



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



**Efeitos do exercício físico associado aos medicamentos anti-hipertensivos
sobre a função cardiovascular**

Quênia Janaína Tomaz de Castro

**Ouro Preto
2019**

Efeitos do exercício físico associado aos medicamentos anti-hipertensivos sobre a função cardiovascular

Quênia Janaína Tomaz de Castro

Tese de doutorado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Linha de Pesquisa: Química e Farmacologia de Substâncias Bioativas

Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientadora: Profa. Andrea Grabe Guimarães

Ouro Preto

Escola de Farmácia – UFOP

Dezembro de 2019

C355e Castro, Quênia Janaína Tomaz.
Efeitos do exercício físico associado aos medicamentos anti-hipertensivos sobre a função cardiovascular [manuscrito] / Quênia Janaína Tomaz Castro. - 2019.
89f.: il.: color; grafs; tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Andrea Grabe-Guimarães.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

1. Pressão arterial. 2. Coração- Hipertrofia . 3. Agentes hipotensores. 4. Exercícios físicos. 5. Meta-análise. I. Grabe-Guimarães, Andrea. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.12-008.33

Catálogo: www.sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

Sessão de defesa da 20ª tese do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, que conferiu o grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas a Quênia Janaina Tomaz de Castro com a defesa da tese intitulada: "Efeitos do exercício físico associado aos medicamentos anti-hipertensivos sobre a função cardiovascular", avaliada e aprovada pela banca examinadora abaixo:

Ouro Preto, 06 de dezembro de 2019.

Prof. Dr. Pedro Paulo da Silva Soares
UFF

Prof. Dr. Stéfany Bruno de Assis Cau
UFMG

Prof. Dra. Andréia Carvalho Alzamora
UFOP

Prof. Dr. Romulo Leite
UFOP

Prof. Dra. Andrea Grabe Guimarães
UFOP

Disciplina é a ponte entre metas e realizações.

Jim Rohn

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Sônia e Antônio, pelo incentivo e pelo apoio constante. Também dedico à minha avó, Maria Antônia, pelo exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as conquistas e realizações que me foram concedidas.

Aos meus pais, Sônia Maria Tomaz de Castro e Antônio Donizetti de Castro pelo incentivo durante toda a jornada de estudos. Pelo auxílio nos momentos de dificuldade e pelo apoio, que permitiu que concluísse este trabalho.

Ao Daniel Gonçalves da Silva, pela paciência e compreensão, mesmo nos dias mais difíceis. Pelas longas idas a universidade durante os fins de semana e férias. Obrigada pelo amor, apoio e incentivo.

À Professora Andrea Grabe Guimarães, pela oportunidade e pelo tempo dedicado com ensinamentos científicos e de vida, pela amizade, paciência e carinho.

A Carolina Morais Araujo e Flávia Sílvia Côrrea Tomaz, sem as quais não seria possível a realização do presente trabalho.

A Samara Stéfani de Castro e Silva e Patrícia Yoshie Watai, pela amizade e pelos longos fins de semana cedidos para realização dos experimentos.

Ao Prof. Homero Nogueira Guimarães e ao Adriano Cardoso pelo desenvolvimento do sistema de aquisição de dados e pelo suporte concedido desde o início dos experimentos.

Aos amigos do laboratório de Farmacologia Experimental, em especial Jamille Locatelli, Thales de Andrade Martins, Weilher Paulo dos Santos, Ana Carolina Moreira Souza, Danielle Cristina C. de Paula Machado e Renata Tupinambá Branquinho pela amizade, paciência e preciosa ajuda nos experimentos, permitindo a conclusão desse trabalho.

Ao Sr. Wilson Silvestre pela disponibilidade em me ajudar sempre que precisei.

À UFOP e ao CIPHARMA por fornecer suporte em toda minha formação acadêmica e para a concretização deste trabalho.

Ao DEFAR, pela flexibilização do horário de serviço, que permitiu que pudesse concluir o trabalho iniciado.

A todos que indiretamente contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica, sendo um dos principais fatores que colaboram para o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV). O controle da pressão arterial (PA) contribui para a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). O presente trabalho teve como objetivo verificar, experimentalmente em SHR e clinicamente em estudo de metanálise, se a associação entre o exercício físico regular e o tratamento farmacológico, pode promover a regressão da HVE, e experimentalmente, se menores doses de captopril e losartana podem atingir este efeito quando associados ao exercício físico regular. Os animais foram distribuídos nos grupos sedentários (n=6 cada) e treinados em esteira (n=6 cada). O treino foi realizado durante 60 min/dia, 5 dias por semana, na velocidade 18 m/min durante 8 semanas. Os animais foram tratados por via oral com veículo, captopril 12,5, 25 ou 50 mg/kg ou losartana 2,5, 5 ou 10 mg/kg. Ao final de 8 semanas, foram avaliados a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), e os intervalos PR, QRS, QT e QT corrigido (QTc) do eletrocardiograma (ECG). Posteriormente, os animais foram eutanasiados e os corações foram extraídos. Os ventrículos esquerdos foram utilizados para determinar a atividade de MMP-2 por zimografia gelatinolítica, e para avaliação histológica (HE e tricrômico de Masson). O exercício físico isoladamente não alterou nenhum dos parâmetros analisados. O tratamento com captopril reduziu PA, FC, QT, QTc, em todas as doses, porém não alterou a atividade de MMP-2 e a estrutura cardíaca. Associado ao exercício, o captopril 25 e 50 mg/kg promoveu redução de 6,7% e 14,2% no intervalo QTc, respectivamente, e na dose de 50 mg/kg, reduziu 13,6% de QT, comparado ao sedentário. O tratamento com losartana 5 e 10 mg/kg reduziu QT tanto em sedentários quanto treinado e reduziu PA apenas na dose de 10 mg/kg. Isoladamente, a losartana não alterou a atividade de MMP-2, mas associado a prática de exercício físico reduziu em 25,4%, 24,8% e 31,8% a atividade de MMP-2 nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg, respectivamente. O tratamento com captopril ou losartana não alterou o número de núcleos do tecido cardíaco e o comprimento dos cardiomiócitos. A segunda parte do trabalho consistiu de revisão sistemática seguida de metanálise. A revisão utilizou as bases de dados Pubmed, Bireme, Lilacs, Central (Cochrane) e Science Direct, compreendendo período indeterminado até 2018, e a comparação foi realizada entre pacientes treinados e sedentários, tratados com anti-hipertensivos. Os parâmetros analisados foram a massa do ventrículo esquerdo (MVE), índice de massa do ventrículo (IMVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), fração de ejeção (FE), PAS, PAD e FC. Cinco estudos (907 indivíduos) foram incluídos na metanálise. A associação exercício físico e anti-hipertensivos reduziu a MVE (IC95%: -21,63 a -1,81, N = 783), PAD (IC95%: -2,84 a -0,16, N = 843), FC (IC95%: -4,57 a -1,53, N = 907), aumentou FE (IC95%: 0,47 a 2,88, N = 843) e apresentou tendência a redução de IMVE e PAS. DDVE foi semelhante nos dois grupos. Concluímos que a associação do exercício físico ao tratamento com losartana mostrou ter efeito adicional nos parâmetros analisados, porém o mesmo não foi observado para o captopril. A metanálise demonstrou que indivíduos em tratamento com fármacos anti-hipertensivos, combinados com a prática de exercícios físicos, podem ter o benefício adicional da redução da MVE e da PAD. Sendo assim, a prescrição de exercício físico deve ser considerada para prevenção e tratamento da HVE em indivíduos hipertensos.

