <b>SHAM</b>    | basal   | 13,4 ± 0,6          | 11,0 ± 0,6          | 13,0 ± 1,4          | 10,5 ± 1,4          |
|                | 1 mês   | 18,2 ± 1,6          | 18,8 ± 1,1          | 11,8 ± 0,6 <i>i</i> | 14,0 ± 1,1 <i>j</i> |
|                | 2 meses | 17,0 ± 1,2          | 19,2 ± 1,7          | 20,1 ± 0,4          | 16,4 ± 0,7 <i>j</i> |
| <b>INFARTO</b> | basal   | 12,4 ± 0,9          | 13,9 ± 1,1          | 14,5 ± 1,9          | 17,9 ± 2,1          |
|                | 1 mês   | 12,4 ± 0,8 <i>c</i> | 19,0 ± 2,2 <i>b</i> | 16,9 ± 1,8          | 15,0 ± 2,4          |
|                | 2 meses | 13,6 ± 1,5          | 23,1 ± 3,7 <i>b</i> | 14,4 ± 2,3          | 18,8 ± 2,2 <i>h</i> |

Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . A letra *b*, o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; *c*, o efeito do infarto nos animais Wistar; *h*, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; *i*, o efeito da hipertensão em animais SHAM; *j*, o efeito da hipertensão em animais infartados.

#### 4.2.5. Parâmetros funcionais

A figura 29 mostra os valores de pressão arterial sistólica medida por plestimografia de cauda, no animal acordado, no momento basal, e após 4 e 8 semanas do protocolo experimental. Observa-se com o infarto, redução da pressão apenas nos animais SHR. A dieta hipossódica não preveniu a elevação da pressão arterial nos animais hipertensos.



**Figura 29.** Pressão Arterial Sistólica (PAS) por pletismografia de cauda em animais normotensos (linha contínua) e hipertensos (linha pontilhada) submetidos à dieta com baixo sódio (linha azul) ou padrão (linha preta). Valores foram comparados a dada aferição por ANOVA de três vias, seguida pelo post hoc de Fisher. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ . Letra g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; i, o efeito da hipertensão em animais SHAM; j, o efeito da hipertensão em animais infartados; k, o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos; l, o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

A tabela 10 apresenta as variáveis hemodinâmicas obtidas através do cateterismo arterial e ventricular no animal anestesiado 8 semanas após o procedimento cirúrgico. A dieta hipossódica por si reduziu a pressão arterial sistólica dos animais normotensos e hipertensos. A queda da PAS pelo infarto foi somente percebida em animais SHR, independentemente da dieta.

**Tabela 10.** Parâmetros hemodinâmicos avaliados vinte e oito dias após a cirurgia

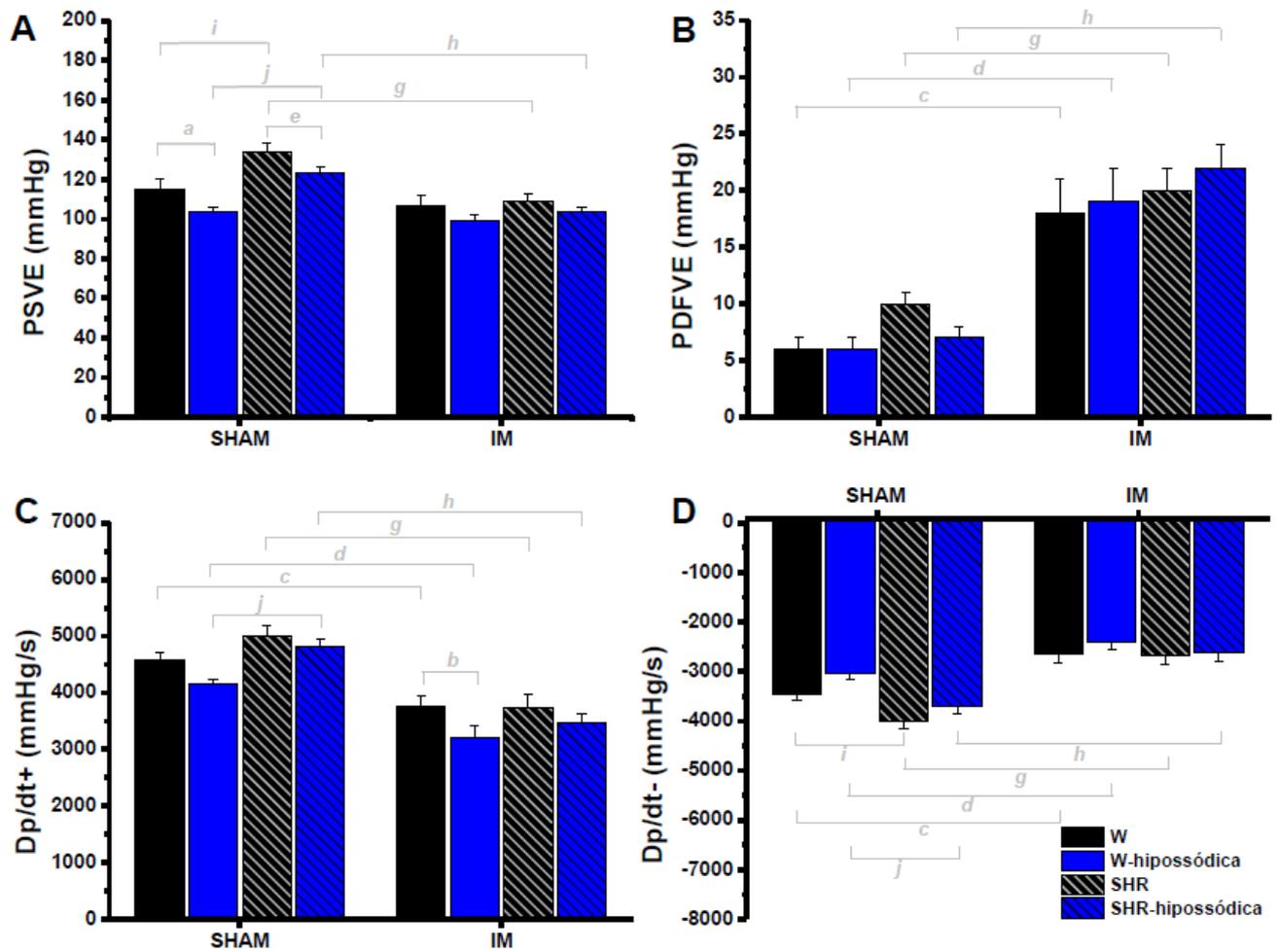
|                   |      | <i>Wistar</i> |                  | <i>SHR</i>       |                    |
|-------------------|------|---------------|------------------|------------------|--------------------|
|                   |      | Normossódica  | Hipossódica      | Normossódica     | Hipossódica        |
| <b>FC (bpm)</b>   | Sham | 217 ± 10      | 234 ± 4          | 208 ± 5          | 213 ± 11           |
|                   | IM   | 221 ± 10      | 233 ± 8          | 203 ± 7          | 207 ± 12           |
| <b>PAS (mmHg)</b> | Sham | 108 ± 3       | 100 ± 2 <i>a</i> | 125 ± 3 <i>i</i> | 114 ± 2 <i>e j</i> |
|                   | IM   | 104 ± 6       | 99 ± 2           | 105 ± 3 <i>g</i> | 103 ± 2 <i>h</i>   |
| <b>PAD (mmHg)</b> | Sham | 80 ± 3        | 76 ± 2           | 82 ± 2           | 76 ± 1             |
|                   | IM   | 80 ± 6        | 80 ± 2           | 68 ± 5           | 76 ± 2             |

FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam P < 0,05. A letra *a*, representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; *e*, representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; *g*, o efeito do infarto nos animais hipertensos; *h*, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; *i*, o efeito da hipertensão em animais SHAM; *j*, o efeito da hipertensão em animais infartados;

Na figura 30 é possível identificar sinais de disfunção ventricular esquerda com os valores significativamente aumentados de PDFVE, e reduzidos da  $dP/dt+$  e da  $dP/dt-$  em todos os grupos após o infarto. Corroborando os dados da pletismografia de cauda, apenas os animais SHR apresentaram uma redução da PSVE com o infarto.

A dieta hipossódica reduz o pico de PSVE em animais normotensos e hipertensos, entretanto, a presença de hipertensão ainda está presente nos animais SHR.

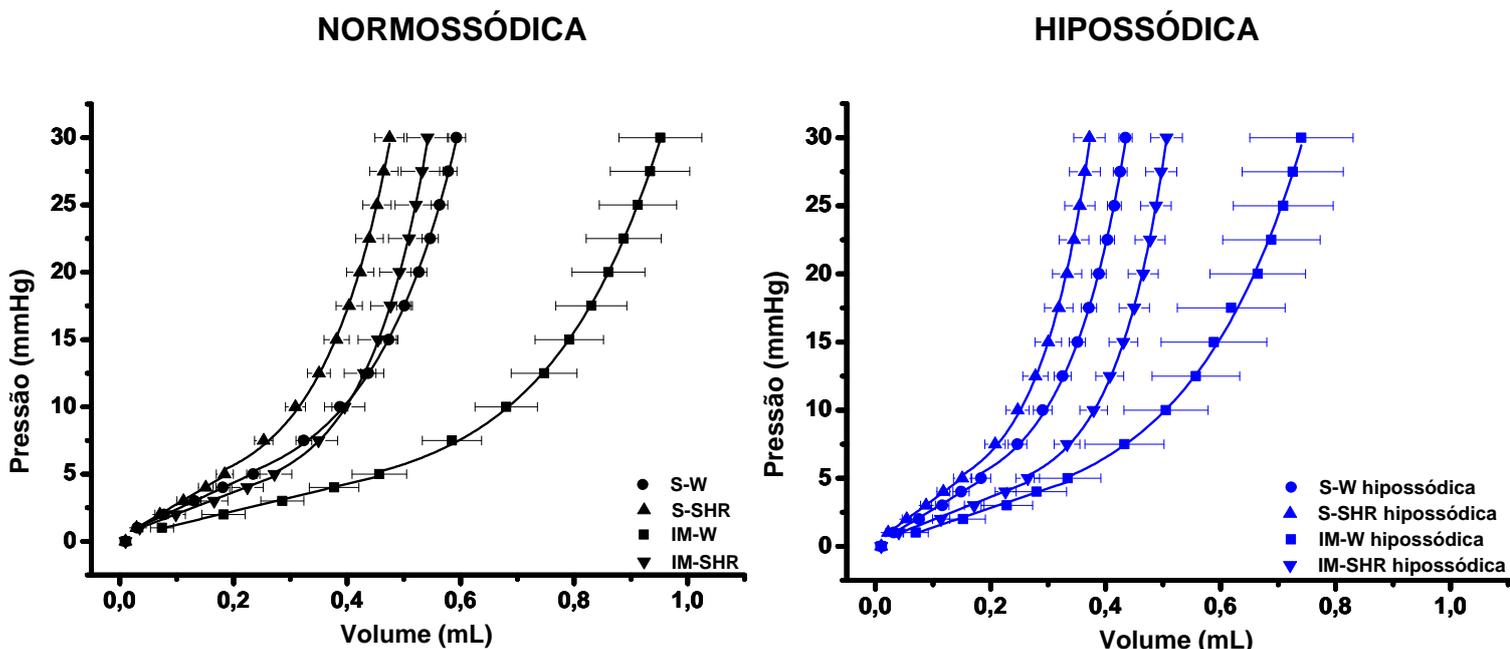
Animais normotensos infartados apresentam maior prejuízo na frequência de contração com a dieta hipossódica.



