

Acompanhamento eletrocardiográfico no desenvolvimento de ratos Wistar

[*Eletrocardiographic monitoring in the development of Wistar Rats*]

V.A. Pezolato¹, A.L. Mascarin², R.B. Ferreira², R. Dias^{2,3}, C.A. Silva⁴

¹Aluno de pós graduação - Universidade Federal de São Carlos - (UFSCar) - São Carlos, SP

²Aluno de pós graduação - Universidade Metodista de Piracicaba - Unimep - Piracicaba, SP

³Faculdades Integradas de Itararé - (FAFIT) - Itararé, SP

⁴Universidade Metodista de Piracicaba - Unimep - Piracicaba, SP

RESUMO

A atividade elétrica cardíaca pode ser registrada por meio do eletrocardiograma (ECG), registro capaz de captar as alterações do percurso elétrico. Na literatura científica, não existe descrição de padrões eletrocardiográficos de ratos *Wistar* desde a fase de recém-nascidos até serem considerados envelhecidos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o padrão eletrocardiográfico de ratos *Wistar* desde a fase de recém-nascidos até serem considerados envelhecidos, no intuito de que os resultados possam contribuir como referencial dos padrões da espécie. Foram utilizados ratos *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem *Wistar*. Os ratos foram divididos em cinco grupos experimentais, sendo definidos de acordo com a idade e assim denominados: grupo 21 dias (21D), dois meses (2M), três meses (3M), sete meses (7M) e 18 meses (18M), sendo n=20 por grupo. Para a realização do ECG, eletrodos conectados aos canais do eletrocardiograma foram posicionados nos animais e captaram o sinal elétrico do coração em seis derivações. Os dados foram agrupados e submetidos a comparação por meio de ANOVA e teste de Tukey-Kramer, $P \leq 0,05$. Os resultados mostraram que, de forma geral, as modulações ao longo do processo de envelhecimento diante dos parâmetros relacionados ao ECG se iniciam a partir do período 2M, com aparente estabilidade até 3M e/ou 7M, seguindo por exacerbação das modulações em 7M e/ou 18M, a depender da variável eletrocardiográfica em questão. Em relação à frequência cardíaca (FC), concomitantemente, nota-se um padrão similar, ou seja, diminuição dela a partir do período 2M, com estabilidade até 7M, seguindo por diminuição mais pronunciada em 18M. Os resultados sugerem que, devido ao processo de envelhecimento, o coração de ratos *Wistar* apresenta modificações na condução do estímulo elétrico, bem como redução na FC, fatores que merecem atenção enquanto indicadores de inclusão/exclusão de animais em grupos experimentais por parte de pesquisadores que utilizam a referida espécie como modelo de estudo.

Palavras-chave: eletrocardiograma, ECG, ratos, envelhecimento

ABSTRACT

The cardiac electrical activity can be recorded through the electrocardiogram (ECG), this recording is able to capture the changes in the electric route. In the scientific literature, there is no description of electrocardiographic patterns of Wistar rats at the stage of newborn to be considered aged. The aim of this study was to evaluate the electrocardiographic pattern of Wistar rats at various stages of growth, in order for the results to contribute as a standard reference. Rattus norvegicus albinus rats of the Wistar lineage were used. The rats were divided into 5 experimental groups being defined according to age and named as follows: group 21 days (21D), 2 months (2M), 3 months (3M), 7 months (7M) and 18 months (18M), where n = 20 per group. For the realization of ECG, electrodes connected to the electrocardiograph channels were positioned in animals to capture the electrical signal of the heart in 6-lead. The data were grouped and subjected to comparison by ANOVA and Tukey-Kramer test, $P=0.05$. The results showed that, overall, the modulations along the front aging process, related to the ECG, are

Recebido em 3 de agosto de 2014

Aceito em 11 de fevereiro de 2016

E-mail: vitor.pezolato@gmail.com

initiated from 2M period, apparent stability by 3M and/or 7M, followed by exacerbation of modulations in 7M and/or 18M, depending on the electrocardiographic variable in question. Front of heart rate (HR), concomitantly, there is a similar pattern, that is, decreasing from 2M period with stability until 7M, followed by more pronounced decrease in 18M. The results suggest that due to the aging process, the heart of Wistar rats shows changes in the conduction of electrical stimulation and reduction in heart rate, factors that deserve attention as indicators of inclusion / exclusion of animals in experimental groups by researchers using that species as a model.