Palavras-chave: pressão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, anti-hipertensivos, exercício físico, metaloproteínases, alterações estruturais, metanálise

ABSTRACT

Hypertension (AH) is a chronic disease and it is one of the main factors that contribute to the onset of cardiovascular disease (CVD). Blood pressure (BP) control is important for left ventricular hypertrophy (LVH) regression. The aim of the present work was to verify, experimentally in SHR rats and clinically in a meta-analysis study, if the association between regular exercise and pharmacological treatment can promote the regression of LVH and experimentally, if lower doses of captopril and losartan can achieve this effect when associated with physical exercise. The animals were distributed in sedentary groups (n = 6 each) and treadmill trained (n = 6 each). The training was performed 60 min a day, 5 days a week, speed 18 m/min during 8 weeks. The animals were treated orally with vehicle, captopril 12.5, 25 or 50 mg/kg or losartan 2.5, 5 or 10 mg/kg. At the end of 8 weeks, systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP), heart rate (HR), and the electrocardiogram (ECG) PR, QRS, QT, and corrected QT intervals (QTc) were evaluated. Subsequently, the animals were euthanized and the hearts were extracted. Left ventricles were used to determine MMP-2 expression by gelatinolytic zymography, and for histological evaluation (HE and Masson's trichrome). The exercise alone did not change the parameters analyzed. Captopril reduced BP, HR, QT, QTc at all doses, but did not alter MMP-2 expression and cardiac structure. Associated with exercise, captopril 25 and 50 mg/kg promoted a reduction of 6.7% and 14.2% in the QTc interval, respectively, and in the 50 mg/kg dose, reduced 13.6% of QT compared to sedentary. Losartan 5 and 10 mg/kg reduced QT of both sedentary and trained patients and reduced BP at the dose of 10 mg/kg. Losartan did not alter MMP-2 expression, but associated with physical exercise reduced by 25.4%, 24.8% and 31.8% the expression of MMP-2 at doses of 2.5, 5 and 10 mg/kg, respectively. Treatment with captopril or losartan did not alter the number of cardiac tissue nuclei and the cardiomyocytes length. For the second part of the work, a search revision was performed at Pubmed, Bireme, Lilacs, Central (Cochrane) and Science Direct databases, covering an indefinite period up to 2018, comparing trained and sedentary patients treated with antihypertensive drugs. Left ventricular mass (LVM), ventricular mass index (LVMI), left ventricular end-diastolic diameter (LVDD), ejection fraction (EF), SBP, DBP and HR were analyzed. Five studies (907 subjects) were included in the meta-analysis. Five studies (907 subjects) were included in the meta-analysis. Physical exercise associated to anti-hypertensive drugs decreased LVM (95% CI: -21.63 to -1.81, N = 783), DBP (95% CI: -2.84 to -0.16, N = 843), HR (95% CI: -4.57 to -1.53, N = 907), increased EF (95% CI: 0.47 to 2.88, N = 843) and tended to decrease LVMI and SBP. LVDD was similar in both groups. We concluded that the association of physical exercise with losartan treatment seems to have additional effect, but it was not observed for captopril. The meta-analysis showed that hypertension subjects receiving antihypertensive drugs combined with exercise can have the benefit of reduced LVM and DBP. Therefore, exercise prescription should be considered for prevention and treatment of LVH in hypertensive subjects.

Key words: blood pressure, left ventricular hypertrophy, antihypertensives, physical exercise, metalloproteinases, structural alterations, meta-analysis

EQUIPE

1. Samara Stéfani de Castro e Silva: aluna PET e iniciação científica do laboratório de Farmacologia Experimental no período de maio de 2015 a julho de 2016.
2. Patrícia Yoshie Watai: aluna de iniciação científica do laboratório de Farmacologia Experimental desde julho de 2015
3. Jamille Locatelli: técnica do Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto e colaboradora desde maio de 2015.
4. Lenice Kappes Becker Oliveira: professora adjunta do curso de Educação Física do Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto e colaboradora desde de julho 2015.
5. Carolina Morais Araujo: pós doutoranda do laboratório de Farmacologia Experimental e colaboradora desde março de 2018.
6. Flávia Silva Corrêa Tomaz: professora assistente do curso de Administração do Instituto de Ciências Sociais Aplicadas da Universidade Federal de Ouro Preto e colaboradora desde maio de 2018.
7. Wanderson Geraldo de Lima: professor associado do Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto e colaborador desde julho de 2018.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

β-BLOQUEADORES: Bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos

ANG – Angiotensina

BREATHE - *Brazilian Registry of Acute Heart Failure*

ARAI - Antagonista do receptor AT1 de angiotensina II

CEDUFOP - Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto

CEUA - Comitê de Ética no Uso Animal

DCV - Doenças cardiovasculares

DDVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DMSO - Dimetilsulfóxido

ECA - Enzima conversora de angiotensina

ECG - Eletrocardiograma

FC - Frequência cardíaca

FE – Fração de ejeção

HA - Hipertensão arterial

HE - Hematoxilina-eosina

IC - Insuficiência cardíaca

JNC 7 - Sétimo Relatório do Comitê Conjunto Nacional sobre Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento de Alta Pressão Arterial

IECA - Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMVE – índice de massa do ventrículo esquerdo

L-NAME - N(ω)-nitro-L-arginina-metil éster

MCI - Massa corporal inicial

MCF - Massa corporal final

MC - Massa do coração

MMPs - Metaloproteinases de matriz

MVE - Massa do ventrículo esquerdo

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

PAS - Pressão arterial sistólica

PE - Polietileno

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SHR - Ratos espontaneamente hipertensos

SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

SUS – Sistema único de saúde

TIMP - Inibidores Teciduais de Metaloproteinases

UFOP - Universidade Federal de Ouro Preto

VE - Ventrículo esquerdo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Esteira elétrica adaptada com seis baias para treinamento de exercício físico de pequenos animais.....	17
Figura 2.2: Esquema do protocolo experimental para animais treinados.....	19
Figura 2.3: Esquema do protocolo experimental para animais sedentários.....	19
Figura 2.4: Traçado representativo do ECG (DII) de um rato SHR adulto e seus intervalos mensurados.....	20
Figura 2.5: Valores absolutos (media \pm e.p.m) da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos por plestismografia de cauda dos animais distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais, antes de iniciar o protocolo experimental.....	24
Figura 2.6: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses.....	27
Figura 2.7: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.....	28
Figura 2.8: Densidade de bandas (media \pm e.p.m.) de MMP-2 de SHR, sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses.....	38
Figura 2.9: Densidade de bandas (média \pm e.p.m.) de MMP-2 de SHR, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.....	39
Figura 2.10: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos sedentários tratados com veículo (A); captopril 12,5 mg/kg (C); captopril 25 mg/kg (E); com captopril 50 mg/kg (G); losartana 2,5 mg/kg (I); losartana 5 mg/kg (K); losartana 10 mg/kg (M). Grupos treinados tratados com veículo (B); captopril 12,5 mg/kg (D); captopril 25 mg/kg (F); captopril 50 mg/kg (H); losartana 2,5 mg/kg (J); losartana 5 mg/kg (L); losartana 10 mg/kg (N). Coloração: HE, aumento 40X, microscopia óptica.....	40
Figura 2.11: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos sedentários tratados com veículo (A); captopril 12,5 mg/kg (C); captopril 25 mg/kg (E); com captopril 50 mg/kg (G); losartana 2,5 mg/kg (I); losartana 5 mg/kg (K); losartana 10 mg/kg (M). Grupos treinados tratados com veículo (B); captopril 12,5 mg/kg (D);	

captopril 25 mg/kg (F); captopril 50 mg/kg (H); losartana 2,5 mg/kg (J); losartana 5 mg/kg (L); losartana 10 mg/kg (N). Coloração: Tricrômio de Masson, aumento 40X, microscopia óptica.....	41
Figura 2.12: Valores absolutos (media \pm e.p.m) do número de núcleos de células do VE e do comprimento dos cardiomiócitos de SHR sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses.....	43
Figura 2.13: Valores absolutos (media \pm e.p.m) do número de núcleos de células do VE e do comprimento dos cardiomiócitos de SHR sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.....	44
Figura 3.1: Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos de acordo com PRISMA-P (2015).....	52
Figura 3.2: Gráficos de floresta de parâmetros da função ventricular esquerda dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos. MVE: massa do VE; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; DDVE: diâmetro diastólico final do VE; FE: fração de ejeção; IC: intervalo de confiança.....	57
Figura 3.3: Gráficos de floresta da pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC) dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos. IC: intervalo de confiança.....	58
Figura 3.4: Gráfico de floresta da variação entre dos níveis pressóricos antes e após os protocolos de exercício físico em pacientes hipertensos.....	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou captopril em 3 doses.....	25
Tabela 2.2: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	25
Tabela 2.3: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários em livre movimentação, tratados com veículo ou captopril em 3 doses.....	31
Tabela 2.4: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários em livre movimentação, tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	32
Tabela 2.5: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários anestesiados tratados com veículo ou captopril em 3 doses.....	33
Tabela 2.6: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) de PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários anestesiados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	34
Tabela 2.7: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com captopril em 3 doses.....	36
Tabela 2.8: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com losartana em 3 doses.....	37
Tabela 3.1: Caracterização individual de cada estudo.....	55
Tabela 3.2: Diferença média (MD) e intervalo de confiança (IC) da estrutura e dos parâmetros de função do ventrículo esquerdo dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos.....	59
Tabela 3.3: Diferença média (MD) e intervalo de confiança (IC) de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) de grupos treinados e sedentários tratados com anti-hipertensivos.....	59

Tabela 3.4: Níveis pressóricos (média \pm desvio padrão) dos pacientes hipertensos antes e após os protocolos de exercício físico.....	60
Tabela I: Valores do coeficiente de correlação de Pearson entre pressão arterial média e os intervalos QT, QTc e atividade de metaloproteinases de SHR treinados e sedentários tratados com veículo, captopril ou losartana em 3 doses.....	84
Tabela II: Sumário dos resultados encontrados para os parâmetros QT, QTc, pressão arterial, frequência cardíaca, massa corporal final, massa do ventrículo esquerdo, atividade de metaloproteinases 2 e comprimento de cardiomiócito.....	85
Tabela III: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou captopril em 3 doses.....	86
Tabela III: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) de QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	86

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: Introdução, Revisão da literatura e Objetivo geral.....	1
1. Introdução.....	1
2. Revisão da literatura.....	3
2.1. Hipertensão arterial como fator de risco cardiovascular.....	3
2.2. Ratos espontaneamente hipertensos e doenças cardiovasculares.....	6
2.3. Fármacos anti-hipertensivos e sua utilização no tratamento da hipertrofia do ventrículo esquerdo.....	8
2.4. Benefícios do exercício físico na hipertensão arterial e na hipertrofia do ventrículo esquerdo.....	12
3. Objetivo geral.....	15
CAPÍTULO II: Efeitos do exercício físico associado aos medicamentos captopril e losartana sobre a função cardiovascular.....	16
1. Objetivos específicos.....	16
2. Metodologia.....	16
2.1. Materiais.....	16
2.2. Equipamentos.....	16
2.3. Animais.....	17
2.4. Protocolos experimentais.....	17
2.5. Procedimentos cirúrgicos e obtenção de sinais cardiovasculares.....	19
2.6. Análise dos parâmetros cardiovasculares.....	20
2.7. Determinação da massa do coração e dos ventrículos.....	20
2.8. Zimografia gelatinolítica.....	21

2.8.1. Preparo do homogenato do tecido para zimografia gelatinolítica.....	21
2.8.2. Proteínas totais.....	21
2.8.3. Densitometria das bandas.....	22
2.9. Avaliação histopatológica.....	22
2.10. Análise estatística.....	23
3. Resultados.....	24
4. Discussão.....	45
CAPÍTULO III: Terapia anti-hipertensiva associada ao exercício físico na hipertrofia ventricular esquerda: revisão sistemática e metanálise.....	51
1. Objetivos específicos.....	51
2. Metodologia.....	51
2.1. Critérios e processos de pesquisa.....	51
2.2. Recuperação de dados e metanálise.....	52
3. Resultados.....	53
4. Discussão.....	61
CAPÍTULO IV: Discussão e Conclusão finais.....	65
CAPÍTULO V: Referências.....	67
CAPÍTULO VI: Anexos.....	84

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO, REVISÃO DA LITERATURA E OBJETIVO GERAL

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica que atinge a população mundial, sendo um dos principais fatores que colaboram para o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV) e problemas de saúde, tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos (OMS, 2018). Em 2015 a prevalência mundial de HA em adultos acima de 18 anos foi de 22 % (OMS, 2018).

Quando não tratada, a HA pode levar ao desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais cardíacas, dentre elas o aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE) (ver GONZÁLEZ et al., 2018). Essa alteração é um fator preditor importante para o desenvolvimento de DCV, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca (IC) congestiva e morte súbita cardíaca (TOVILLAS-MORÁN et al., 2009). As alterações cardíacas decorrentes da HA, inicialmente, são uma resposta adaptativa ao aumento de estresse na parede do ventrículo, porém, em longo prazo, podem evoluir para disfunção progressiva do ventrículo esquerdo (VE) e IC (ver LAZZERONI; RIMOLDI; CAMICI, 2016).