**Figura 30.** Função hemodinâmica por cateterismo ventricular em animais normotensos (coluna contínua) e hipertensos (coluna hachurada) submetidos à dieta com baixo sódio (coluna azul) ou padrão (coluna preta). PSVE: Pressão Sistólica do Ventrículo Esquerdo; PDFVE: Pressão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo; dP/dt, derivada máxima de pressão positiva e negativa. Valores foram comparados a cada aferição por ANOVA de três vias, seguida pelo post hoc de Fisher. Valores expressos como a média ± EPM. Letras representam P < 0,05. A letra a representa o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar; b, o efeito da dieta hipossódica em animais Wistar infartados; c, o efeito do infarto nos animais Wistar; d, o efeito da dieta hipossódica nos animais Wistar infartados; e, representa o efeito da dieta hipossódica na hipertensão; g, o efeito do infarto nos animais hipertensos; h, o efeito da dieta hipossódica nos animais hipertensos infartados; i, o efeito da hipertensão em animais SHAM; j, o efeito da hipertensão em animais infartados; k, o efeito da dieta hipossódicas em animais normotensos e hipertensos; l, o efeito da dieta hipossódica em animais normotensos e hipertensos infartados.

## 4.2.6. Curva pressão volume

A figura 31 mostra as curvas pressão-volume dos grupos submetidos à dieta normossódica e hipossódica separadamente.



**Figura 31.** Curvas pressão-volume obtidas com o coração em assistolia sessenta dias após o procedimento cirúrgico. À esquerda está o gráfico dos animais submetidos à dieta normossódica (linha preta) e à direita aos submetidos à dieta hipossódica (linha azul). Os animais Wistar SHAM estão representados por um círculo, e os SHR por um triângulo. O quadrado e o triângulo invertido representam respectivamente os animais Wistar e SHR infartados. Dados apresentados como média  $\pm$  EPM.

O valor de inclinação da reta obtida pela regressão linear referente ao segmento entre 0 e 5 mmHg permite avaliar a dilatação ventricular (figura 32a). Quanto menor for a inclinação (valor da constante de dilatação da figura 32b) maior terá sido a dilatação do ventrículo esquerdo.

Podemos observar que a dieta de baixo sódio, por si só, diminui a cavidade ventricular em animais SHAM. Essa diminuição é tão marcante após o infarto do miocárdio, que a diferença na cavidade ventricular existente entre animais Wistar e

SHR não aparece, ou seja, o animal normotenso infartado que se alimenta de dieta hipossódica tem a cavidade ventricular diminuída como a de um animal hipertenso.

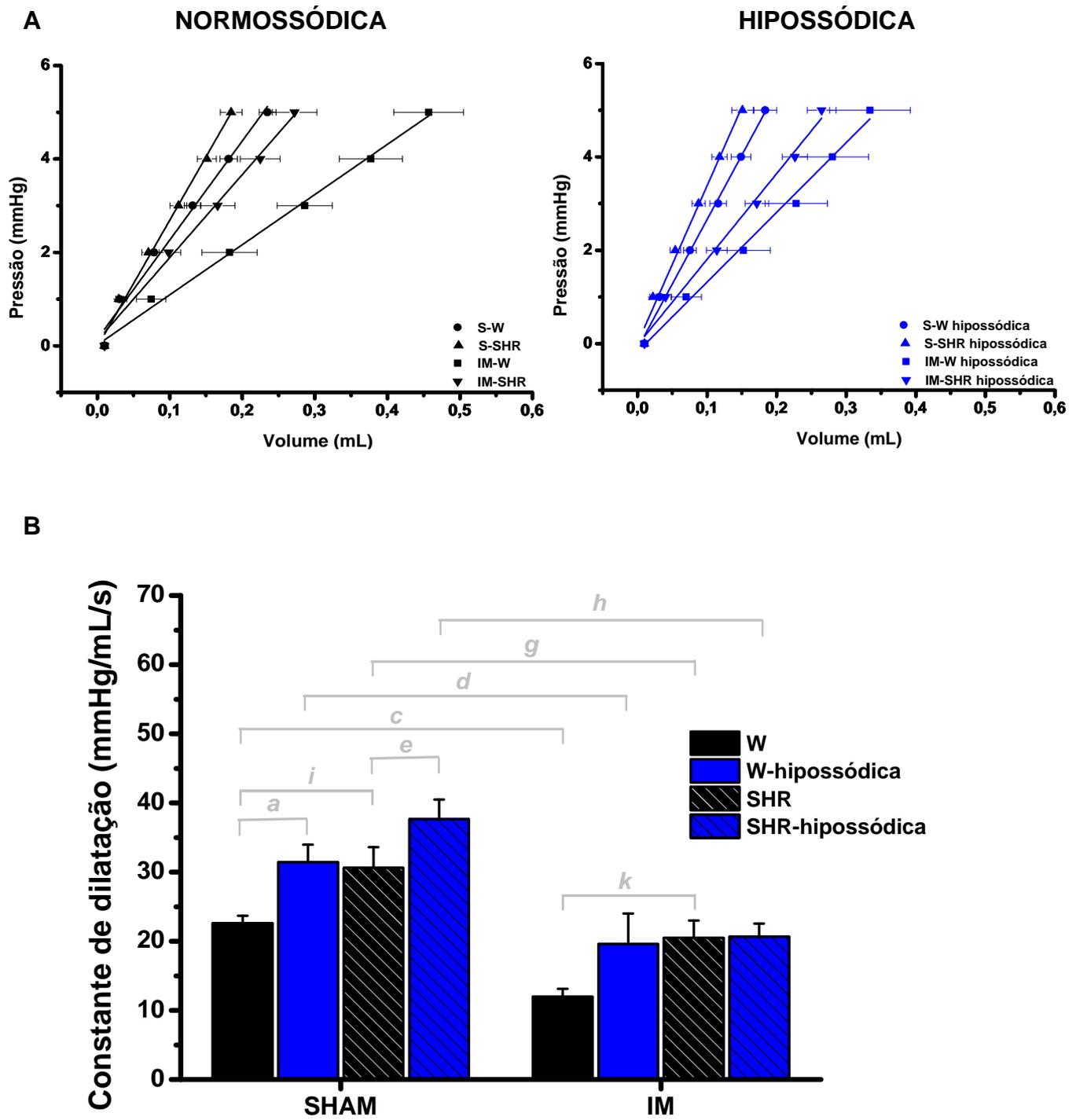
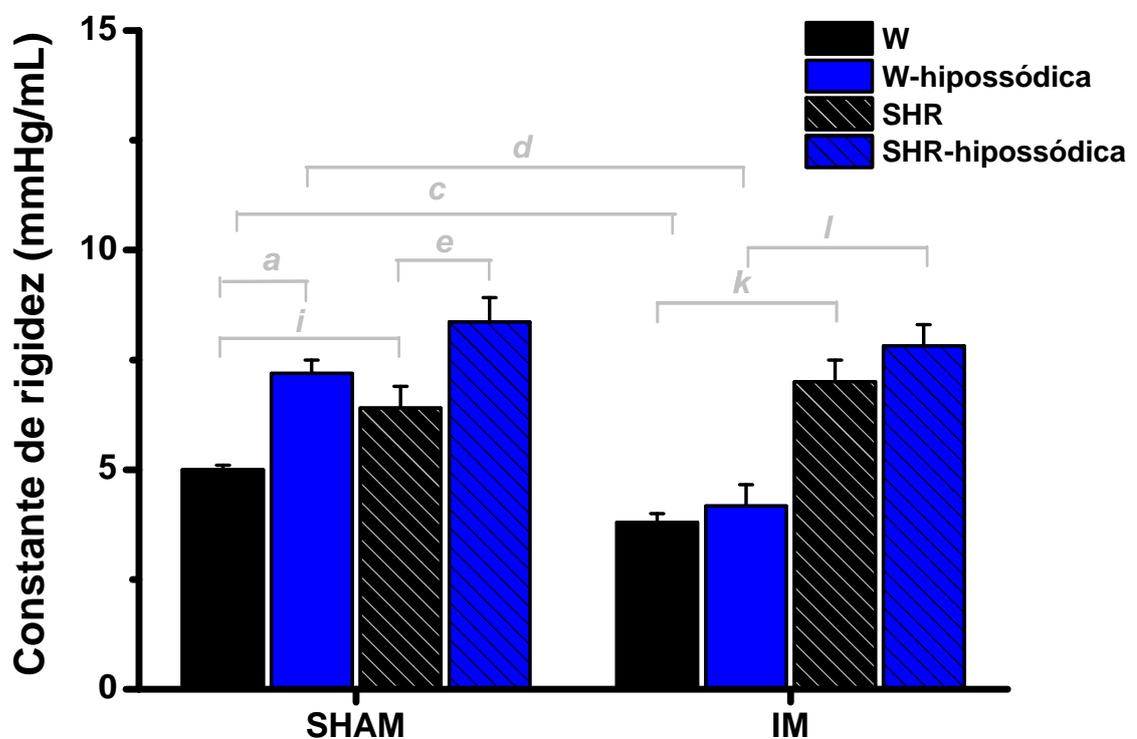


Figura 32. Em A, ajuste linear da curva pressão-volume. Em B, constante de dilatação obtida pelo cálculo do coeficiente angular da reta. Dados apresentados como média  $\pm$  EPM.

Através do segmento exponencial referente à pressão intraventricular entre 5 e 30 mmHg pode ser feita inferência sobre a rigidez ventricular. Quanto maior for o valor da constante de rigidez (figura 33) maior será a rigidez da câmara ventricular.

Ao interpretar os resultados, podemos observar que o baixo sódio aumenta a rigidez da câmara ventricular de animais normotensos e hipertensos.

Após o infarto, não se observa um aumento da rigidez ventricular pelo baixo sódio nos animais Wistar. Em contrapartida, nos hipertensos a rigidez aumenta consideravelmente quando comparado aos normotensos.

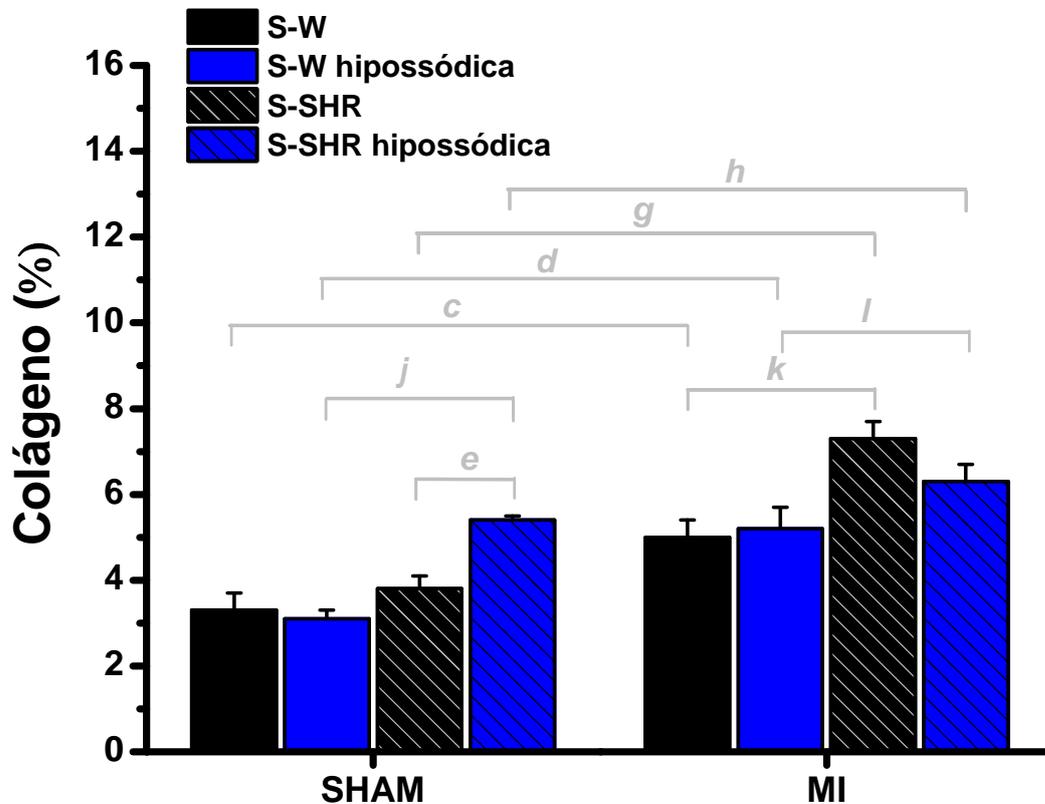


**Figura 33.** Constante de rigidez. Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguidos pelo post hoc de Fischer's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ .

#### 4.2.7. Avaliação do colágeno intersticial

Podemos observar na figura 34 que o aumento da rigidez nos animais SHR alimentados com baixo sódio pode ser explicada pelo aumento de deposição de fibras de colágeno, entretanto, o mesmo não ocorre em animais normotensos.

A percentagem de colágeno na região miocárdica foi elevada em todos os grupos, independentemente da dieta recebida, após a cirurgia de infarto do miocárdio.

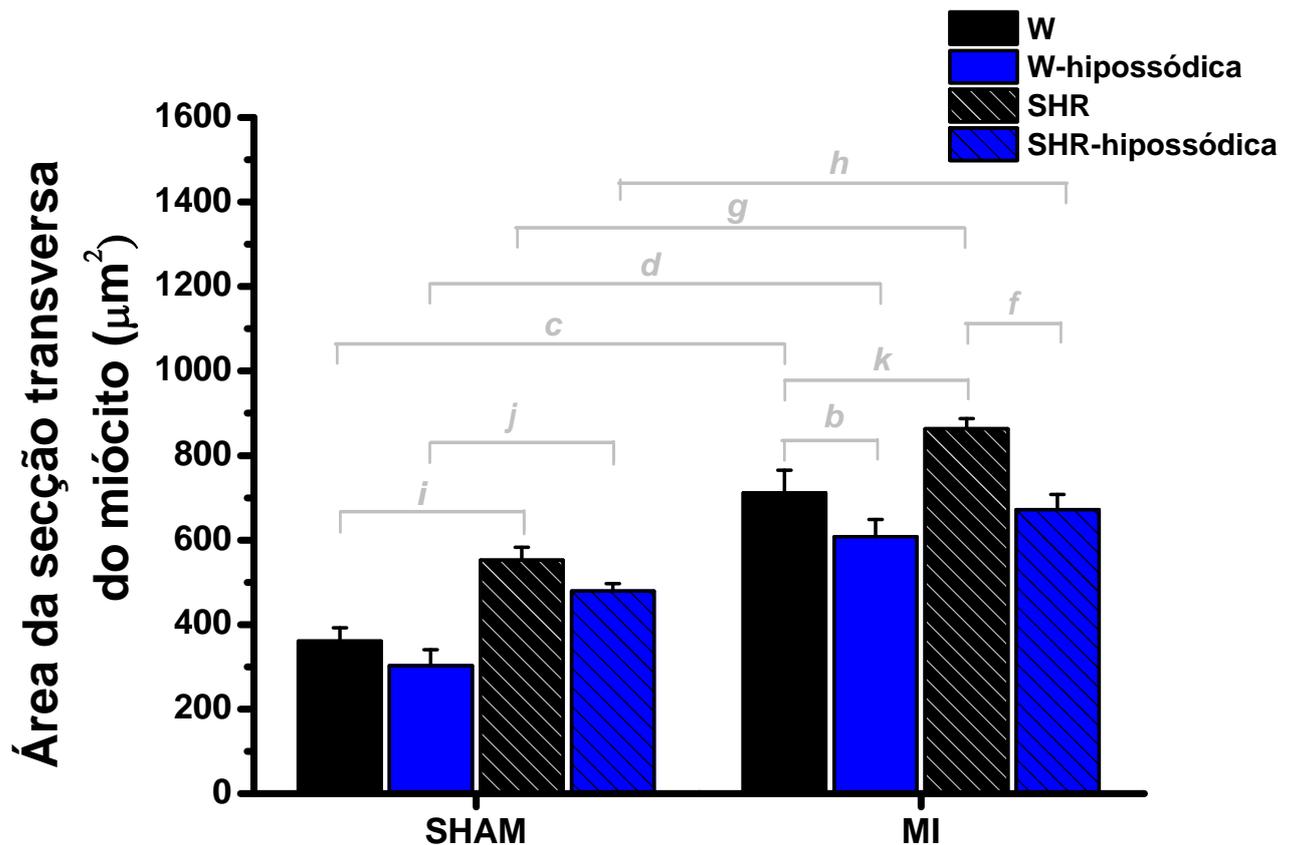


**Figura 34.** Avaliação da área ocupada pelo colágeno após coloração com picrossirius red. Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguidos pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. Letras representam  $P < 0,05$ .

#### 4.2.8. Avaliação da hipertrofia cardíaca

A área de secção transversa do miócito aumentou com o infarto do miocárdio independentemente dos demais fatores (figura 35).

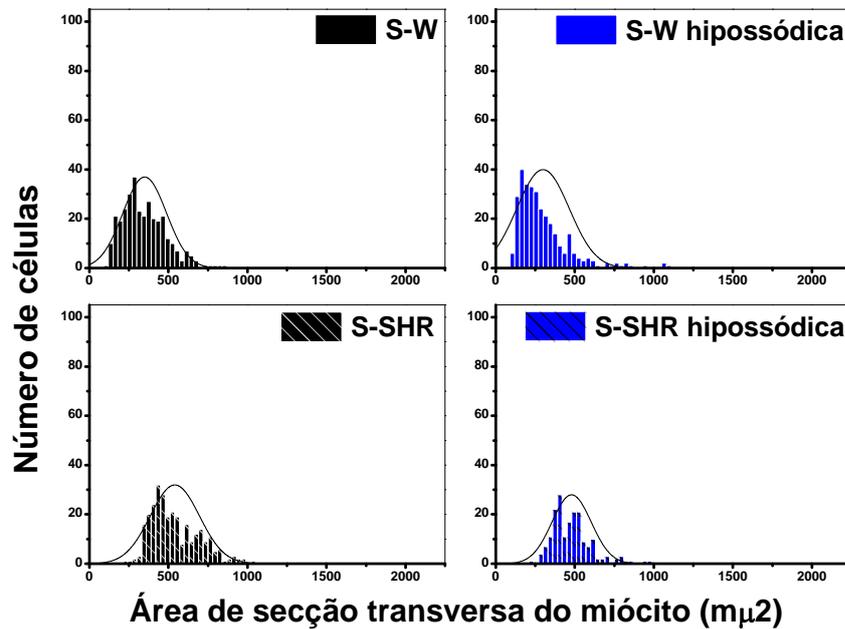
Após o infarto do miocárdio, a dieta hipossódica atenua o processo de hipertrofia celular tanto de animais normotensos como de hipertensos. É importante destacar que o tamanho da área de secção transversa do miócito de animais Wistar e SHR tornou-se semelhante com a dieta hipossódica após o infarto.



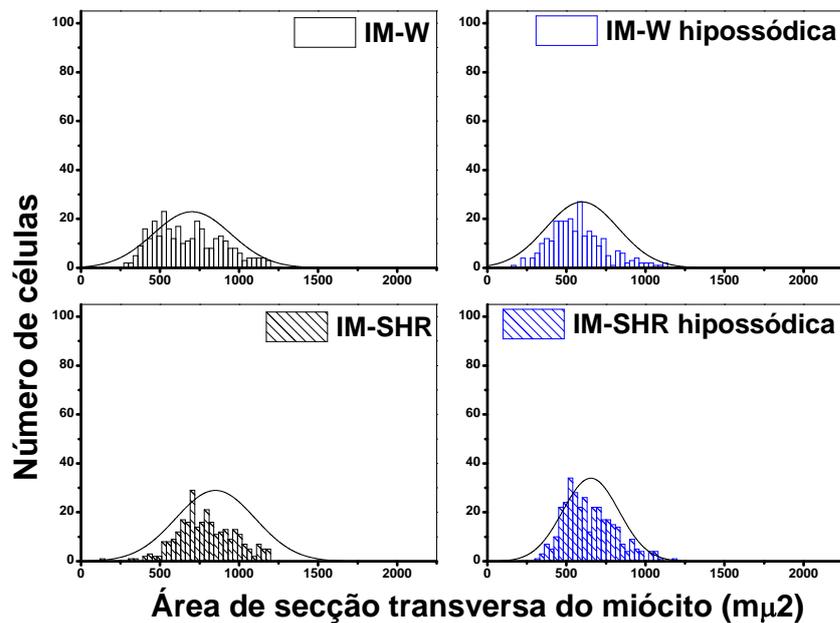
**Figura 35.** Avaliação da hipertrofia cardíaca pela medida da área de secção transversa do miócito em lâminas coradas com hematoxilina e eosina. Foram fotografados e analisados 30-50 miócitos em cada corte, sob aumento de 400 vezes. Valores foram comparados por ANOVA de três vias, seguidos pelo *post hoc* de Fisher's. Valores expressos como a média  $\pm$  EPM.

Nos histogramas abaixo (figura 36) estão representados todos os miócitos utilizados para obtenção dos valores médios descritos acima. Na figura 36 A estão os miócitos dos grupos submetidos à cirurgia fictícia (S-W hipossódica: 314; S-SHR hipossódica: 185 miócitos) e na figura 36 B estão os miócitos dos grupos infartados (IM-W hipossódica: 275; IM-SHR hipossódica: 345 miócitos).

A



B



**Figura 36.** Histogramas da distribuição da área de secção transversa dos miócitos do ventrículo esquerdo dos diferentes grupos de animais. Em A, animais submetidos à cirurgia fictícia; em B, animais submetidos ao infarto do miocárdio. A distribuição foi ajustada para a curva normal.

**DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1. Principais resultados do presente estudo

A Organização Mundial da Saúde recomenda uma redução da ingestão de sódio para prevenir as doenças cardiovasculares. Entretanto, há algumas evidências clínicas e experimentais de que a diminuição da ingestão de sódio aumenta o risco de doenças cardiovasculares, como tem sido observado com a alta ingestão de sódio. Diversos mecanismos podem ocorrer pela associação entre baixo sódio e doenças cardiovasculares, por exemplo, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (Westendorp et al., 2004, Tikellis et al., 2012 e Mori et al., 2009), superativação simpática (Campese et al., 1982), disfunção endotelial e estresse oxidativo (Suematsu et al., 2010), resistência à insulina, aumento dos níveis de triacilglicerol (Ruivo et al., 2006), e aumento da aterogênese (Tikellis et al., 2012 e Raz Pauster et al., 2014).

Considerando que a restrição de sódio na dieta é uma abordagem padrão após o infarto agudo do miocárdio em pacientes objetivando a redução da retenção fluída, o presente estudo investigou se mudanças no conteúdo de sódio da dieta afetam a mortalidade após o infarto. Além disso, nós investigamos se dietas a longo prazo com diferentes conteúdo de sódio resultam em um curso diferente de remodelamento pós-infarto em ratos normotensos e hipertensos.

A fim de executar esse estudo, nós usamos uma dieta de alto sódio (incremento de duas vezes quando comparada à dieta padrão) e uma dieta de baixo sódio (10 vezes menos quando comparado à dieta padrão). A nossa escolha para quantidade de sódio usada na dieta de alto sódio foi baseada no consumo americano de cerca de 3.400 miligramas de sódio por dia, duas vezes mais sódio do que as 1.500 miligramas recomendadas pela *American Heart Association* (Whelton et al., 2012). Já a dieta de baixo sódio foi criada para mimetizar uma severa redução na ingestão de sódio observada em pacientes que sofreram um evento coronariano agudo.

Nossos resultados mostram que a dieta hipossódica (letras *a* & *e* dos resultados) após 8 semanas provocou um menor ganho de peso corporal e de peso de órgãos (ventrículo, fígado e rim), menor cavidade ventricular, tamanho da tíbia e comprimento naso-anal tanto nos animais Wistar como nos SHR. Os Wistar exibiram ainda um menor peso muscular. Porquanto, a ingestão de ração por estes animais também foi menor em relação aos animais submetidos à dieta padrão. O baixo sódio produziu ainda um efeito hipotensor, averiguado através da hemodinâmica arterial e ventricular; e um aumento da rigidez da câmara cardíaca. Entretanto, um aumento na deposição de colágeno mensurado foi detectado somente nos animais hipertensos.