Keywords: electrocardiogram, ECG, rats, aging

INTRODUÇÃO

As pesquisas clínicas e experimentais têm importância fundamental para o avanço na prática médica, sendo estas consideradas componentes vitais que levam a descobertas relacionadas à ciência básica, além de trazer reflexos nas aplicações práticas da clínica. Dessa forma, a cardiologia vivenciou o rápido avanço nos cuidados relacionados às cardiopatias, em parte, devido à intensa pesquisa experimental na área (Silva *et al.*, 2010).

Uma vez que a pesquisa experimental com animais tem sua relevância referendada pela comunidade científica, faz-se prontamente necessária a utilização de métodos de avaliação cardíaca para a seleção dos animais de experimentação, pois, caso estes apresentem alterações cardíacas, tais alterações podem substancialmente comprometer a equidade dos dados em análise, sendo o eletrocardiograma (ECG) uma ferramenta extremamente viável (Christofolletti *et al.*, 2013).

Com o uso do ECG, é possível detectar alterações tanto no tempo quanto na intensidade das ondas elétricas cardíacas, bem como identificar lesões no próprio músculo cardíaco (Nolte e Mckee, 2004). Sua eficiência se mostra fidedigna no diagnóstico, uma vez que, alterações funcionais refletem mudanças na propagação do potencial de ação no músculo cardíaco, ocasionando consequentemente mudanças nas ondas do próprio ECG (Arnold *et al.*, 2011; Schwarz, 2009).

Dentro da especificidade do ECG, torna-se possível identificar alterações hidroeletrólíticas, síndromes congênitas, alterações estruturais no músculo cardíaco, bem como estudar medidas clínicas em ambientes experimentais (Damy *et al.*, 2010; Koehler *et al.*, 2004;). Para programar uma estratégia de ação, principalmente na

avaliação cardiológica intervencionista, estudos pré-clínicos com modelos animais desempenham papel significativo e podem ajudar a elucidar fenômenos gerados pela ação de fármacos, lesões que acompanham a associação com outras substâncias, entre outras (Suzuki *et al.*, 2008, Lamfers *et al.*, 2001; Perlman *et al.*, 1999).

Em relação aos diferentes animais de experimentação, o *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem Wistar, é extensivamente utilizado em pesquisas devido à compatibilidade genética e a similaridades com humanos, merecendo atenção especial por parte de bioteristas, veterinários e de pesquisadores. Nessa linha de pensamento, é reconhecido que os roedores apresentam características fisiológicas e genéticas semelhantes às dos seres humanos (Harkness e Wagner, 1993), razão pela qual os resultados dos estudos relacionados são extrapolados para os seres humanos, no sentido de contribuir com os mais variados diagnósticos e tratamentos clínicos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o padrão eletrocardiográfico de ratos *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem Wistar, desde a fase de recém-nascidos até serem considerados envelhecidos, no intuito de que os resultados possam contribuir como referencial dos padrões da espécie e, consequentemente, serem utilizados por diferentes profissionais ou pesquisadores. Foi levantada a hipótese de que o processo de envelhecimento induziria importantes modulações nos parâmetros cardíacos avaliados.

MATERIAL E METODOS

Foram utilizados ratos machos, *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem Wistar, adquiridos da empresa ANILAB[®], os quais foram alimentados com ração Purina-Labina[®] e água *ad libitum*, sob ciclo fotoperiódico de 12h claro/escuro e temperatura de 22±2°C. Os animais foram tratados segundo recomendações

Acompanhamento eletrocardiográfico...

do *Guide for Care Use of Laboratory Animals* (Guide....1996). Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), protocolo nº 09/2012.

Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais assim denominados: grupo 21 dias (21D), dois meses (2M), três meses (3M), sete meses (7M) e 18 meses (18M), sendo o n=20 por grupo. Optou-se pelo grupo 21D como controle pelo fato de que, com 21 dias, os referidos animais estão no período pós-desmame.

Para a avaliação das ondas e dos intervalos eletrocardiográficos, os ratos foram anestesiados com pentobarbital sódico (40mg/kg), utilizando-se, para tanto, a via intraperitoneal. O referido anestésico foi preterido, pois estudo prévio demonstrou que os barbitúricos não alteram o perfil elétrico cardiovascular (Kumar *et al.*, 1995).