A IC tem etiologia heterogênea, sendo a principal causa a cardiopatia isquêmica, responsável por 40 a 50% dos casos, seguida pela HA e por doença valvular, responsáveis por aproximadamente 15% dos casos (VOS et al., 2012). No Brasil, o estudo BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*), realizado de fevereiro de 2011 a dezembro de 2012, foi observado que pouco mais da metade dos 1263 pacientes com IC incluídos no estudo apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (58,7%) e a grande maioria apresentava HA (70,8%) (DE ALBUQUERQUE et al., 2015).

Para o tratamento da HA recomenda-se o tratamento não-medicamentoso e medicamentoso ou ambos, para a maioria dos pacientes, que têm como objetivo primário o controle da pressão arterial (PA). O tratamento medicamentoso inclui diferentes classes farmacológicas, como os antagonistas β -adrenérgicos, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonista do receptor de angiotensina II (ARAI), bloqueadores de canais para cálcio (MALACHIAS et al. 2016). Uma das recomendações no tratamento não medicamentoso é a prática de exercício físico, tanto para a prevenção da HA quanto para o controle da PA (ver NUNAN et al., 2013;

PESCATELLO et al., 2004). Tanto homens quanto mulheres que relatam a prática de exercício físico regular, apresentam reduções no risco relativo de morte, em cerca de 20 % a 35 % (ver BLAIR; LAMONTE; NICHAMAN, 2004; ver MACERA; HOOTMAN; SNIEZEK, 2003).

Além do controle da PA, estudos tanto em animais e como em humanos demonstraram que a terapia anti-hipertensiva com medicamentos é efetiva na regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), como descrito em metanálise de Ferreira Filho e colaboradores (2010). Dentre os anti-hipertensivos que promovem regressão da HVE destacam-se os IECA, os ARAII e os bloqueadores de canais para cálcio (ver COWAN; YOUNG, 2009). A regressão da HVE é importante por promover melhoria da função diastólica e do fluxo coronariano, minimizando o desenvolvimento de DCV (ver POKHAREL; BELLA, 2013).

Assim como o tratamento farmacológico, o exercício físico promove redução da HVE (ver HEGDE; SOLOMON, 2015). Estudos de curto prazo em pacientes com HA leve a grave mostraram que o exercício físico regular pode levar a alterações favoráveis na estrutura e na MVE (HINDERLITER et al., 2002; TURNER et al., 2000). Experimentalmente, Locatelli e colaboradores (2017) observaram que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos ao exercício de natação por 6 semanas apresentavam redução da espessura dos miócitos do VE, do número de células inflamatórias e das áreas de fibras colágenas tipo III e tipo I em comparação aos SHR sedentários.

A associação do exercício físico à terapia anti-hipertensiva foi amplamente estudada para a avaliação do controle da PA (GUIMÃRAES et al., 2018; IZADI et al., 2018; ENYINNIA et al., 2016; AZEVEDO et al., 2003). Poucos estudos avaliaram a adoção da associação sobre a potencial possibilidade de usar doses reduzidas de anti-hipertensivos e sobre a regressão da HVE.

Neste contexto, o presente trabalho teve como principal objetivo verificar, experimentalmente em SHR e clinicamente em estudo de metanálise, se a associação entre o exercício físico regular e o tratamento farmacológico anti-hipertensivo, pode promover a redução da PA e mais especificamente a regressão da HVE. E ainda, somente experimentalmente, se estes efeitos podem ser observados com doses baixas de um IECA ou de um ARAII quando associados ao exercício físico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hipertensão arterial como fator de risco cardiovascular

A HA é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA, de acordo com as 7ª Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (MALACHIAS et al., 2016).

É uma doença crônica que abrange a população mundial, sendo um dos principais fatores que colaboram para o surgimento de DCV e problemas de saúde, tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos (OMS, 2018). A HA crônica é fator de risco cardiovascular já estabelecido para o desenvolvimento de aterosclerose e aumento da incidência de doença vascular periférica, doença vascular cerebral, doença renal crônica, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio, IC, acidente vascular encefálico e morte (ver FRANKLIN; WONG, 2013). Entre essas complicações, ganha destaque a IC. Dados epidemiológicos de 2005 a 2012 mostram que a IC acomete cerca de 26 milhões de indivíduos em nível mundial (ver PONIKOWSKI et al., 2014). Nos Estados Unidos, cerca de 550 mil novos casos são diagnosticados anualmente, sendo a quinta causa mais frequente de hospitalização (HUNT et al., 2009). No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2017 foram realizadas cerca de 238 mil internações por IC e 27 mil óbitos por esta causa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O surgimento de IC está relacionado a alterações estruturais, como a HVE (ver KANNAN e JANARDHANAN, 2014). O remodelamento cardíaco observado na HVE é caracterizado pelo aumento da massa ventricular, ou do índice de MVE (IMVE) (ver LINZBACH, 1960), sendo o desenvolvimento da geometria concêntrica (HVE concêntrica) o fator que apresenta maior risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (ver GAASCH; ZILE, 2011; ver VERDECCHIA et al., 2007).

O surgimento de alterações estruturais no VE características da HVE está relacionada com a gravidade, duração e status de tratamento da HA (ver DRAZNER, 2011). Em metanálise realizada por Cuspidi e colaboradores (2012) com 37.700 indivíduos hipertensos, foi constatado que 10 a 19% dos indivíduos com HA apresentavam HVE e esta estava mais prevalente em hipertensos de alto risco (58 a 77%), que consiste em indivíduos com HA grave, eventos prévios de DCV e evidências eletrocardiográficas de HVE.

A HVE decorrente da HA resulta da adaptação do miocárdio frente à sobrecarga de pressão na tentativa de reduzir o estresse imposto nas paredes da câmara ventricular (ver GAASCH; ZILE, 2011; TOMANEK; HOVANEK, 1981). A elevação persistente na pressão de enchimento das câmaras cardíacas resulta em aumento da resistência cardíaca, sendo essa caracterizada pelo aumento da espessura da parede e, posteriormente, HVE concêntrica caracterizada pelo aumento da MVE e da espessura da parede do VE (GRANT; GREENE; BUNNELL, 1965). Em curto prazo, o aumento na MVE e na espessura da parede apresentam efeito benéfico ao reduzir o estresse sobre a parede VE. Porém, caso a sobrecarga de pressão não seja controlada, esse remodelamento patológico pode levar à dilatação da câmara e à disfunção sistólica (ver OKTAY et al., 2016).

Para diagnóstico de doenças cardíacas decorrente da HA não tratada, o eletrocardiograma (ECG) é uma importante ferramenta (HAZARI et al., 2011; KANNEL, 1983). Associado ao ecocardiograma (CASALE et al., 1986) são dois exames utilizados para o diagnóstico da HVE. O diagnóstico de HVE é sugestivo quando se observa depressão do segmento ST ou onda T negativa no ECG (PASTORE et al., 2016).