A dieta de alto sódio produziu (letras *a* & *e* dos resultados), como esperado, aumento da pressão arterial sistólica, da fibrose, da diurese, e maior consumo de água nos animais. Entretanto, somente os animais normotensos apresentaram aumento do peso ventricular e renal. A área de secção transversa e rigidez ventricular não foram alterados pelo alto sódio.

O infarto do miocárdio (letras *c* & *g* dos resultados), conforme previamente conhecido, ocasiona queda de diversas variáveis funcionais como: a PSVE e da derivada positiva e negativa de pressão; aumento expressivo da PDFVE tanto em animais normotensos como em hipertensos. Assim como, hipertrofia cardíaca e fibrose intersticial excessiva no miocárdio remanescente ao infarto. Esse conjunto de resultados corrobora a alta taxa de mortalidade observada durante os 60 dias de acompanhamento. Especial atenção deve ser dada à mortalidade nos animais hipertensos após o infarto do miocárdio.

Ao avaliar o efeito do alto e baixo sódio no infarto (letras *b* & *f* dos resultados), comparamos os resultados dos animais Wistar e SHR com os respectivos grupos infartados sob dieta normossódica (Figura 37). Os animais em dieta hipossódica exibiram menor peso corporal, peso ventricular e menor área de secção transversa. A dieta hiperssódica não produziu aumento adicional no peso ventricular de Wistar e SHR. A deteriorização da função cardíaca pelo infarto não foi alterada pelas dietas, com exceção de um discreto prejuízo na frequência de contração em animais Wistar sob baixo sódio. O mesmo é visto com a dilatação, a rigidez e a deposição de

colágeno que não se alteram. Distinguem-se os animais SHR em dieta hiperssódica que apresentaram uma diminuição da cavidade ventricular (visto pelo aumento da constante de dilatação), provavelmente por hipertrofia concêntrica, apesar da área de secção transversa e o peso ventricular não terem aumentado. Somado a isso, a dieta hipossódica não alterou significativamente a mortalidade após o infarto em normotensos e hipertensos, enquanto um aumento da frequência de mortalidade foi observada em ratos infartados alimentados com alto sódio.

Ao comparar os grupos infartados em diferentes teores de sódio com os respectivos grupos SHAM (letras *d* & *h* dos resultados) (figura 37) temos que: o infarto do miocárdio produziu um déficit de função ventricular ( $\uparrow$  PDFVE,  $\downarrow$  da  $dP/dt$  positiva e negativa) e aumento da hipertrofia do miócito ( $\uparrow$  área de secção transversa) em todos os grupos, independentemente da pressão arterial. A queda da pressão pelo infarto foi detectada em animais hipertensos acordados ( $\downarrow$  PAS por pletismografia) e sob efeito analgésico ( $\downarrow$  PSVE). Em normotenso sob dieta hiperssódica, a queda da pressão foi percebido somente na pletismografia de cauda. O aumento do peso dos ventrículos pelo infarto não foi constatado no grupo normotenso em dieta hiperssódica. Com o infarto, há dilatação da câmara ventricular, exceto nos SHR sob alto sódio. A dieta hipossódica não impede o aumento da fibrose em Wistar e SHR pelo IM. A diminuição da rigidez pelo IM só é visto em Wistar sob dieta hipossódica e não altera em SHR. Em contrapartida, após o IM não há incremento de fibrose pelo alto sal apesar do aumento da rigidez ventricular da câmara ventricular nos animais hipertensos. Os principais resultados do estudo foram resumidos no diagrama abaixo (figura 37).

| INFARTO          |            |              |            |             |            |              |             |              |
|------------------|------------|--------------|------------|-------------|------------|--------------|-------------|--------------|
| WISTAR           |            |              |            | SHR         |            |              |             |              |
| Hipossódica      |            | Hiperssódica |            | Hipossódica |            | Hiperssódica |             |              |
| Comparado com:   | S-W HIPO   | IM-W NORMO   | S-W HIPER  | IM-W NORMO  | S-SHR HIPO | IM-SHR NORMO | S-SHR HIPER | IM-SHR NORMO |
| Peso corporal    | -          | ↓            | -          | -           | -          | ↓            | -           | ↓            |
| Peso ventricular | ↑          | ↓            | -          | -           | ↑          | ↓            | ↑           | -            |
| PSVE             | -          | -            | -          | -           | ↓          | -            | ↓           | -            |
| PDFVE            | ↑          | -            | ↑          | -           | ↑          | -            | ↑           | -            |
| Dp/dt +          | ↓          | ↓            | ↓          | -           | ↓          | -            | ↓           | -            |
| Dp/dt -          | ↓          | -            | ↓          | -           | ↓          | -            | ↓           | -            |
| Pletismografia   | -          | -            | ↓          | -           | ↓          | -            | ↓           | -            |
| Dilatação        | <b>SIM</b> | -            | <b>SIM</b> | -           | <b>SIM</b> | -            | <b>NÃO</b>  | <            |
| Rigidez          | ↓          | -            | -          | -           | -          | -            | ↑           | -            |
| Colágeno         | ↑          | -            | -          | -           | ↑          | -            | -           | -            |
| Hipertrofia      | ↑          | ↓            | ↑          | -           | ↑          | ↓            | ↑           | -            |
| Mortalidade      | -          | -            | -          | ↑           | -          | -            | -           | -            |

**Figura 37.** Diagrama mostrando os efeitos da dieta de baixo e alto sódio em animais normotensos e hipertensos após o infarto do miocárdio. Foram feitas duas comparações: uma em relação ao grupo SHAM de mesma pressão e dieta; e outra em relação aos animais infartado de mesma pressão, mas em dieta normossódica.

## 5.2. Mortalidade

Uma série de fatores pode contribuir para a mortalidade após o infarto. A mortalidade verificada nas primeiras 24 horas após a cirurgia tem como causas principais: os fatores relacionados ao procedimento cirúrgico, como pneumotórax e depressão respiratória; fatores associados à falência da bomba cardíaca, como o edema agudo de pulmão; e alta prevalência de arritmias malignas, como a taquicardia ventricular sustentada e a fibrilação ventricular (Mill et al., 2011). Outro fator que exerce importante impacto na mortalidade é a extensão da lesão causada pelo infarto. Isso contribui não só para a redução da função cardíaca, mas também no aumento do risco de ruptura do ventrículo esquerdo. Subsequentemente, a disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca estão associadas com alta mortalidade (Zornoff et al., 2009).

As arritmias de fase 1 ocorrem nos primeiros 20 minutos da obstrução da coronária devido a perturbações no potencial de repouso da membrana (Baldo et al., 2008). A lesão na membrana e exposição do conteúdo intracelular leva ao acúmulo de potássio nas fendas extracelulares e reduz o potencial de repouso da membrana, o que interfere com a geração e condução do estímulo elétrico através do ventrículo. Já as arritmias que ocorrem mais tardiamente tem o desacoplamento elétrico como principal envolvido, embora os mecanismos sejam mal compreendidos. Juntas, as fases 1 e 2 arritmias ventriculares são coincidentes com os períodos de mortalidade durante o primeiro de 24 h após o infarto do miocárdio (Mill et al., 2011).

Após este período inicial de arritmia, o remodelamento ventricular tanto na área peri-infarto quanto em regiões remotas do tecido da cicatriz afetam as propriedades elétricas do miocárdio, que pode predispor à fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca. Entre as alterações está a expressão e função de canais iônicos. Podem ocorrer reduções da expressão e corrente de algumas subunidades de canais de potássio no ventrículo esquerdo, inclusive com diferenças entre as camadas subendocárdica e do epicárdio, o que afeta o processo de repolarização. Como esse processo não é homogêneo entre todo o miocárdio, a repolarização pode tornar assíncrona em diferentes partes do ventrículo esquerdo, aumentando a

susceptibilidade para o desenvolvimento arritmias ventriculares, principalmente por circuitos reentrantes (Santos et al., 1995). A sobrecarga de cálcio intracelular após o infarto também pode predispor ao aparecimento de despolarização ectópica antes da repolarização completa. A partir de uma vista eletrofisiológica, tem sido proposto que as alterações na expressão e na funcionalidade das proteínas que manuseiam o cálcio pode favorecer a instabilidade. Assim, dentre as consequências do remodelamento elétrico, incluem a liberação espontânea de cálcio do retículo sarcoplasmático, aumento da expressão do trocador Na/Ca, prolongamento do potencial de ação, dispersão de repolarização e redução da velocidade de condução, efeitos que suportam o mecanismo reentrante como forma básica para geração de arritmias em corações infartados (Opitz et al., 1995; Mill et al., 2011).

Todas essas alterações no remodelamento elétrico no coração que cria um substrato arritmogênico parecem estar agravadas pela presença de hipertensão arterial. Isso pode ser percebido pela alta mortalidade entre os 10 primeiros dias do infarto nos animais SHR. Acreditamos que essas alterações se misturam com as alterações da matriz extracelular e hipertrofia cardíaca associados a pressão elevada e aumentam o risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita nesses animais.

A dieta rica em sódio tem sido reportada nos últimos anos promover um conjunto de alterações sobre o sistema cardiovascular que afetam a mortalidade por doenças cardiovasculares. Um trabalho anterior do laboratório mostrou aumento da atividade arritmogênica após o IM em animais normotensos submetidos a altas concentrações de sódio antes da cirurgia. Esse aumento ocorreu independentemente do tempo de administração da dieta antes da cirurgia (1 ou 30 dias) e da hipertrofia ventricular desenvolvida pelo alto sal (Baldo et al, 2012).

Como as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no mundo, diversos países têm instituído políticas de redução do consumo de sódio. Entretanto, isso ainda é motivo de muita discussão. O motivo que argumenta a tentativa de alterar a dieta da população para modificar a ingestão de um único nutriente é a discrepância de evidências que o baixo sódio realmente impede a mortalidade, e qual o valor de sódio excessivo para o risco cardiovascular. Em 2014, Graudal et al.

publicou uma meta-análise com 25 estudos e identificou uma associação em forma de "U" da ingestão de sódio com o aumento mortalidade acima e abaixo desses limites. Concluindo que ambas dietas baixo e alto de sódio foram associados com o aumento da mortalidade.

Apesar do nosso estudo analisar apenas a influência da introdução dessas dietas após o infarto, encontramos certa semelhança com os resultados descritos acima. Ao examinar a curva de sobrevivência, nós observamos que os ratos Wistar alimentados com alta dieta de sódio exibiram maior mortalidade, enquanto no grupo alimentado com baixa dieta de sódio, a mortalidade foi menor, mas ocorreu mais precocemente quando comparada com animais que receberam dietas com sódio normal ou alto. Visualizamos assim, um desenho em "J" da ingestão do sódio com o aumento da mortalidade, com alguns autores tem proposto (Alderman 2010; Alderman & Cohen, 2012). Isso significa que introduzir uma dieta com o dobro de sódio após o infarto aumento o risco de morte, e introduzir uma com baixo sódio não interfere na mortalidade após o infarto.

Como a ativação simpática após o infarto aumenta a mortalidade porque facilita o desenvolvimento de arritmias ventriculares com risco de vida (Mill et al., 2011). Nós sugerimos que as arritmias podem ser supostamente um mecanismo envolvido na mortalidade precoce em animais do grupo de baixo sódio. Já naqueles animais sujeitos a alta ingestão de sódio, entretanto, a mortalidade pode ser causada por um aumento na susceptibilidade para arritmias ventriculares precoces após infarto e pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Ambas as hipóteses tem sido demonstradas (Baldo et al. 2012; Katayaman et al., 2014).

Já na presença de hipertensão, o efeito do baixo e do alto sódio não aparece. Acreditamos que isso ocorra pelo remodelamento ventricular decorrente da doença hipertensiva afetar as respostas neuro-humorais e os fatores inflamatórios contribuindo para as altas taxas de mortalidade. Um estudo em fase aguda ajudaria a esclarecer essas questões.