Os eletrodos foram conectados aos canais do eletrocardiógrafo *Heart Ware System* interfaciado com um computador, os quais foram posicionados nos animais para registro de três derivações bipolares (DI, DII e DIII) e três derivações amplificadas (aVR, aVL e aVF), com sensibilidade 1mV=1cm e velocidade de 50mm/segundo (Gima e Rudy, 2002) (Fig. 1). Utilizando-se a derivação bipolar (DII) como padrão, foram coletados os dados: frequência cardíaca (FC), intervalo QRS, intervalo QT, intervalo QTc, segmento PR e intervalo PR (Luna, 2010; Rosen, 2002). O intervalo QT foi medido em 10 batimentos consecutivos, desde o início do complexo QRS ao ponto de retorno da onda T isoeletrica definido como segmento TP. O intervalo QT foi corrigido pela FC usando-se a fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) (Bazett, 1920).

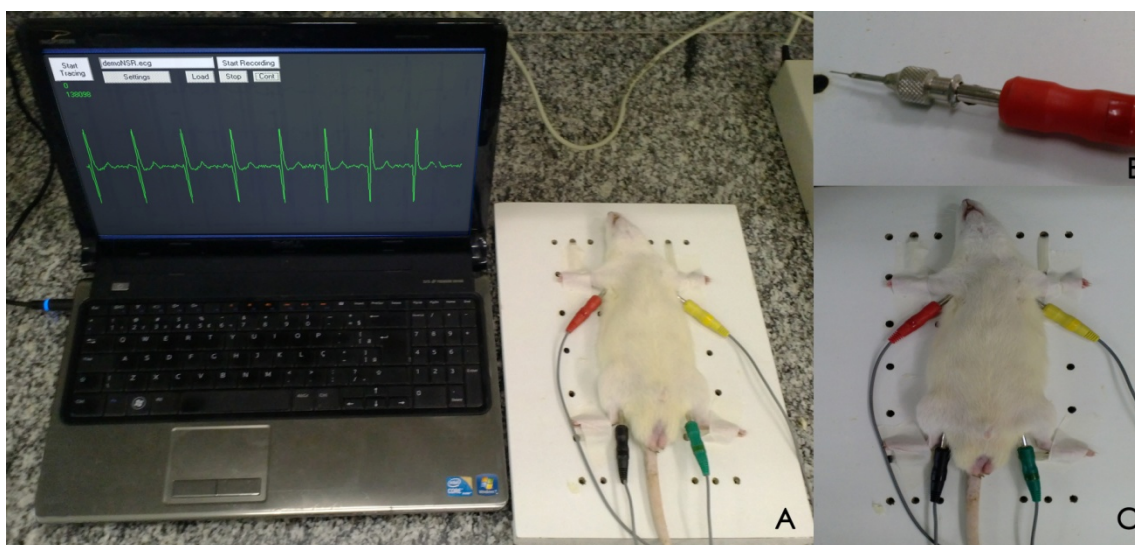


Figura 1. Sistema de obtenção do registro eletrocardiográfico. A) aparelhagem utilizada para a realização do registro (*Heart Ware System*); B) eletrodo com agulha devidamente acoplada; C) posicionamento adequado dos eletrodos no corpo do animal.

Os dados coletados foram tabulados; para os valores de presença de onda S, foram coletados três valores, sendo um de cada animal, e feitas diversas médias. Posteriormente, esses dados foram analisados pelo *software* estatístico "*GraphPad Prism 5*". A análise estatística foi realizada pela aplicação do teste Shapiro-Wilk

para verificação da normalidade dos dados. Assim, para as comparações entre os grupos, foi aplicado o teste estatístico de análise de variância (ANOVA), seguido de Tukey-Kramer de comparações múltiplas para dados paramétricos. Em todos os casos, foi adotado um valor de $P \leq 0,05$ para significância estatística.

RESULTADOS

Tendo em vista que o desenvolvimento do organismo acompanha a transformação e o crescimento do músculo cardíaco, havendo adaptações sucessivas de acordo com as exigências e a maturação do organismo, os dados

foram computados e apresentados, a fim de visualizar os dados do ECG (Tab. 1), bem como o comportamento da FC (Fig. 2) e da onda S (Fig. 3) ao longo do desenvolvimento dos animais desde a fase de recém-nascidos até serem considerados envelhecidos.