O prolongamento do intervalo QT do ECG pode ser observado em pacientes com HA, independente da presença de HVE, porém quando associada a HVE ocorre com maior frequência (SUN et al., 2019). O prolongamento do intervalo QT está associado a condições como parada cardíaca decorrente da taquicardia ventricular polimórfica com *torsade de pointes* (ver TRINKLEY et al., 2013), sendo assim fator preditor de morte súbita (BEINART et al., 2014).

A frequência cardíaca (FC) também pode ser avaliada no ECG, utilizando o inverso do intervalo RR, bem como o intervalo QT corrigido (QTc) pela FC, utilizando mais frequentemente as fórmulas de Bazett (BAZZET, 1997) ou de Fridericia (FRIDERICIA, 1920). Os valores normais em humanos para o intervalo QTc são até o máximo de 450 ms para homens e até 470 ms para mulheres utilizando Bazzett (PASTORE et al., 2016).

A HVE está associada a anormalidades de repolarização ventricular potencialmente arritmogênicas e pode gerar condições para o prolongamento do intervalo QT (OIKARINEN et al., 2001). Haugaa e colaboradores (2014) avaliaram 3364 registros de ECG do sistema *Mayo Clinic's QT alert* e observaram que o prolongamento do intervalo QTc em 181 registros e que este prolongamento era um preditor da mortalidade em pacientes com HVE. Kunisek e colaboradores (2015) também investigaram a correlação entre o intervalo QT e os tipos de HVE (concêntrica e excêntrica) em pacientes

hipertensos e observaram aumento de QTc e dispersão de QT em pacientes com HVE, independentemente do tipo de HVE.

O ecocardiograma possui grande utilidade na detecção das alterações da massa cardíaca, permite a avaliação das funções sistólica e diastólica, das lesões valvares ou coronariopatias associadas (ver PÓVOA e SOUZA, 2008). Nos pacientes portadores de DCV, como a HA, o ecocardiograma 2D, com modo M são os mais utilizados, uma vez que permitem calcular a MVE (THOMAS et al., 2015). Segundo a recomendação da American Society of Echocardiography e da European Association of Echocardiography, para fins de comparação entre indivíduos, as medições da câmara devem ser corrigidas pela área de superfície corporal, sendo os valores expressos como IMVE. Consideram-se IMVE anormais os valores iguais ou superiores a 89 g/m² para mulheres e 103 g/m² para homens, parâmetro este utilizado como padrão ouro para a comparação entre indivíduos (LANG et al., 2015).

Uma das importantes características patológicas do coração dos pacientes com HA é a mudança na quantidade e qualidade da matriz extracelular cardíaca (ver ITO, 2008). A matriz extracelular cardíaca é primordial para a manutenção da integridade estrutural do coração e é composta por elementos estruturais, como o colágeno, e outras proteínas, como a fibronectina, proteoglicanos e proteínas matricelulares. Um componente importante desta matriz extracelular é a família de enzimas, as metaloproteinases (MMPs). As MMPs são uma família de mais de 25 espécies de proteases dependentes de zinco e cálcio, que são essenciais para o remodelamento normal do tecido e estão envolvidas em diversas patologias, como o câncer, doenças inflamatórias e cardiovasculares. MMPs específicas expressam-se em células cardíacas como os miócitos, fibroblastos, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos. Essas enzimas são sintetizadas como zimógenos inativos e são secretadas dentro da matriz extracelular como pró-enzimas, as pro-MMPs, que permanecem adormecidas até que o domínio pro-peptídico seja dividido. É possível que muitas MMPs, incluindo gelatinases (MMP-2 e MMP-9), estejam associadas às alterações cardíacas causadas por diferentes agressões (ver SPINALE, 2007). A MMP-2 é conhecida como gelatinase A e a MMP-9 como gelatinase B, sendo que a MMP-2 é de expressão constitutiva, pouco responsiva à maioria de estímulos e a MMP-9 é induzível, sendo considerada um marcador da inflamação sistêmica em animais (ver OPDENAKKER; VAN DEN STEEN; VAN DAMME, 2001).

Fontana e colaboradores (2011) avaliaram a expressão de MMP-2, MMP-8 e MMP-9 no plasma de 38 pacientes hipertensos não tratados e de 33 pacientes normotensos, e observaram aumento da expressão da MMP-9 nos indivíduos hipertensos, porém MMP-2 e MMP-8 permaneceram inalterados nesses pacientes. Sendo assim, a detecção e a quantificação da atividade enzimática das MMPs são fundamentais para compreensão da participação dessas endopeptidases no aspecto fisiológico, na patologia da hipertrofia desenvolvida na HA e na associação do exercício físico ao uso de medicamentos anti-hipertensivos.

2.2 Ratos espontaneamente hipertensos e doenças cardiovasculares

Modelos experimentais são amplamente utilizados em estudos para o conhecimento da fisiopatologia, desenvolvimento e terapêutica da HA e de suas consequências. Um dos modelos experimentais mais utilizados para o estudo *in vivo* de DCV são os SHR, tendo muitas vezes o rato Wistar Kyoto normotenso como controle. É um modelo de hipertensão crônica apresentando evolução e sintomas previsíveis e controláveis (ver YAMORI; OKAMOTO, 1973), com grande semelhança à HA primária em humanos (ver LERMAN et al., 2005).

Os SHR são pré-hipertensos durante as primeiras 6 a 8 semanas de vida, com PA sistólica (PAS) entre 100 a 120 mmHg (YAMORI, 1971), e em seguida, a HA se desenvolve ao longo das 12 a 14 semanas seguintes (ver YAMORI; OKAMOTO, 1973; OKAMOTO; AOKI, 1963). A semelhança entre a HA humana e a observada no SHR, inclui a predisposição genética, aumento da resistência periférica total sem expansão de volume e igual resposta aos tratamentos com fármacos (ver LEONG; NG; JAARIN, 2015; ver TRIPPODO; FROHLICH, 1981). Por apresentar curto período de vida, ser de pequeno porte, ter relativamente baixo custo e ser de fácil manutenção em biotérios, os SHR são utilizados para estudo da história natural, determinantes genéticos, alterações fisiopatológicas (ver FAZAN JÚNIOR; SILVA; SALGADO, 2001) e para avaliação da eficácia terapêutica da HA (ver LEONG; NG; JAARIN, 2015).

Em relação a HVE associada a HA, os SHR apresentam alterações na morfologia do miocárdio como hipertrofia cardiomiocítica, miocitólise focal e fibrose ventricular (BING et al., 1995). Apresentam ainda alteração nos potenciais de ação dos miócitos ventriculares, apoptose (ver DOGGRELL; BROWN, 1998) e aumento da contratilidade

frente à estimulação adrenérgica aumentada, característica do aumento da atividade simpática nesse modelo (COOTE e SATO, 1997).