### 5.3. Extensão do infarto

A perda de tecido contrátil após o infarto inicia um processo progressivo nas áreas infartadas e não infartadas do coração, para preservar a função cardíaca. Um dos marcadores chave para a insuficiência cardíaca após o infarto é o alargamento ventricular esquerdo, e a extensão deste alargamento é primariamente determinada pelo tamanho do infarto.

O tamanho do infarto não é uniforme em todos os animais devido à incapacidade de se ocluir a coronária exatamente no mesmo ponto, e de eventuais variações anatômicas entre eles. Por isso somente animais com área de infarto acima de 25% foram selecionados. Em nosso estudo, mudanças na dieta de sódio introduzida imediatamente após ligadura da coronária parecem não ter efeito no tamanho do infarto. Resultados similares tem sido relatado por Dikon et al. (2004), em que o tamanho do infarto foi similar em animais nefrectomizados alimentados com dieta de baixo sódio. Por Westendorp et al. (2004), em ratos Wistar alimentado com dieta de baixo (0,05%) por 10 semanas, e por De Resende & Mill (2007), que encontraram tamanho de infarto similar em ratos alimentados com grande quantidade de sódio.

Já a alta ingestão de sódio (1% NaCl na água de beber) oferecida por 4 semanas antes de uma injúria de isquemia-reperfusão em coração isolado de rato, reduziu o tamanho do infarto comparado ao grupo controle (Mozaffari et al., 2006). O motivo para ocorrência desse fato não foi identificado. No entanto, nossos dados não nos permite determinar se manipulações na dieta antes da ligadura coronariana é capaz de influenciar a extensão do dano cardíaco produzido durante a oclusão coronariana. Mais estudos são necessários para responder essa questão.

### 5.4. Avaliações ponderais e fisiológicos

Nossos dados mostram que a severa restrição de sal deprime o crescimento corporal em ratos infartados e não infartados. A supressão do crescimento parece

não ser devido a uma menor ingestão calórica porque as dietas foram isocalóricas e a ingestão de ração foi relativamente estável entre os grupos que consumiram conteúdo diferente de sódio. A ingestão de muito baixo sódio, entretanto, pode mudar o perfil hormonal. Em nossos experimentos, os ratos SHAM alimentados com dieta de baixo sódio exibiram também baixo peso corporal ou menor peso corporal comparado com aqueles animais alimentados com dieta padrão ou de alto sódio. Em um estudo por Coelho et al, ratos receberam uma dieta de baixo sódio do desmame até a décima segunda semana de idade. A baixa ingestão de sódio aumentou o ganho de peso, mas não afetou os níveis dos hormônios tireoidianos T3 e T4 ou a atividade exploratória dos animais. Entretanto, houve uma diminuição nos níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH), termogenina, e leptina (Coelho et al., 2006). O resultado de outros estudos examinando diferentes espécies de animais e graus de restrição de sal tem resultados inconsistentes, com ganho de peso (Ruivo et al., 2006) ou nenhuma mudança no peso (Westendorp et al., 2004; Tikellis et al., 2012; Mori et al., 2009; Suematsu et al., 2010; Trongtorsak et al., 2003; Shao et al., 2013). Em adição, não se pode descartar a possibilidade da redução da ingestão de sódio alterar a absorção dos nutrientes essenciais (Garriga et al., 1999; Garriga et al., 2001), mesmo que a única diferença entre a ração padrão e ração de baixo sódio foi a quantidade de sódio na ração.

### 5.5. Parâmetros funcionais

Estudos epidemiológicos mostram que a alta ingestão de sódio é um fator importante de alterações cardiovasculares e renais associadas ao desenvolvimento de hipertensão. Além disso, estudos em animais SHR comprovaram que a sobrecarga de sal agrava o efeito da hipertensão (Ahn et al., 2004). Corroborando esses estudos, nós observamos pelas análises de pressão obtidas no animal acordado que o consumo de alto sódio, desenvolveu hipertensão nos animais normotensos, e a agravou nos animais hipertensos. Apesar de Cordaillat et al. (2005) e Ferreira et al., (2010) não terem observado alterações na pressão arterial

em ratos normotensos após ingestão crônica de altas e diferentes concentrações de sal.

Gao et al. (2011) estudaram o efeito de diferentes concentrações de sódio na dieta de animais normotensos e SHR. Eles observaram elevação da pressão arterial em ambos animais com a sobrecarga de sal (4 e 8%) em relação ao controle (0,5%), mas sem diferença na pressão entre essas dietas com sódio elevado. Entretanto, os animais controle já apresentavam um valor de pressão sistólica elevada (152 mmHg) e o nível de sódio definido como controle, apresenta valores semelhantes à nossa dieta hiperssódica. Resultado semelhante foi observado por Varig et al. (2006) em Wistar e SHR com dietas de controle de 0,7% e hiperssódica de 8%. Isso significa que elevações não extremas de sódio já elevam a pressão arterial de animais normotensos e agrava a hipertensão nos SHR.

A restrição de sódio na dieta é recomendados para pacientes hipertensos como um importante suplemento a terapia anti-hipertensiva. Em condições estritamente controladas, a redução de sódio (3,6 g/dia aproximadamente) leva a uma redução de 1-6 mmHg na pressão arterial sistólica. Em nosso estudo, a dieta hipossódica não preveniu a elevação da pressão nos animais hipertensos acordados. Somente, sob efeito analgésico apareceu o efeito hipotensor do baixo em animais normotensos e hipertensos.

Gao et al., (2011) observaram ainda que somente grandes sobrecargas de sal (8%) são eficientes para induzir disfunção ventricular em SHR. O mesmo não foi observado em wistar em que as dietas não originaram disfunção ventricular. Segundo seus achados, o tempo crítico para desenvolvimento de hipertrofia compensada para descompensada em SHR é de 8 a 12 semanas após sobrecarga elevada de sódio na dieta (8%), o mesmo não ocorre com conteúdos de sódio menores. Essa disfunção está associada com aumento do estresse oxidativo e da resposta pró-inflamatória. Um acúmulo de evidências sugerem que o excesso de sódio promove um aumento da angiotensina II, que tem um importante papel na ativação da Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidase na hipertensão com contribuição direta na produção de espécies reativas de oxigênio (Rajagopalan et al., 1996).

Nossos dados sugerem que a manipulação da ingestão de sódio após infarto do miocárdio tem pouca influência no desempenho ventricular esquerdo. Assim, as diferentes dietas não afetam as alterações da função ventricular pelo infarto, independentemente da pressão arterial, visto pelo efeito análogos na PDFVE e  $dP/dt$ . A perda de peso na última semana nos animais IM-SHR hiperssódico pode ser um sinal de evolução para um quadro de hipertrofia descompensada.

Esses resultados são consistentes com os resultados de um estudo *in vitro* no qual a baixa dieta de sal (0,05% NaCl) não afetou a função ventricular no coração isolado após infarto do miocárdio (Westendorp et al., 2004). Esses resultados são também consistentes com um estudo *in vivo* que demonstrou que ratos infartados tiveram significativa diminuição da  $dP/dt$  + máxima do ventrículo esquerdo comparada com o grupo controle sob sobrecarga de sal (de Resende & Mill, 2007). Além disso, a ingestão e baixo (0,015% NaCl) e alto (0,9% NaCl) cronicamente não teve efeito na fração de ejeção e de encurtamento após o infarto do miocárdio (Urabe et al., 2006). Entretanto, estudos devem ser comparados com cautela porque o conteúdo de sódio da dieta e o período de tratamento não são uniformes.

## 5.6. Avaliações morfométricas

O aumento na deposição de colágeno e hipertrofia dos miócitos são duas mudanças que contribuem para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca no período pós-infarto.

O aumento nos níveis de colágeno no tecido não-infartado é um passo crítico que contribui para disfunção contrátil cardíaca e remodelamento estrutural após infarto (Mill, et al., 2011; Bujak et al., 2007). Numerosos estudos tem observado uma ativação do SRAA cardíaco após o IM. O aumento da produção local de aldosterona e angiotensina II estimula a deposição de colágeno ao longo das cadeias de miócitos cardíacos. O envolvimento da aldosterona no processo tem sido confirmado pela observação de antagonistas de aldosterona reduzirem a extensão da fibrose (Fraccarollo et al., 2003).

As relações entre ingestão de sódio e SRAA local são ainda pobremente estudadas. Urabe et al. (2006) apresentaram que a dieta de baixo sódio contribuiu positivamente para cardioproteção e que esse efeito pode estar relacionado com a redução da deposição de colágeno, apesar dos altos níveis de aldosterona plasmática. Esses dados, entretanto, não foram confirmados em nosso estudo porque o aumento da deposição de colágeno após o infarto permaneceu estável mesmo no grupo infartado dado dieta de baixo sódio. Porque a deposição miocárdica de colágeno é fortemente regulada pelo SRAA local, nossos dados sugerem que o SRAA cardíaco não é regulado pelo sódio, em contraste com o SRAA endócrino, que é fortemente ativado pela redução da ingestão de sódio. Alternativamente, nossos dados sugerem que o SRAA local pode estar totalmente ativado em ratos infartados. Assim, manipulações adicionais do SRAA sistêmico não exerceu influência adicional no coração.

Em nosso estudo, a presença de hipertensão arterial associado com dieta de baixo sódio aumentou a quantidade de colágeno depositado no miocárdio. Assim, tanto dietas de baixo como de alto sódio intensificam o processo de remodelamento por aumentarem a quantidade de fibrose depositada no miocárdio de ratos hipertensos.

Como tem sido observado para deposição de colágeno, o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca após o IM também é estimulado por diversos fatores, incluindo sobrecarga hemodinâmica e ativação neuro-humoral. O processo de hipertrofia cardíaca ocorre assimetricamente para assegurar a adaptação funcional da sobrecarga hemodinâmica. Nossos dados suportam esse ponto de vista porque animais infartados exibiram aumento da massa cardíaca e aumento da área de secção transversa do miócito comparado com os ratos SHAM, tanto normotensos como hipertensos.

Tem sido repetidamente demonstrado que o excesso de sal aumenta o peso da câmara ventricular pelo aumento da quantidade de matriz extracelular e tamanho dos miócitos, um efeito que é parcialmente modulado pelo SRAA local e conhecido ser independente da pressão arterial (Ferreira, et al., 2010). Aqui, nós também observamos um pequeno mas não significativo efeito nos ratos SHAM e nenhum efeito nos ratos com IM tanto em Wistar como em SHR. Dessa forma, nossos dados

sugerem que o crescimento hipertrófico parece ser totalmente ativado pelo infarto, com nenhuma ativação adicional que pode ser atribuída por outros fatores.

Tem sido relatado que a baixa dieta de sódio suprime a hipertrofia cardíaca pós-infarto (Urabe et al., 2006) e potencializa o efeito anti-hipertrófico de algumas drogas após o infarto (Westendorp et al., 2004) ou em ratos espontaneamente hipertensos (Griffiths et al., 2001). Entretanto, o mecanismo subjacente desse fenômeno não é completamente entendido. Em nosso estudo, o baixo-sódio não afetou a massa cardíaca nem a área de secção transversa. Os valores mais baixos de peso ventricular e a menor área de secção transversa dos miócitos após o infarto em Wistar em SHR não podem ser correlacionados como anti-hipertrófico porque o mesmo comportamento foi obtido nos animais SHAM. Assim, a introdução de baixa dieta de sódio após o infarto não previne o processo de hipertrofia ventricular após o infarto.

### **5.7. Rigidez e dilatação**

Resultados anteriores mostraram que ratos SHR com 10 meses de idade apresentam aumento da rigidez do ventrículo esquerdo em comparação com ratos Wistar, verificada pela análise da curva pressão-volume (Baldo et al 2011). Nossos resultados confirmam esse aumento já no quarto mês de vida do animal. A dieta de alto sal não aumentou a rigidez ventricular esquerda. Entretanto, um aumento do valor da constante de rigidez foi detectado em animais sob dieta hipossódica. Não se pode descartar, entretanto, que tal aumento se deva ao protocolo experimental utilizado uma vez que o volume injetado ao longo do tempo foi constante para todos os corações, independentemente do tamanho do coração. Como nos ratos sob dieta hipossódica o volume cardíaco diminuiu (bem como a massa ventricular), não se pode descartar que o volume relativo injetado nos animais sob dieta hipossódica tenha sido maior, levando a valores mais altos de pressão. Desta forma, a conclusão de que uma dieta hipossódica leve a aumento de rigidez ventricular deve ser interpretada com cautela.