Tabela 1. Parâmetros eletrocardiográficos dos grupos experimentais

Grupo	QTc (ms)	QT (ms)	QRS (ms)	Intervalo PR (ms)	Segmento PR (ms)	Intervalo R-R (s)
21D	184,42±15	114,95 ±7,4	46±5,5	37,9±3,1	7,85±0,9	0,40±0,01
2M	210,36 ±7,9*	105,47 ±3,0	54±2,8*	34±2,4	9,26 ± 0,6	0,45 ± 0,03 #
3M	212,26 ± 4,4*	103,57 ± 2,1*	50 ± 1,0	37,8 ± 2,2	10,5 ± 0,7*	0,51 ± 0,01 #
7M	222,93 ± 16*	113,25 ± 7,1 ^Ψ	50 ± 1,8	38 ±4,2	14,7 ± 2,0 #	0,54 ± 0,008 #
18M	226,29 ± 11*	110,89 ± 8,2	91,5 ± 6,0 #	38,4 ± 2,3	10,8 ± 0,9*	0,60 ± 0,02 #

Eletrocardiograma: derivação II; velocidade 50mm/s, sendo *P<0,05 comparado com o grupo 21D, ΨP<0,05 comparado com o grupo 3M, #P<0,05 comparado com os demais grupos.

Com relação ao intervalo QTc, que representa o tempo de início do QRS até o final da onda T, os resultados mostraram que houve um aumento nos parâmetros relacionados ao ponto de coleta inerente ao grupo 2M quando comparado ao 21D (aproximadamente 14,1%), 3M quando comparado ao 21D (aproximadamente 15,1%), 7M quando comparado ao 21D (aproximadamente 20,9%), bem como para 18M quando comparado ao 21D (aproximadamente 22,7%) (Tab. 1).

Com relação ao intervalo QT, os resultados mostram que houve diminuição no parâmetro relacionado ao ponto de coleta inerente ao grupo 3M quando comparado ao 21D (aproximadamente 9,9%). Ademais, houve aumento no parâmetro relacionado ao ponto de coleta inerente ao grupo 7M quando comparado ao 3M (aproximadamente 9,3%) (Tab. 1).

Com relação ao intervalo QRS, que representa a ativação elétrica ventricular, sendo medido desde a primeira onda, seja ela Q até o final da última onda (geralmente sua expressão varia de 50 a 100ms, estando esse intervalo diminuído em diversas afecções ou em indivíduos obesos), os

resultados mostram que houve aumento no parâmetro relacionado ao ponto de coleta inerente ao grupo 2M quando comparado ao 21D (aproximadamente 17,4%). Ademais, houve aumento nos parâmetros relacionados ao ponto de coleta inerente ao grupo 18M quando comparado ao 21D (aproximadamente 98,9%), 18M quando comparado ao 2M (aproximadamente 69,4%), 18M quando comparado ao 3M (aproximadamente 83%), bem como para 18M quando comparado ao 7M (aproximadamente 83%) (Tab. 1).

Com relação ao intervalo PR, que representa a medida desde o início da onda P até o início do QRS, demonstrando o tempo que o estímulo leva para percorrer desde a musculatura atrial até a junção atrioventricular, feixe de Hiss e fibras de Purkinje, até a despolarização ventricular, os resultados mostram que não houve modulações ao longo dos diferentes pontos de coletas. Com relação ao segmento PR, os resultados mostram que, a partir do terceiro mês, há um aumento de seu tempo, o qual tem um pico aos sete meses, como visto no grupo 7M, tendo uma diminuição na fase avançada da idade, como visto no grupo 18M (Tab. 1).

Acompanhamento eletrocardiográfico...

Com relação ao intervalo R-R, os resultados mostram que há um aumento estatisticamente relevante e progressivo ao ocorrer o envelhecimento dos animais (Tab. 1).

Com relação à FC, os resultados mostram que houve diminuição dela no ponto de coleta inerente ao grupo 2M quando comparado ao 21D (aproximadamente 21,42%), 3M quando comparado ao 21D (aproximadamente 25,71%), 7M quando comparado ao 21D (aproximadamente 26,57%), bem como para 18M quando comparado ao 21D (aproximadamente 36%). Ademais, foi observada nova diminuição no ponto de coleta

inerente ao grupo 18M quando comparado ao 2M (aproximadamente 18,54%), 18M quando comparado ao 3M (aproximadamente 13,84%), bem como para 18M quando comparado ao 7M (aproximadamente 12,84%) (Fig. 2).