SHR apresentam intervalos QT e QTc aumentados comparados aos animais normotensos, como descrito por Klimas e colaboradores (2012). Fato também encontrado por Hazari e colaboradores (2009), utilizando a técnica de telemetria e obtenção do sinal em animais conscientes, em que foi observado valores basais aumentados desses intervalos do ECG dos animais SHR em comparação aos ratos Wistar Kyoto.

Em relação a alterações dos níveis de MMPs, Fontana e colaboradores (2011) observaram que SHRs apresentam alterações similares as encontradas em indivíduos hipertensos, como aumento de MMP-9 e expressão de MMP-2 e MMP-8 próximos aos de animais normotensos, quando dosados no plasma. Antonio e colaboradores (2014), ao avaliarem MMP-2 em aorta de SHRs, observaram aumento da expressão e da atividade dessa metaloproteinase comparado aos animais normotensos.

A relação da atividade de MMPs ao desenvolvimento da IC foi demonstrada por Peterson e colaboradores (2001) que avaliou se a inibição da MMP influenciaria o remodelamento do VE. Para isso utilizaram ratos obesos e Wistar com 9 e 13 semanas, tratados com e sem inibidor de MMP, e observaram que a atividade de MMP foi maior em ratos obesos que em Wistar. Também foi observado aumento da atividade de MMP com o aumento da idade e este aumento precedeu o desenvolvimento da IC. A inibição de MMP reduziu a dilatação do VE, sugerindo que a dilatação do VE mediada pela atividade da MMP é um evento importante na transição para a IC.

O papel da MMP-2 no coração de SHR foi estudado por Zeng e colaboradores (2011), que observou aumento da expressão de MMP-2 no VE de SHR comparado aos animais normotensos e que a inibição dessa metaloproteinase preservava parcialmente o desempenho sistólico do VE e restringia a dilatação da câmara do VE.

Do ponto de vista histológico, Iliev e colaboradores (2018), compararam corações de SHR com idades de um e seis meses, e observaram aqueles com um mês de vida apresentavam cardiomiócitos como células eosinofílicas, com estriações cruzadas bem expressas e um ou dois núcleos basofílicos centralmente posicionados, presença de núcleos fibroblásticos e fibrocíticos, e a abundância de fibras de colágeno nas zonas perivasculares a parede do ventrículo esquerdo. Já com seis meses foi observada alteração estrutural, como estreitamento dos lúmens dos capilares, indicativo de hipertrofia cardiomiocítica, aumento do número de cardiomiócitos binucleados, presença de infiltração de neutrófilos e fibras de colágeno mais grossas do que no grupo de animais

jovens. A espessura da parede do VE aumentou mais de 40% no grupo SHR de seis meses comparado ao grupo de um mês de vida. Esse aumento foi ainda maior, 60%, no ventrículo direito.

Assim, as semelhanças entre este modelo experimental de HA e a doença hipertensiva em humanos ressaltam o uso desse modelo para melhor caracterizar as alterações presentes na hipertensão, assim como a investigação de tratamentos que busquem prevenir ou controlar tal enfermidade.

2.3 Fármacos anti-hipertensivos e sua utilização no tratamento da hipertrofia do ventrículo esquerdo

O tratamento medicamentoso ou farmacológico para o controle primário da PA, inclui o uso dos antagonistas β -adrenérgicos, diuréticos tiazídicos, IECA, ARAII ou bloqueadores de canais para cálcio, como primeira escolha, em monoterapia ou em associação quando necessário (MALACHIAS et al., 2016). O objetivo terapêutico primário é a normalização da PA a 140 e 90 mmHg, respectivamente para PAS e PA diastólica (PAD), para pacientes sem outros fatores de risco e a 130 e 80 mmHg, respectivamente para PAS e PAD, na presença de fatores de risco tais como obesidade, sedentarismo, doença CV, metabólica ou renal presente ou prévia, entre outros (MALACHIAS et al., 2016)

Detectar precocemente a doença, determinar o tratamento correto a ser realizado e obter o controle da PA são fatores primordiais para se reduzir os eventos cardiovasculares (CHOBANIAN et al., 2003). O controle da PA é a estratégia mais importante para a regressão da HVE em pacientes com hipertensão associado a desfechos favoráveis (ver OKTAY et al., 2016). A influência da redução da PA na regressão da HVE foi demonstrada por Simpson e colaboradores (2010) quando a redução de 9 mmHg na PAS promoveu a regressão da MVE. Além disso, estudo de metanálise realizada por Zhang e colaboradores (2013) mostrou a redução da PAD como um importante efeito para a regressão da HVE de indivíduos hipertensos, especialmente acima de 60 anos.

O tratamento da HVE patológica tem como foco as DCV associadas ao seu aparecimento, como a HA e a doença valvular, e envolve um amplo espectro de agentes farmacológicos eficazes na redução da hipertrofia (ver SCHIATTARELLA; HILL, 2015). Embora todos medicamentos anti-hipertensivos promovam a regressão da HVE, os fármacos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) são as mais

eficazes na regressão da HVE (ver MA et al., 2010).

O SRAA é constituído de cascata hormonal complexa composta por múltiplas enzimas e peptídeos efetores (ver FYHRQUIST; SAIJONMAA, 2008; ver TAKIMOTO-OHNISHI; MURAKAMI, 2019). O eixo clássico do SRAA, tem como principais componentes a enzima conversora de angiotensina (ECA), a angiotensina (Ang) II e receptor AT1 e o eixo contra regulatório, a ECA2, a Ang (1-7) e o receptor *Mas* (ver SANTOS et al., 2018), estando presente em na circulação sanguínea e em tecidos, como o tecido cardíaco.

A renina é liberada pelas células justaglomerulares em resposta a hipotensão arterial renal, diminuição da carga de sódio no túbulo distal, que é detectado pela mácula densa e a ativação do sistema nervoso simpático em resposta à diminuição da pressão arterial (LYONS; CHRUCHHILL, 1975; UEDA, 1976; PETI-PETERDI; HARRIS, 2010). Na circulação, ela catalisa a conversão do angiotensinogênio (liberado pelo fígado) em Ang I que, ao entrar em contato com a enzima conversora da angiotensina situada na superfície do endotélio vascular, é convertida no peptídeo efector Ang II. A Ang II é um potente vasoconstritor, age em receptores AT1 e AT2. Sua ligação ao receptor AT1 promove contração da musculatura lisa vascular, estimula a liberação de aldosterona, prostaciclina e catecolaminas, aumenta a reabsorção de sódio no túbulo proximal e estimula a secreção de hormônio antidiurético. A aldosterona causa retenção de sódio e água, agindo nos túbulos contorcidos distais e nos ductos coletores corticais dos rins (ver revisão de RIET et al., 2015). Assim, o SRAA contribui para o controle da PA. (RAMOS, 2012). Apesar da sua importância na homeostase cardiovascular, quando hiperativado causa efeitos deletérios, incluindo hipertensão, fibrose cardíaca e vascular, hipertrofia cardíaca, disfunção endotelial e constrição das artérias renais (OIGMAN; FRITSCH, 1998; RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

Por sua vez, a Ang (1-7) é considerada um importante peptídeo do SRAA, pois a maioria de suas ações apresenta efeitos cardioprotetores em relação aos provocados pela Ang II, como efeitos anti-hipertroóficos e antifibróticos, melhora da função endotelial, liberação de óxido nítrico e dilatação em vários leitos vasculares, previne taquicardia atrial e melhora a função autonômica. Esse peptídeo é gerado pela clivagem de Ang I por endopeptidases ou Ang II por carboxipeptidases (ver SANTOS et al., 2018).