Com o infarto e alto sal, os animais hipertensos não apresentaram alterações da rigidez ventricular quando comparados aos animais em dieta padrão. Entretanto, a rigidez foi aumentada quando comparado ao SHAM em dieta hiperssódica. A hipertensão induz ao processo de remodelamento cardíaco progressivo, que consiste em aumento do tamanho do cardiomiócito e acúmulo de fibrose. Esse processo patológico ocorre de forma heterogênea na parede do ventrículo esquerdo com a adição de sódio (8% NaCl) na dieta. Segundo Ishizu et al., (2014), o processo de remodelação ocorre de forma diferente entre as 3 camadas do coração, sendo mais acentuada na camada subendocárdica. Isso foi observado pelo aumento progressivo da expressão miocárdica de colágeno tipo I / III, da cadeia pesada de  $\beta$ -miosina, e da isoformas  $\beta$ -MHC /  $\alpha$ -MHC após 4, 8 e 12 semanas de sobrecarga de sal (Ishizu et al., 2014). Com 4 semanas, essas respostas não foram evidentes. Com 8 semanas há aumento de fibrose apenas na camada endocárdica, e hipertrofia nas camadas subendocárdica e mesocárdica. Na 12<sup>a</sup> semana, a diferença de fibrose é evidente nas demais regiões do miocárdio e a hipertrofia apenas acentua nas camadas internas e não altera na epicárdica. A hipertrofia miocárdica e aumento da fibrose tem papéis importantes na manutenção da rigidez sistólica e diastólica da câmara na presença de sobrecarga de pressão crônica. Em especial, quantidades excessivas de colágeno são o principal determinante da rigidez passiva da câmara na doença hipertensiva (Brower et al., 2006).

Nossos dados corroboram os resultados acima com aumento de fibrose pelo sal em SHR, apesar de a medida ter sido obtida na região mesocárdica. Entretanto, não há aumento do tamanho da secção transversa dos miócitos nesses animais. Nós sugerimos que pela quantidade de sódio utilizada na dieta ser inferior ao estudo de Ishizu et al., (2014) nós não obtivemos uma resposta hipertrófica tão acentuada. Entretanto, esse valor foi suficiente para aumentar a deposição de fibrose e conseqüentemente a rigidez ventricular desses animais.

Uma resposta surpreendente pelo alto sal após o infarto foi a ausência de dilatação da câmara ventricular nos animais hipertensos, apesar da área de infarto ser semelhante a dos demais grupos. Uma resposta esperada seria o afinamento da região infartada, aumento da espessura da parede remanescente e dilatação da

câmara ventricular. Assim, a elevação do raio da cavidade/espessura da parede caracterizam a hipertrofia excêntrica pós-IM.

Entretanto, o alto sal parece induzir uma hipertrofia concêntrica nos animais SHR infartados. Uma hipótese seria um aumento adicional pelo alto sal da resistência arterial com elevação da tensão de parede ventricular durante a sístole e replicação em paralelo dos sarcômeros, com diminuição da relação raio da cavidade/espessura da parede devido ao aumento de seu denominador. Segundo Kagota et al. (2002), ratos hipertensos sujeitos a alta dieta de sal apresentaram prejuízo do relaxamento dependente e independente do endotélio em anéis isolados de aorta por diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O prejuízo na produção de NO resulta em excesso de TGF- $\beta$  que promove redução da complacência vascular e aumento da constrição arterial (Sanders 2009). Acreditamos que essa resposta possa estar acentuada após o infarto do miocárdio nos animais hipertensos.

**CONCLUSÃO**

## 6. CONCLUSÃO

A baixa ingestão de sódio após o infarto do miocárdio não preveniu o aumento da deposição de colágeno e hipertrofia ventricular em ratos. Além disso, o baixo sódio não teve efeito na mortalidade, tamanho do infarto, ou função ventricular. Assim, a introdução imediata de uma dieta de baixo sódio após o infarto não afeta a progressão do remodelamento cardíaco e a disfunção ventricular esquerda em ratos. A ingestão de sódio em níveis não tão elevados já são suficientes para aumentar a pressão arterial de animais normotensos, e agravar a hipertensão de ratos SHR. Além disso, aumenta o volume de colágeno e o peso dos ventrículos nos animais normotenso, mas não prejudica a função ventricular. Nos hipertensos, o alto sódio após o infarto, exacerba a rigidez da câmara ventricular. Já em normotensos, há aumento da mortalidade após o infarto.

# REFERÊNCIAS

## 7. REFERÊNCIAS

AHN, J. et al. Cardiac structural and functional responses to salt loading in SHR. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 287, n. 2, p. H767-72, Aug 2004. ISSN 0363-6135 (Print)

0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059772> >.

ALDERMAN, M. H. Reducing dietary sodium: the case for caution. **JAMA**, v. 303, n. 5, p. 448-9, Feb 3 2010. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124541> >.

ALDERMAN, M. H.; COHEN, H. W. Impact of dietary sodium on cardiovascular disease morbidity and mortality. **Curr Hypertens Rep**, v. 4, n. 6, p. 453-7, Dec 2002. ISSN 1522-6417 (Print)

1522-6417 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419174> >.

\_\_\_\_\_. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? **Am J Hypertens**, v. 25, n. 7, p. 727-34, Jul 2012. ISSN 1941-7225 (Electronic)

0895-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627176> >.

APPEL, L. J. et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 10, p. 1138-43, Mar 15 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233236> >.

BALDO, M. P. et al. Granulocyte colony-stimulating factor reduces mortality by suppressing ventricular arrhythmias in acute phase of myocardial infarction in rats. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 52, n. 4, p. 375-80, Oct 2008. ISSN 1533-4023 (Electronic)

0160-2446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18841071> >.

BALDO, M. P. et al. Acute arrhythmogenesis after myocardial infarction in normotensive rats: influence of high salt intake. **Food Chem Toxicol**, v. 50, n. 3-4, p. 473-7, Mar 2012. ISSN 1873-6351 (Electronic)

0278-6915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142697> >.

BALDO, M. P. et al. Effects of spironolactone in spontaneously hypertensive adult rats subjected to high salt intake. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 3, p. 477-82, 2011. ISSN 1980-5322 (Electronic)

1807-5932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552676> >.

BOCCHI, E. A. et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 1, p. 3-70, 2009. ISSN 0066-782X.

BOZI, L. H. et al. Exercise training prior to myocardial infarction attenuates cardiac deterioration and cardiomyocyte dysfunction in rats. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 4, p. 549-56, Apr 2013. ISSN 1980-5322 (Electronic)

1807-5932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778353> >.

BROWER, G. L. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 30, n. 4, p. 604-10, Oct 2006. ISSN 1010-7940 (Print)

1010-7940 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935520> >.

BRUM, P. C. et al. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. **An Acad Bras Cienc**, v. 78, n. 3, p. 485-503, Sep 2006. ISSN 0001-3765 (Print)

0001-3765 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936938> >.

BUJAK, M.; FRANGOIANNIS, N. G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. **Cardiovasc Res**, v. 74, n. 2, p. 184-95, May 1 2007. ISSN 0008-6363 (Print)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109837> >.

BURRELL, L. M. et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. **Eur Heart J**, v. 26, n. 4, p. 369-75; discussion 322-4, Feb 2005. ISSN 0195-668X (Print)

0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671045> >.

BUSATTO, V. C.; CICILINI, M. A.; MILL, J. G. Increased angiotensin-converting enzyme activity in the left ventricle after infarction. **Braz J Med Biol Res**, v. 30, n. 5, p. 679-87, May 1997. ISSN 0100-879X (Print)

0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9283639> >.

CAMPESE, V. M. et al. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. **Kidney Int**, v. 21, n. 2, p. 371-8, Feb 1982. ISSN 0085-2538 (Print)

0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069999> >.

CAPINGANA, D. P. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and socioeconomic level among public-sector workers in Angola. **BMC Public Health**, v. 13, p. 732, 2013. ISSN 1471-2458 (Electronic)

1471-2458 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924306> >.

CIGOLA, E. et al. Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro. **Exp Cell Res**, v. 231, n. 2, p. 363-71, Mar 15 1997. ISSN 0014-4827 (Print)

0014-4827 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9087178> >.

COELHO, M. S. et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 16, n. 2, p. 148-55, Mar 2006. ISSN 0939-4753 (Print)

0939-4753 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487915> >.

COOK, N. R. et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). **BMJ**, v. 334, n. 7599, p. 885-8, Apr 28 2007. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-535X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449506> >.

CORDAILLAT, M. et al. Cardiorenal abnormalities associated with high sodium intake: correction by spironolactone in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 289, n. 4, p. R1137-43, Oct 2005. ISSN 0363-6119 (Print)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919735> >.

COSTA, A. P. et al. High sodium intake adversely affects oxidative-inflammatory response, cardiac remodelling and mortality after myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v. 222, n. 1, p. 284-91, May 2012. ISSN 1879-1484 (Electronic)

0021-9150 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436606> >.

DE ATENÇÃO BÁSICA, C. Hipertensão Arterial Sistêmica. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2006.

DE RESENDE, M. M.; KAUSER, K.; MILL, J. G. Regulation of cardiac and renal mineralocorticoid receptor expression by captopril following myocardial infarction in rats. **Life Sci**, v. 78, n. 26, p. 3066-73, May 22 2006. ISSN 0024-3205 (Print)

0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413583> >.

DE RESENDE, M. M.; MILL, J. G. Effect of high salt intake on local renin-angiotensin system and ventricular dysfunction following myocardial infarction in rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 34, n. 4, p. 274-9, Apr 2007. ISSN 0305-1870 (Print)

0305-1870 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324137> >.

DELAHAYE, F. Should we eat less salt? **Arch Cardiovasc Dis**, v. 106, n. 5, p. 324-32, May 2013. ISSN 1875-2128 (Electronic)

1875-2128 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769406> >.

DIKOW, R. et al. Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance? **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 6, p. 1530-6, Jun 2004. ISSN 1046-6673 (Print)

1046-6673 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153563> >.

DINICOLANTONIO, J. J. et al. Dietary sodium restriction: take it with a grain of salt. **Am J Med**, v. 126, n. 11, p. 951-5, Nov 2013. ISSN 1555-7162 (Electronic)

0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054177> >.

DOS SANTOS, L. et al. Effects of high sodium intake diet on the vascular reactivity to phenylephrine on rat isolated caudal and renal vascular beds: Endothelial modulation. **Life Sci**, v. 78, n. 19, p. 2272-9, Apr 4 2006. ISSN 0024-3205 (Print)

0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16289140> >.

DU, X. J. et al. Sympathetic activation triggers ventricular arrhythmias in rat heart with chronic infarction and failure. **Cardiovasc Res**, v. 43, n. 4, p. 919-29, Sep 1999. ISSN 0008-6363 (Print)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615419> >.

E., C. A Química na Cozinha apresenta: O Sal. **Revista Eletrônica**, 2005.

EL-ARMOUCHE, A.; ESCHENHAGEN, T. Beta-adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. **Heart Fail Rev**, v. 14, n. 4, p. 225-41, Dec 2009. ISSN 1573-7322 (Electronic)

1382-4147 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110970> >.

ERICKSON, B.; SPERBER, K.; FRISHMAN, W. H. Toll-like receptors: new therapeutic targets for the treatment of atherosclerosis, acute coronary syndromes, and myocardial failure. **Cardiol Rev**, v. 16, n. 6, p. 273-9, Nov-Dec 2008. ISSN 1538-4683 (Electronic)

1061-5377 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923230> >.