Com relação à presença da onda S, os resultados mostram que houve diminuição dela no ponto de coleta inerente ao grupo 2M quando comparado ao 21D (aproximadamente 58,33%), 3M quando comparado ao 21D (aproximadamente 79,16%), 7M quando comparado ao 21D (aproximadamente 27,08%), bem como aumento no ponto de coleta 18M quando comparado ao 21D (aproximadamente 45,83%) (Fig. 3).

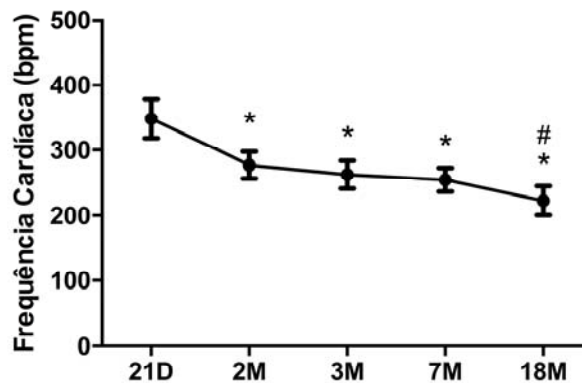


Figura 2. Frequência cardíaca dos grupos experimentais. * $P \leq 0,05$ comparado com o grupo 21D, # $P \leq 0,05$ comparado com os demais grupos.

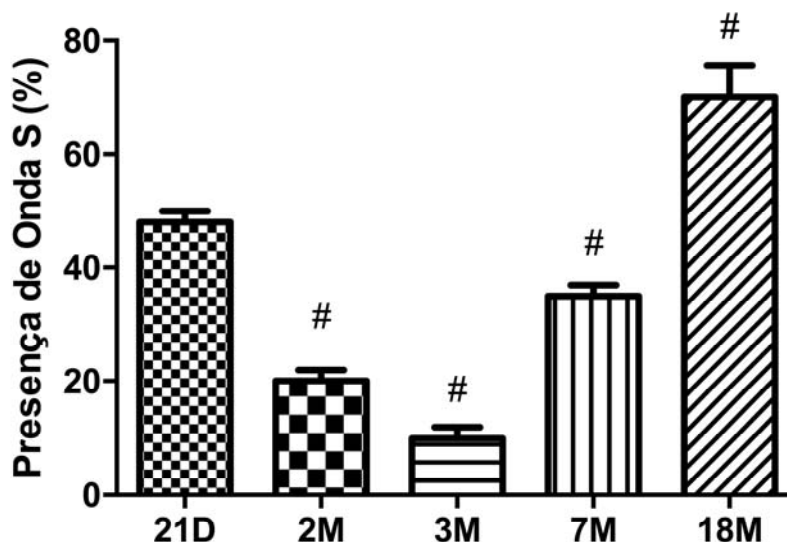


Figura 3. Expressão percentual da presença de onda S dos grupos experimentais. * $P \leq 0,05$ comparado com os demais grupos.

DISCUSSÃO

O ECG é uma representação obtida quando os potenciais de um campo elétrico com origem no coração são registrados na superfície do organismo. Os sinais são detectados por eletrodos metálicos ligados aos membros e à parede torácica e são, posteriormente, amplificados e registrados pelo eletrocardiógrafo. Importante ressaltar que, no ECG, apenas são registradas diferenças de potencial instantâneas entre os eletrodos. Apesar das suas limitações, o ECG é o exame auxiliar amplamente utilizado no diagnóstico de doenças cardíacas. A sua ampla utilização é resultante do fato de ele ser um exame não invasivo, barato e extremamente versátil (Giffoni e Torres, 2010). A hipótese inicial do presente estudo foi confirmada, visto que, ao longo do processo de envelhecimento, o ECG foi sensível em diagnosticar importantes modulações no parâmetros cardíacos avaliados (Tab. 1, Fig. 2 e 3).