Além da formação de Ang (1-7), a hidrólise de Ang II pode formar os peptídeos Ang III, Ang IV e Ang A. Estes parecem ter efeito semelhante a Ang II, como aumento da PA e vasoconstrição renal (ver ZHUO et al., 2013). A partir da Ang (1-7) pode ocorrer

a formação a alamandina. Este peptídeo possui uma alanina que substitui a asparagina na posição 1 da Ang (1-7). Assim como a Ang (1-7), a alamandina exerce efeitos protetores no sistema cardiovascular ao interagir com o receptor D (ver SANTOS et al., 2019; VILLELA; PASSOS-SILVA; SANTOS, 2014).

Todos componentes do SRAA, assim como os receptores de Ang II já foram identificados no tecido cardíaco, sendo este conhecido como SRAA tecidual (DOSTAL; BAKER, 1999). Possui função local, podendo ocorrer independente do efeito sistêmico da renina produzida nos rins, e sua importância no desenvolvimento da HVE ainda não é claro, porém alguns estudos relatam que o sistema tecidual é o principal responsável pelo remodelamento cardíaco (CAREY; SIRAGY, 2003).

As classes farmacológicas que atuam interferindo no SRAA envolvido na fisiopatologia da HA, são os IECA, os ARAII e os inibidores de renina (ver MA et al., 2010). Um dos fármacos da classe IECA, que inibe a conversão de Ang I em Ang II, utilizados clinicamente é o captopril (SANTELLO; MION JÚNIOR, 1998; CARTER et al., 2005). A diminuição da produção Ang II melhora a natriurese, reduz a pressão sanguínea e evita a remodelação do músculo liso e dos miócitos cardíacos. A pressão arterial e venosa reduzida reduz a pré-carga e a pós-carga. Além disso, a hipótese é que os inibidores da ECA interferem na degradação da bradicinina, que é um peptídeo que causa vasodilatação (HERMAN; BASHIR, 2019). O captopril está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2018). Os IECA são normalmente indicados para pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio e IC, sendo que a dose mínima e máxima diária recomendada para o captopril são respectivamente de 25 mg e 150 mg. São fármacos de escolha em pacientes hipertensos com insuficiência renal crônica e aguda, pois possuem propriedades antiproteinúricas e renoprotetoras (ver ALMEIDA et al., 2002; ver PRAGA; MORALES, 2002). É utilizado sob a forma farmacêutica de comprimido na dose de 25 mg e 50mg, utilizados de 2 a 3 vezes ao dia (SBC, 2010), dependendo do objetivo terapêutico.

Em pacientes hipertensos, Teniente-Valente e colaboradores (2008) avaliaram a HVE em 98 indivíduos tratados com captopril 50 a 200 mg/dia associado a clortalidona durante 12 meses e observaram que o tratamento reduziu o IMVE e os índices de função diastólica - tempo de relaxamento isovolumétrico, onda E (associada à fase rápida de enchimento do ventrículo esquerdo) e onda A (associada à contração atrial).

Os IECA são bem tolerados pela maioria dos pacientes hipertensos e a tosse seca é seu principal efeito adverso, acometendo 5 a 20% dos pacientes (MALACHIAS et al., 2016). A taquicardia reflexa é um efeito adverso que pode ocorrer após utilização de alguns anti-hipertensivos, devido à redução rápida da PA, o que não ocorre no caso do captopril, revelando ser uma boa vantagem para o seu uso (AKHRAS; JACKSON, 1991).

Para a classe ARAlI, a losartana é um dos exemplares mais amplamente utilizados desde sua introdução para uso clínico em 1995 (TRIGGLE, 1995). Seu mecanismo de ação consiste na ligação competitiva e seletiva ao receptor AT1, resultando em uma elevação compensatória dos níveis de renina e Ang I. Liga-se com alta afinidade ao receptor AT1 bloqueando assim os efeitos fisiológicos induzidos principalmente pela Ang II (MULLA; SIDDIQUI, 2019). Um metabólito ativo, o E3174, contribui substancialmente para seu efeito anti-hipertensivo, que persiste ao longo de 24 h após administração oral, permitindo sua administração uma vez ao dia (AL-MAJED et al., 2015). A losartana também está presente na RENAME, sendo disponibilizado pelo SUS (BRASIL, 2018). É indicada no tratamento da HA especialmente em populações de alto risco cardiovascular ou que apresentam comorbidades, como IC congestiva e diabetes (SBC, 2010). É comercializado na forma de comprimido revestido, nas doses de 12,5 mg, indicada para pacientes que apresentam IC, para indivíduos hipertensos a dose usual para o início e para a manutenção do tratamento é de 50 mg, podendo aumentar até 100 mg (SBC, 2010). É bem tolerado, tendo como vantagem não apresentar tosse como a observada para IECA, por não afetar a resposta à bradicinina (MULLA; SIDDIQUI, 2019). Além disso, não há relatos de efeitos adversos relacionados aos seus metabólitos ou alterações em exames laboratoriais; há preservação da função renal em pacientes com ou sem IC (AL-MAJED et al., 2015). Assim, é a primeira escolha para o tratamento de pacientes hipertensos com doença renal crônica e aguda. Seu efeito benéfico na doença renal se deve a propriedade antiproteinúrica, a vasodilatação renal, aumento do fluxo sanguíneo renal, levando à melhora da isquemia renal e da hipóxia. Também são eficazes na redução da excreção urinária de albumina (ver KOBORI et al., 2013; ver PRAGA; MORALES, 2002). Em relação à HVE, Moroni e colaboradores (2017) avaliaram o uso de losartana (100mg/dia) sobre a HVE em pacientes com HA primária e observaram redução da HVE e melhora da função diastólica do VE, contribuindo para um melhor prognóstico.

Estudos experimentais avaliando os efeitos de IECA demonstraram melhora da função ventricular esquerda, associada à redução da hipertrofia cardíaca, isquemia,

necrose e vasculite. Esses efeitos foram observados em ratos ZSF₁ idosos e obesos, sugerindo que o tratamento com captopril é benéfico em casos de IC com fração de ejeção preservada, mesmo quando associada a comorbidades como obesidade, diabetes e dislipidemias (SALAH, et al., 2018). Simko e colaboradores (2010) demonstraram que o tratamento com captopril (100mg/kg/dia) por seis semanas foi capaz de proteger o coração contra o remodelamento causado pelo N-nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME) em ratos Wistar. Em SHR, o captopril é capaz de atenuar a HVE em animais com IC (BROOKS et al., 1997). Adicionalmente, em SHR foi observada a redução dos intervalos QT e QTc, além da redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo, após dois meses de utilização do IECA trandolapril (BAILLARD et al., 2000), constatando então seu efeito protetor de órgãos-alvo.