ETO, F. N.; FARIA, C. P.; MOLINA, M. D. C. B. Excesso de peso em criança de diferentes classes socioeconômicas e regiões do município de Vitória/ES. **Rev. Bras. Pesq. Saúde**, v. 12, n. 2, p. 81-7, Abr-Jun 2013.

FARIA TDE, O. et al. Body weight loss after myocardial infarction in rats as a marker of early heart failure development. **Arch Med Res**, v. 42, n. 4, p. 274-80, May 2011. ISSN 1873-5487 (Electronic)

0188-4409 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820605> >.

FAZAN, V. P. et al. Ratos espontaneamente hipertensos e neuropatias periféricas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 39, n. 1, p. 39-50, 2006. ISSN 2176-7262.

FERREIRA, D. N. et al. Salt-induced cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis are due to a blood pressure-independent mechanism in Wistar rats. **J Nutr**, v. 140, n. 10, p. 1742-51, Oct 2010. ISSN 1541-6100 (Electronic)

0022-3166 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724490> >.

FISHBEIN, M. C.; MACLEAN, D.; MAROKO, P. R. Experimental myocardial infarction in the rat: qualitative and quantitative changes during pathologic evolution. **Am J Pathol**, v. 90, n. 1, p. 57-70, Jan 1978. ISSN 0002-9440 (Print)

0002-9440 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/619696> >.

FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiol Rev**, v. 78, n. 3, p. 583-686, Jul 1998. ISSN 0031-9333 (Print)

0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674690> >.

FLETCHER, P. J. et al. Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction. Effects on systolic function. **Circ Res**, v. 49, n. 3, p. 618-26, Sep 1981. ISSN 0009-7330 (Print)

0009-7330 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7261261> >.

FORECHI, L. et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves early remodeling in isoproterenol-induced cardiac injury in rats. **Pharmacol Rep**, v. 64, n. 3, p. 643-9, 2012. ISSN 1734-1140 (Print)

1734-1140 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814018> >.

FRACCAROLLO, D. et al. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 9, p. 1666-73, Nov 5 2003. ISSN 0735-1097 (Print)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607457> >.

FRANCO, V.; OPARIL, S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. **J Am Coll Nutr**, v. 25, n. 3 Suppl, p. 247S-255S, Jun 2006. ISSN 0731-5724 (Print)

0731-5724 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772636> >.

FRANGOIANNIS, N. G. The mechanistic basis of infarct healing. **Antioxid Redox Signal**, v. 8, n. 11-12, p. 1907-39, Nov-Dec 2006. ISSN 1523-0864 (Print)

1523-0864 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034340> >.

GANGULY, P. K. et al. Differential changes in sympathetic activity in left and right ventricles in congestive heart failure after myocardial infarction. **Am Heart J**, v. 133, n. 3, p. 340-5, Mar 1997. ISSN 0002-8703 (Print)

0002-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060804> >.

GAO, X. et al. Adenosine A(1)-receptor deficiency diminishes afferent arteriolar and blood pressure responses during nitric oxide inhibition and angiotensin II treatment. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 301, n. 6, p. R1669-81, Dec 2011. ISSN 1522-1490 (Electronic)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975649> >.

GARRIGA, C.; MORETO, M.; PLANAS, J. M. Hexose transport in the apical and basolateral membranes of enterocytes in chickens adapted to high and low NaCl intakes. **J Physiol**, v. 514 ( Pt 1), p. 189-99, Jan 1 1999. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831726> >.

GARRIGA, C.; PLANAS, J. M.; MORETO, M. Aldosterone mediates the changes in hexose transport induced by low sodium intake in chicken distal intestine. **J Physiol**, v. 535, n. Pt 1, p. 197-205, Aug 15 2001. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11507169> >.

GERAL, C.; DA REUNIÃO PLENÁRIA, P. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.

GRAUDAL, N. et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. **Am J Hypertens**, v. 27, n. 9, p. 1129-37, Sep 2014. ISSN 1941-7225 (Electronic)

0895-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651634> >.

GRAUDAL, N. A.; HUBECK-GRAUDAL, T.; JURGENS, G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). **Am J Hypertens**, v. 25, n. 1, p. 1-15, Jan 2012. ISSN 1941-7225 (Electronic)

0895-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068710> >.

GRIFFITHS, C. D.; MORGAN, T. O.; DELBRIDGE, L. M. Effects of combined administration of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist are prevented by a high NaCl intake. **J Hypertens**, v. 19, n. 11, p. 2087-95, Nov 2001. ISSN 0263-6352 (Print)

0263-6352 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11677376> >.

HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 52, n. 5, p. 363-82, Mar-Apr 2010. ISSN 1873-1740 (Electronic)

0033-0620 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226955> >.

HENZE, M. et al. Persistent alterations in heart rate variability, baroreflex sensitivity, and anxiety-like behaviors during development of heart failure in the rat. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 295, n. 1, p. H29-38, Jul 2008. ISSN 0363-6135 (Print)

0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456727> >.

HOOPER, L. et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. **BMJ**, v. 325, n. 7365, p. 628, Sep 21 2002. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-535X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242173> >.

HORI, M.; NISHIDA, K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. **Cardiovasc Res**, v. 81, n. 3, p. 457-64, Feb 15 2009. ISSN 1755-3245 (Electronic)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047340> >.

HUMMEL, S. L. et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. **Circ Heart Fail**, v. 6, n. 6, p. 1165-71, Nov 2013. ISSN 1941-3297 (Electronic)

1941-3289 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985432> >.

ISHIZU, T. et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. **Hypertension**, v. 63, n. 3, p. 500-6, Mar 2014. ISSN 1524-4563 (Electronic)

0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396022> >.

JIANG, B.; LIAO, R. The paradoxical role of inflammation in cardiac repair and regeneration. **J Cardiovasc Transl Res**, v. 3, n. 4, p. 410-6, Aug 2010. ISSN 1937-5395 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559773> >.

JUGDUTT, B. I.; IDIKIO, H.; UWIERA, R. R. Therapeutic drugs during healing after myocardial infarction modify infarct collagens and ventricular distensibility at elevated pressures. **Mol Cell Biochem**, v. 304, n. 1-2, p. 79-91, Oct 2007. ISSN 0300-8177 (Print)

0300-8177 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487453> >.

JULA, A. M.; KARANKO, H. M. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. **Circulation**, v. 89, n. 3, p. 1023-31, Mar 1994. ISSN 0009-7322 (Print)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124787> >.

KAGOTA, S. et al. High salt intake impairs vascular nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in spontaneously hypertensive rats. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 302, n. 1, p. 344-51, Jul 2002. ISSN 0022-3565 (Print)

0022-3565 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065736> >.

KARLSBERG, R. P. et al. Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion: relationship to infarct size, site, and haemodynamic impact. **Cardiovasc Res**, v. 13, n. 9, p. 523-31, Sep 1979. ISSN 0008-6363 (Print)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/509429> >.

KATAYAMA, I. A. et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type 1 receptor activation. **J Nutr**, v. 144, n. 10, p. 1571-8, Oct 2014. ISSN 1541-6100 (Electronic)

0022-3166 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25122644> >.

KLEIN, L. et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. **Circulation**, v. 111, n. 19, p. 2454-60, May 17 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867182> >.

KOTCHEN, T. A. The salt discourse in 2013. **Am J Hypertens**, v. 26, n. 10, p. 1177, Oct 2013. ISSN 1941-7225 (Electronic)

0895-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042542> >.

KRUGER, C. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction. **Am J Physiol**, v. 273, n. 5 Pt 2, p. H2240-7, Nov 1997. ISSN 0002-9513 (Print)

0002-9513 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374759> >.

LAATIKAINEN, T. et al. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. **Eur J Clin Nutr**, v. 60, n. 8, p. 965-70, Aug 2006. ISSN 0954-3007 (Print)

0954-3007 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482074> >.

LEDOUX, J.; GEE, D. M.; LEBLANC, N. Increased peripheral resistance in heart failure: new evidence suggests an alteration in vascular smooth muscle function. **Br J Pharmacol**, v. 139, n. 7, p. 1245-8, Aug 2003. ISSN 0007-1188 (Print)

0007-1188 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890702> >.

LIEBSON, P. R. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). **Circulation**, v. 91, n. 3, p. 698-706, Feb 1 1995. ISSN 0009-7322 (Print)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7828296> >.

LIJNEN, P.; PETROV, V. Antagonism of the renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 21, n. 5, p. 363-74, Jun 1999. ISSN 0379-0355 (Print)

0379-0355 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420393> >.

LIMA, N. K. et al. Effect of lifelong high- or low-salt intake on blood pressure, left ventricular mass and plasma insulin in Wistar rats. **Am J Med Sci**, v. 331, n. 6, p. 309-14, Jun 2006. ISSN 0002-9629 (Print)

0002-9629 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775437> >.

LIU, Y. et al. Angiotensin II stimulation in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted ventricular myocytes. **Circ Res**, v. 82, n. 11, p. 1145-59, Jun 15 1998. ISSN 0009-7330 (Print)

0009-7330 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633915> >.

LOPEZ, B. et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 299, n. 1, p. H1-9, Jul 2010. ISSN 1522-1539 (Electronic)

0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472764> >.

LOTUFO, P. A. et al. Resistant Hypertension: Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Comorbidities Among Adults-The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 17, n. 1, p. 74-80, Jan 2015. ISSN 1751-7176 (Electronic)

1524-6175 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338543> >.

MACHACKOVA, J. et al. Amelioration of cardiac remodeling in congestive heart failure by beta-adrenoceptor blockade is associated with depression in sympathetic activity. **Cardiovasc Toxicol**, v. 10, n. 1, p. 9-16, Mar 2010. ISSN 1559-0259 (Electronic)

1530-7905 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949891> >.

MAGLIANO, E. S. et al. Prevalence of arterial hypertension among Brazilian adolescents: systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 13, p. 833, 2013. ISSN 1471-2458 (Electronic)

1471-2458 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025095> >.

MARANO, G. et al. Attenuation of aortic banding-induced cardiac hypertrophy by propranolol is independent of beta-adrenoceptor blockade. **J Hypertens**, v. 20, n. 4, p. 763-9, Apr 2002. ISSN 0263-6352 (Print)

0263-6352 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910314> >.

MATYAS, E. et al. Benefit assessment of salt reduction in patients with hypertension: systematic overview. **J Hypertens**, v. 29, n. 5, p. 821-8, May 2011. ISSN 1473-5598 (Electronic)

0263-6352 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475042> >.

MEHTA, P. K.; GRIENDLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 292, n. 1, p. C82-97, Jan 2007. ISSN 0363-6143 (Print)

0363-6143 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870827> >.

MEYRELLES, S. S. et al. Bezold-Jarisch reflex in myocardial infarcted rats. **J Auton Nerv Syst**, v. 63, n. 3, p. 144-52, Apr 14 1997. ISSN 0165-1838 (Print)

0165-1838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9138246> >.

MEYRELLES, S. S. et al. Cardiac baroreflex properties in myocardial infarcted rats. **J Auton Nerv Syst**, v. 60, n. 3, p. 163-8, Sep 12 1996. ISSN 0165-1838 (Print)

0165-1838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8912266> >.

MILL, J. G. et al. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 30, n. 10, p. 739-44, Oct 2003. ISSN 0305-1870 (Print)

0305-1870 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516412> >.

MILL, J. G. et al. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 9, p. 890-8, Sep 2011. ISSN 1414-431X (Electronic)

0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829898> >.

MILL, J. G. et al. Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. **Cardiovasc Res**, v. 24, n. 9, p. 748-53, Sep 1990. ISSN 0008-6363 (Print)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146021> >.

MILL, J. G.; VASSALLO, D. V.; LEITE, C. M. Time course of changes in heart rate and sympathetic tone after coronary artery ligation in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 24, n. 8, p. 855-8, 1991. ISSN 0100-879X (Print)

0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1797278> >.

MODOLO RDA, P. et al. [Evaluation of the vagal efferent pathway in rats in the acute and chronic phases of myocardial infarction]. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 1, p. 17-22, Jul 1995. ISSN 0066-782X (Print)

0066-782X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8546589> >.