Na avaliação da FC, observou-se que ela apresenta importantes modulações, representadas por diminuição da referida variável ao longo do processo de envelhecimento, sugerindo que, especificamente no período compreendido entre os momentos 21D e 7M (Fig. 2), existe a necessidade de uma atividade cardíaca maior, possivelmente devido à maturação dos sistemas nervoso e neuroendócrino que comandam as ações dos nódulos geradores de potenciais elétricos e diante da alta taxa metabólica do animal em crescimento. Por sua vez, especificamente no momento 18M, período da vida que, reconhecidamente, considera-se o animal envelhecido, a FC se apresenta ainda mais baixa (Fig. 2), demonstrando diminuição da atividade cardíaca.

Essa FC mais elevada especificamente no momento 21D (Fig. 2) se justifica pelo fato de o processo de repolarização ventricular dos ratos apresentar um pico de onda T imediatamente após a onda R, o que proporciona uma falsa elevação do segmento S-T, destacando-se que o segmento S-T curto, ou mesmo ausente, ocorre em razão de a repolarização ventricular no coração começar antes mesmo que a despolarização ventricular tenha terminado (Ramos, 2014).

Pode-se inferir que existem três comportamentos específicos, sendo o primeiro nas fases iniciais da vida, representado por início da maturação funcional e orgânica e caracterizado por valores elevados de FC, o segundo caracterizado pela diminuição/manutenção de um platô, em que FC se estabiliza, e o terceiro ligado a ajustes decorrentes do envelhecimento, no qual os sistemas de comando cardíaco se apresentam reduzidos e caracterizados por redução ainda mais proeminente da própria FC (Fig. 2), como evidenciado na espécie *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem *Wistar* (Cheitlin, 2003; Ferrari et al., 2003).

A dispersão do intervalo QTc é uma medida do intervalo QT em que se considera a FC. Nesse contexto, o intervalo QTc varia inversamente em relação à FC. Foi observado aumento no intervalo QTc ao longo do processo de envelhecimento, concomitantemente à diminuição dos valores de FC (Tab. 1, Fig. 2). Apesar de a literatura indicar que há uma limitação na transcrição dos dados obtidos de roedores à medicina clínica humana, os dados aqui obtidos (Tab. 1, Fig. 2 e 3) acompanham a dinâmica funcional cardíaca descrita em humanos, tal qual referido na literatura (Guyton e Hall, 2007).

Essas relações funcionais também estão expressas na análise do intervalo QRS, o qual se comportou com temporização crescente ao se analisar a interface referente ao período de 21D até 18M (Tab. 1). Antagonicamente, a FC se comportou de forma contrária no mesmo período, ou seja, de 21D até 18M (Fig. 2). Adicionalmente, este comportamento também foi observado nas demais variáveis, ou seja, no intervalo PR e no segmento PR (Tab. 1).

Importante ressaltar que este trabalho acompanhou as diferentes fases do desenvolvimento dos ratos *Wistar* e tomou cuidado especial no fornecimento da dieta, ou seja, na disponibilização ideal da proporção dos macronutrientes, uma vez que, diante das milhares de enzimas que o organismo possui, estas são formadas por proteínas com funções específicas e fundamentais no controle de muitas funções biológicas, além de exercerem funções como transportadoras, de reserva, estruturais e de defesa (Nelson, 1984).

Assim, observa-se que o rato da espécie *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem *Wistar*, é um animal com crescimento rápido, graças às características da espécie, estando estabelecido que, para cada 13,7 dias de vida do humano, a equivalência para o rato *Wistar* é de aproximadamente um ano (Kohn e Clifford, 2002). Tem sido descrito que o rato *Wistar* atinge sua maturação sexual entre o segundo e o terceiro mês, sugerindo que os hormônios sexuais protegem o coração via redução da intensidade de dissipação do sinal elétrico, sendo verificada redução tanto na FC quanto na condução do impulso nervoso (Valverde *et al.*, 1999), o que indica relações diretas entre os hormônios sexuais com a própria função cardíaca.

Esta ação se deve à multifatorialidade sinalizadora desses hormônios, uma vez que, nos cardiomiócitos, tais hormônios exercem ação modulatória negativa sobre canais de cálcio tipo L e, conseqüentemente, reduzem a excitabilidade cardíaca, além de estimularem canais de K^+ do tipo BK_{ca} , promovendo hiperpolarização e reduzindo, com isso, a ativação dos canais de cálcio (Valverde *et al.*, 1999).