MOLINA, M. D. C. B. et al. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. **Rev Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 743-50, 2003.

MORI, T. et al. Dietary salt restriction activates mineralocorticoid receptor signaling in volume-overloaded heart failure. **Eur J Pharmacol**, v. 623, n. 1-3, p. 84-8, Nov 25 2009. ISSN 1879-0712 (Electronic)

0014-2999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766104> >.

MOZAFFARI, M. S. et al. Effects of excess salt and fat intake on myocardial function and infarct size in rat. **Life Sci**, v. 78, n. 16, p. 1808-13, Mar 13 2006. ISSN 0024-3205 (Print)

0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257419> >.

MUIESAN, M. L. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 43, n. 4, p. 731-8, Apr 2004. ISSN 1524-4563 (Electronic)

0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007041> >.

MURRAY, D. R.; PRABHU, S. D.; CHANDRASEKAR, B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. **Circulation**, v. 101, n. 20, p. 2338-41, May 23 2000. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821806> >.

NASCIMENTO, L. R. et al. [Reproducibility of arterial pressure measured in the ELSA-Brasil with 24-hour pressure monitoring]. **Rev Saude Publica**, v. 47 Suppl 2, p. 113-21, Jun 2013. ISSN 1518-8787 (Electronic)

0034-8910 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346728> >.

NEPA - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação/Unicamp. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) - 4ª edição, Campinas, 2011.

OLMOS, R. D.; BENSEÑOR, I. M. Dietas e hipertensão arterial: Intersalt e estudo DASH. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 2, p. 221-4, 2001.

OPITZ, C. F. et al. Arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat. Continuous telemetric ECG monitoring in conscious, untethered rats. **Circulation**, v. 92, n. 2, p. 253-61, Jul 15 1995. ISSN 0009-7322 (Print)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7600658> >.

PASSIER, R. C. et al. Expression and localization of renin and angiotensinogen in rat heart after myocardial infarction. **Am J Physiol**, v. 271, n. 3 Pt 2, p. H1040-8, Sep 1996. ISSN 0002-9513 (Print)

0002-9513 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8853339> >.

PASSOS, V. M. D. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e serviços de Saúde**, v. 15, n. 1, p. 35-45, 2006. ISSN 1679-4974.

PATEL, K. P.; ZHANG, K.; CARMINES, P. K. Norepinephrine turnover in peripheral tissues of rats with heart failure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 278, n. 3, p. R556-62, Mar 2000. ISSN 0363-6119 (Print)

0363-6119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10712272> >.

PATERNA, S. et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? **Clin Sci (Lond)**, v. 114, n. 3, p. 221-30, Feb 2008. ISSN 1470-8736 (Electronic)

0143-5221 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688420> >.

PAUL, M.; POYAN MEHR, A.; KREUTZ, R. Physiology of local renin-angiotensin systems. **Physiol Rev**, v. 86, n. 3, p. 747-803, Jul 2006. ISSN 0031-9333 (Print)

0031-9333 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816138> >.

PAUL, S. Ventricular remodeling. **Crit Care Nurs Clin North Am**, v. 15, n. 4, p. 407-11, Dec 2003. ISSN 0899-5885 (Print)

0899-5885 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717385> >.

PEARSON, T. A. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. **Circulation**, v. 106, n. 3, p. 388-91, Jul 16 2002. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12119259> >.

PFEFFER, M. A. et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. **Circ Res**, v. 44, n. 4, p. 503-12, Apr 1979. ISSN 0009-7330 (Print)

0009-7330 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/428047> >.

PRABHU, S. D. et al. Beta-adrenergic receptor blockade modulates Bcl-X(S) expression and reduces apoptosis in failing myocardium. **J Mol Cell Cardiol**, v. 35, n. 5, p. 483-93, May 2003. ISSN 0022-2828 (Print)

0022-2828 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738230> >.

RAJAGOPALAN, S. et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. **J Clin Invest**, v. 97, n. 8, p. 1916-23, Apr 15 1996. ISSN 0021-9738 (Print)

0021-9738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621776> >.

RAZ-PASTEUR, A. et al. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits accelerated atherosclerosis induced by a low sodium diet in apolipoprotein E-deficient mice. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 15, n. 3, p. 228-35, Sep 2014. ISSN 1752-8976 (Electronic)

1470-3203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223089> >.

ROCHA, W. A. et al. Kinetics of cardiac and vascular remodeling by spontaneously hypertensive rats after discontinuation of long-term captopril treatment. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 4, p. 390-6, Apr 2010. ISSN 1414-431X (Electronic)

0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20379690> >.

ROGACZ, S.; WILLIAMS, G. H.; HOLLENBERG, N. K. Time course of enhanced adrenal responsiveness to angiotensin on a low salt diet. **Hypertension**, v. 15, n. 4, p. 376-80, Apr 1990. ISSN 0194-911X (Print)

0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2318519> >.

RUIVO, G. F. et al. Insulin resistance due to chronic salt restriction is corrected by alpha and beta blockade and by L-arginine. **Physiol Behav**, v. 88, n. 4-5, p. 364-70, Jul 30 2006. ISSN 0031-9384 (Print)

0031-9384 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737723> >.

SACKS, F. M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. **N Engl J Med**, v. 344, n. 1, p. 3-10, Jan 4 2001. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136953> >.

SANDERS, P. W. Vascular consequences of dietary salt intake. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 297, n. 2, p. F237-43, Aug 2009. ISSN 1522-1466 (Electronic)

1522-1466 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339634> >.

SANJULIANI, A. et al. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 3, 2011. ISSN 1983-2567.

SANTOS, H. C. et al. Self-declared ethnicity associated with risk factors of cardiovascular diseases in an urban sample of the Brazilian population: the role of educational status in the association. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 3, p. 2973-5, Oct 3 2013. ISSN 1874-1754 (Electronic)

0167-5273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642608> >.

SANTOS, P. E. et al. Ventricular action potential and L-type calcium channel in infarct-induced hypertrophy in rats. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 6, n. 11, p. 1004-14, Nov 1995. ISSN 1045-3873 (Print)

1045-3873 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8589869> >.

SANTOS, R. A.; FERREIRA, A. J.; SIMOES, E. S. A. C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. **Exp Physiol**, v. 93, n. 5, p. 519-27, May 2008. ISSN 0958-0670 (Print)

0958-0670 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310257> >.

SEGURA, A. M.; FRAZIER, O. H.; BUJA, L. M. Fibrosis and heart failure. **Heart Fail Rev**, v. 19, n. 2, p. 173-85, Mar 2014. ISSN 1573-7322 (Electronic)

1382-4147 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124941> >.

SHAO, W. et al. Activation of the renin-angiotensin system by a low-salt diet does not augment intratubular angiotensinogen and angiotensin II in rats. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 304, n. 5, p. F505-14, Mar 1 2013. ISSN 1522-1466 (Electronic)

1522-1466 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303412> >.

SILVA, V. R.; CADE, N. V.; MOLINA, M. D. C. B. Risco coronariano e fatores associados em hipertensos de uma unidade de saúde da família [Coronary risk and associated factors in hypertensive patients at a family health clinic]. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 20, n. 4, p. 439-444, 2013. ISSN 0104-3552.

SILVESTRE, J. S. et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. **Circulation**, v. 99, n. 20, p. 2694-701, May 25 1999. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10338465> >.

STEFANON, I. et al. Left and right ventricle late remodeling following myocardial infarction in rats. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e64986, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741440> >.

STRAZZULLO, P. Benefit assessment of dietary salt reduction: while the doctors study, should more people die? **J Hypertens**, v. 29, n. 5, p. 829-31, May 2011. ISSN 1473-5598 (Electronic)

0263-6352 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475043> >.

STRAZZULLO, P. et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. **BMJ**, v. 339, p. b4567, 2009. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-535X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934192> >.

SUEMATSU, N. et al. Potential mechanisms of low-sodium diet-induced cardiac disease: superoxide-NO in the heart. **Circ Res**, v. 106, n. 3, p. 593-600, Feb 19 2010. ISSN 1524-4571 (Electronic)

0009-7330 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007914> >.

SUN, Y. Intracardiac renin-angiotensin system and myocardial repair/remodeling following infarction. **J Mol Cell Cardiol**, v. 48, n. 3, p. 483-9, Mar 2010. ISSN 1095-8584 (Electronic)

0022-2828 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682461> >.

SUTTON, M. G.; SHARPE, N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. **Circulation**, v. 101, n. 25, p. 2981-8, Jun 27 2000. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869273> >.

TAYLOR, R. S. et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). **Am J Hypertens**, v. 24, n. 8, p. 843-53, Aug 2011. ISSN 1941-7225 (Electronic)

0895-7061 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21731062> >.

TIKELLIS, C. et al. Activation of the Renin-Angiotensin system mediates the effects of dietary salt intake on atherogenesis in the apolipoprotein E knockout mouse. **Hypertension**, v. 60, n. 1, p. 98-105, Jul 2012. ISSN 1524-4563 (Electronic)

0194-911X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647892> >.

TRIPOSKIADIS, F. et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 19, p. 1747-62, Nov 3 2009. ISSN 1558-3597 (Electronic)

0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874988> >.

TRONGTORSACK, P.; MORGAN, T. O.; DELBRIDGE, L. M. Combined renin-angiotensin system blockade and dietary sodium restriction impairs cardiomyocyte contractility. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 4, n. 4, p. 213-9, Dec 2003. ISSN 1470-3203 (Print)

1470-3203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689368> >.

URABE, A. et al. Effects of eplerenone and salt intake on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. **Hypertens Res**, v. 29, n. 8, p. 627-34, Aug 2006. ISSN 0916-9636 (Print)

0916-9636 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137219> >.

VARAGIC, J. et al. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 290, n. 4, p. H1503-9, Apr 2006. ISSN 0363-6135 (Print)

0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299266> >.

WANG, G.; BOWMAN, B. A. Recent economic evaluations of interventions to prevent cardiovascular disease by reducing sodium intake. **Curr Atheroscler Rep**, v. 15, n. 9, p. 349, Sep 2013. ISSN 1534-6242 (Electronic)

1523-3804 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881545> >.

WESTCOTT, K. V.; HUANG, B. S.; LEENEN, F. H. Brain renin-angiotensin-aldosterone system and ventricular remodeling after myocardial infarct: a review. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 87, n. 12, p. 979-88, Dec 2009. ISSN 1205-7541 (Electronic)

0008-4212 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029534> >.

WESTENDORP, B. et al. Dietary sodium restriction specifically potentiates left ventricular ACE inhibition by zofenopril, and is associated with attenuated hypertrophic response in rats with myocardial infarction. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 5, n. 1, p. 27-32, Mar 2004. ISSN 1470-3203 (Print)

1470-3203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136971> >.

WHELTON, P. K. et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. **Circulation**, v. 126, n. 24, p. 2880-9, Dec 11 2012. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124030> >.

XU, X. et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. **Cardiovasc Res**, v. 78, n. 3, p. 523-32, Jun 1 2008. ISSN 0008-6363 (Print)

0008-6363 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252761> >.

YU, H. C. et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. **Circulation**, v. 98, n. 23, p. 2621-8, Dec 8 1998. ISSN 0009-7322 (Print)

0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843472> >.

ZHAO, W. et al. Cardiac oxidative stress and remodeling following infarction: role of NADPH oxidase. **Cardiovasc Pathol**, v. 18, n. 3, p. 156-66, May-Jun 2009. ISSN 1879-1336 (Electronic)

1054-8807 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18402834> >.

ZIEGELHOFFER-MIHALOVICOVA, B. et al. Effects of salt loading and various therapies on cardiac hypertrophy and fibrosis in young spontaneously hypertensive rats. **Life Sci**, v. 79, n. 9, p. 838-46, Jul 24 2006. ISSN 0024-3205 (Print)

0024-3205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624325> >.

ZORNOFF, L. A. et al. Infarto do miocárdio experimental em ratos: análise do modelo. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3, p. 434-440, 2009.