No que se refere à interação entre o sistema nervoso e a dinâmica cardíaca, sabe-se que a atividade neural mostra-se de grande relevância nos mecanismos neuromoduladores do sistema cardiovascular, influenciando tônica e reflexamente o funcionamento dele, uma vez que a neurotransmissão, além de modificar o débito cardíaco, também exerce efeito trófico sobre as células musculares miocárdicas (Libonatu e MacDonnell, 2011). Por outro lado, reconhecidamente, os hormônios sexuais exercem ação inotrópica negativa, reduzindo a concentração de adenosina monofosfato cíclico durante estimulação β -adrenérgica (Victor e Mark, 1995).

De forma geral, as altas concentrações hormonais durante a fase inicial de crescimento, ao interagirem com os cardiomiócitos nas vias citosólicas e na transcrição nuclear, exercem ação inotrópica e cronotrópica negativa, principalmente atuando na condução iônica que lentifica a repolarização do miocárdio, por interferirem diretamente na ação de canais de potássio $Kv.4.3$ e $Kv.1.5$ e indiretamente no aumento das trocas Na^+/Ca^{2+} , o que diminui a

eficiência de canais tipo L (Murphy, 2011; Saito *et al.*, 2009).

É importante salientar que, na avaliação do intervalo R-R, foi observada manutenção concomitante com a idade adulta, ou seja, os valores da referida variável não se alteraram do período 21D ao 3M. Entretanto, houve aumento expressivo no intervalo R-R do período 7M ao 18M (Tab. 1).

Por fim, para contextualizar as alterações observadas nos ratos envelhecidos, reitera-se que, ao longo do processo de envelhecimento, há uma tendência de ocorrerem modulações na musculatura cardíaca, já definida em exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos e em estudos histológicos que mostraram alterações morfológicas e fisiológicas no coração, alterações no tempo de despolarização atrioventricular, aumento da bradicardia, diminuição na fração de ejeção, diminuição dos cardiomiócitos e fibras elásticas, depósito de gordura e fibrose, diminuição da sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos, redução do transporte de cálcio, prolongando, assim, a contração e retardando o relaxamento do coração e a diminuição gradual de capilares (McGrath *et al.*, 2005). O conjunto de alterações no registro eletrocardiográfico promoveu flutuação no sinal e concomitante apresentação da onda S com funcionalidade mais elevada, especificamente no período 18M (Fig. 3), ou seja, em ratos envelhecidos.

CONCLUSÕES

O padrão eletrocardiográfico de ratos, *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem *Wistar*, demonstrou valores mais elevados da FC no período inicial de desenvolvimento do animal, especificamente em 21D, seguido de uma diminuição/estabilidade na vida adulta, especificamente de 2M a 7M, e, por fim, diminuição ainda mais pronunciada em 18M, demonstrando modulações concomitantes ao processo de envelhecimento. Assim, o padrão eletrocardiográfico aqui descrito pode se tornar um instrumento norteador para diferentes profissionais que cuidem da espécie ou a utilizem nas respectivas atividades, incluindo a pesquisa básica, devido a sua sensibilidade para o diagnóstico do quadro cardíaco. Em adendo, enaltece-se a necessidade de futuros estudos

relacionados, no sentido de se estabelecer o perfil eletrocardiográfico nas diferentes fases do desenvolvimento, especificamente em ratas, a fim de se identificarem possíveis semelhanças/diferenças acerca do gênero.

REFERÊNCIAS

- ARNOLDS, D.E.; CHU, A.; MCNALLY, E.M. *et al.* The emerging genetic landscape underlying cardiac conduction system function. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, v.91, p.578-585, 2011.
- BAZETT, H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, v.7, p.353-370, 1920.
- CHEITLIN, M. Cardiovascular physiology: changes with aging. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, v.12, p.9-13, 2003.
- CHRISTOFOLETTI, D.C.; PEZOLATO, V.A.; ABREU, M.F.R. *et al.* Eletrocardiografia: um método útil na seleção de animais de experimentação. *Saúde Rev.*, v.13, p.39-46, 2013.
- DAMY, S.B.; CAMARGO, R.S.; CHAMMAS, R.; FIGUEIREDO, L.F.P.D. Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.56, p.103-111, 2010.
- FERRARI, A.; RADAELLI, A.; CENTOULA, M. Aging and the cardiovascular system. *J. Appl. Physiol.*, v.95, p.2591-2597, 2003.
- GIFFONI, R.T.; TORRES, R.M. Brief history of the electrocardiography. *Rev. Med. Minas Gerais*, v.20, p.263-270, 2010.
- GIMA, K; RUDY, Y. Ionic current basis of electrocardiography waveforms: a model study. *Circ. Res.*, v.90, p.889-896, 2002.
- GUIDE for the care and use of laboratory animals. Washington: National Research Council, 1996. 248p.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 1014p.
- HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. *Biologia e clínica de coelhos e roedores*. 3.ed. São Paulo: Roca, 1993. 238p.
- KOEHLER, N.R.; ZOUVI, J.P.; ACEVEDO, L.A. *et al.* An analysis of the electrocardiogram QT interval. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v.37, p.27-29, 2004.
- KOHN, D.F.; CLIFFORD, C.B. *Biology and diseases of rats: laboratory animal medicine*. 2.ed. New York: Academic Press, 2002. p.121-161.
- KUMAR, S.; KELA, A.K.; MEHTA, V.L.; SHUKLA, A.K. Preferred anesthetic agents in experimental cardiology: a study on rat electrocardiogram. *Indian J. Pharmacol.*, v.27, p.127-129, 1995.
- LAMFERS, M.L.; LARDENOYE, J.H.; DE VRIES, M.R. *et al.* In vivo suppression of restenosis in balloon-injured rat carotid artery by adenovirus-mediated gene transfer of the cell surface-directed plasmin inhibitor ATF.BPTI. *Gene Ther.*, v.8, p.534-541, 2001.
- LIBONATU, J.R.; MACDONNELL, L. Cardiac beta adrenergic responsiveness with exercise. *Eur. J. Physiol.*, v.111, p.2735-2741, 2011.
- LUNA, A.B. *Clinical electrocardiography: a textbook*. 4.ed. New York: Wiley-Blackwell, 2010. 568p.
- MCGRATH, M.F.; MERCEDES, L.; DE BOLD, K.; DE BOLD, A.J. The endocrinefunction of the heart. *Trends Endocrinol. Metab.*, v.16, p.469-477, 2005.
- MURPHY, E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, v.109, p.687-696, 2011.
- NELSON, D. *Princípios de bioquímica*. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 1984. 975p.
- NOLTE, E.; MCKEE, M. *Does healthcare save lives? avoidable mortality revised*. London: Nuffield Trust, 2004. p.139.
- PERLMAN, H.; LUO, Z.; KRASINSKI, K. *et al.* Adenovirus-mediated delivery of the Gax transcription factor to rat carotid arteries inhibits smooth muscle proliferation and induces apoptosis. *Gene Ther.*, v.6, p.758-763, 1999.
- RAMOS, L.A.F. *Melatonina reduz alterações deletérias cardíacas e pulmonares em ratos portadores de hipertensão arterial pulmonar induzida por monocrotalina*. 2014. 128f. Tese (Doutorado em Biologia) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Acompanhamento eletrocardiográfico...

ROSEN, M.R. The electrocardiogram 100 years later: electrical insights into molecular messages. *Circulation*, v.106, p.2173-2179, 2002.

SAITO, T.; CIOBOTARU, A.; BOPASSA, J.C. *et al.* Estrogen contributes to gender differences in mouse ventricular repolarization. *Circ. Res.*, v.105, p.343-352, 2009.

SCHWARZ, L. Artigo de revisão: eletrocardiograma. *Rev. Ilha Digital*, v.1, p.3-19, 2009.

SILVA, C.A.; PARDI, A.C.R.; GONÇALVES, T.M.; BORIN, S.H. Perfil eletrocardiográfico e conteúdo de glicogênio muscular de ratos tratados com nandrolona. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.95, p.720-725, 2010.

SUZUKI, Y.; YEUNG, A.C.; IKENO, F. Importância dos estudos pré-clínicos em animais de experimentação para cardiologia intervencionista. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.91, p.348-360, 2008.

VALVERDE, M.A.; ROJAS, P.; AMIGO, J. *et al.* Acute activation of maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. *Science*, v.285, p.1929-1931, 1999.

VICTOR, R.G.; MARK, A.L. *The sympathetic nervous system in human hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2.ed. New York: Raven Press, 1995. p.755-773.