Experimentalmente, também já foi demonstrado que a losartana é capaz de reduzir a HVE em SHR. Mizuno e colaboradores (1992) observaram que o tratamento por duas semanas com losartana (10 mg/kg/dia) reduziu a HVE em SHR. Cerbai e colaboradores (2000) observaram redução da HVE associada alterações eletrofisiológicas, como diminuição da capacitância da membrana e diminuição da duração do potencial de ação, em SHRs tratados com losartana (10 mg/kg/dia) por oito semanas. Já Koprdoová, Cebová e Kristek avaliaram o tratamento com losartana (20 mg/kg/dia) por cinco semanas e observaram que o tratamento foi capaz de reduzir o peso do coração, a razão peso coração pelo peso corporal e afetou a geometria e a estrutura da artéria coronária em SHR.

2.4 Benefícios do exercício físico na hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo

Para o tratamento não-medicamentoso da HA as recomendações são a adoção de dieta rica em fibras, com baixos níveis de açúcares, gorduras e sal, redução do consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos, principalmente aeróbico de intensidade leve a moderada, e controle do estresse (MALACHIAS et al., 2016; CHOBANIAN et al., 2003). Profissionais de saúde orientam os pacientes hipertensos em relação à importância da melhoria da qualidade de vida, indicando a prática de esportes acompanhada de dieta saudável como forma de controle dos níveis pressóricos (PAULUCCI et al., 2014).

O exercício físico regular contribui para o tratamento de várias doenças crônicas (ver WARBURTON; NICOL; BREDIN, 2006), como a prevenção primária e secundária

das doenças pulmonares e cardiovasculares (doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, claudicação intermitente); distúrbios metabólicos (diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina); doenças musculares, ósseas e articulares (artrite reumatoide, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, osteoporose); câncer; e depressão (PEDERSEN; SALTIN, 2006; ver WARBURTON; NICOL; BREDIN, 2006). O exercício de intensidade e duração leve a moderada reduz a PA (ver GHADIEH; SAAB, 2015) e contribui para a regressão da MVE na HA (TELEB et al., 2018).

Embora o exercício físico intenso praticado por atletas possa estar associados ao desenvolvimento de HVE (ver AUGUSTINE; HOWARD, 2018), esta é geralmente não patológica e não apresenta a fibrose observada na HA (ver HEGDE; SOLOMON, 2015), enquanto o remodelamento cardíaco na HA é patológico.

O exercício físico como parte do tratamento da HA é preconizado pelas Diretrizes do *American College of Sports Medicine - ACSM* (2014, cap. 10:276), de forma que seja realizado “exercício aeróbico preferencialmente todos os dias da semana, de intensidade moderada, de 30 a 60 min por dia” (PESCATELLO et al., 2014). A 7ª Diretrizes Brasileira de Hipertensão recomenda fazer, no mínimo, 30 min por dia de atividade física moderada, de forma contínua (1 x 30 min) ou acumulada (2 x 15 min ou 3 x 10 min) em 5 a 7 dias da semana (MALACHIAS et al., 2016). Já para prevenção de DCV, a I Diretriz Brasileira de Prevenção de Doença Cardiovascular recomenda a prática regular de atividade física aeróbia por pelo menos 30 min por dia, 3 vezes por semana (SIMÃO et al., 2013).

O exercício físico também se mostra eficaz na redução dos níveis pressóricos dos SHR, como encontrado no estudo de Rossoni e colaboradores (2011) que concluiu que a sessão de exercício de intensidade leve a moderada proporciona benefícios em qualquer idade, com melhoria das funções cardíacas, incluindo reversão da HVE e da taquicardia.

A associação entre exercício físico e a terapia anti-hipertensiva com medicamentos já foi estudada em relação a PA. Martins-Meneses e colaboradores (2015) realizaram estudo com 44 mulheres que utilizam medicamentos anti-hipertensivos e observaram que a prática de Mat Pilates, por 60 min, durante 16 semanas, foi capaz de reduzir significativamente a PA clínica e ambulatorial, comparado apenas ao uso de medicamento anti-hipertensivo. Dentre os medicamentos utilizados pelas participantes, foi constatado que destas 82 % utilizavam ARAII.

Experimentalmente, alguns poucos estudos avaliaram a associação do exercício físico com o tratamento anti-hipertensivo com IECA ou ARAII. Enyinnia e colaboradores (2016) avaliaram o uso de captopril durante 16 semanas associado à sessões de exercício

(21 m/min, 60 min/dia e 3 dias/semana) no modelo SHR e observaram que o grupo treinado e tratado com captopril 50 mg/kg apresentou PA média (PAM) de 130 ± 3 mmHg, valor bem menor se comparado ao grupo treinado, que apresentou PAM igual a 151 ± 7 mmHg, e ao grupo sedentário, com PAM de 190 ± 11 mmHg (mensuradas por pletismografia de cauda), demonstrando os benefícios desta associação no controle dos níveis pressóricos. Azevedo e colaboradores (2003) investigaram a associação entre o tratamento com losartana (10 mg/kg) e a prática de exercício físico em esteira motorizada, cinco dias por semana, 60 min por dia, por 18 semanas, em SHR. Foi observado que a losartana reduziu a PA média, HVE e aumentou sensibilidade barorreflexa em comparação aos animais tratados com placebo. Já a associação entre o tratamento farmacológico e exercício físico, não promoveu efeito adicional na redução da PA, na sensibilidade barorreflexa e na hipertrofia cardíaca. Maida e colaboradores (2016) investigaram os efeitos autonômicos cardiovasculares da associação entre exercício físico e o tratamento com enalapril (10 mg/kg) ou losartana (5 mg/kg) em SHR. Para isso os animais foram submetidos a sessão de treino de natação, por 10 semanas e tratados com enalapril ou losartana uma vez ao dia. Foi observado que ambos fármacos promoveram melhoria da função autonômica, caracterizada pela redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal cardíaco, porém apenas a associação do exercício físico com o enalapril potencializou esses efeitos.

Neste contexto, o presente trabalho teve como principal hipótese verificar se a associação entre o exercício físico regular realizado por SHR tratados com captopril ou losartana, pode contribuir para a redução da PA, normalização dos parâmetros do ECG e regressão da HVE, e se a prática de exercício físico permite a redução da dose dos fármacos mantendo os mesmos benefícios. Considerando ainda os poucos estudos clínicos que avaliaram a associação dos tratamentos medicamentoso e não-medicamentoso sobre o desenvolvimento e regressão da HVE, no presente trabalho foi realizado adicionalmente um estudo de metanálise sobre o tema, afim de contribuir para o conhecimento acerca da adoção da associação do exercício físico regular e fármacos anti-hipertensivos na terapêutica da HA.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar experimentalmente os efeitos do exercício físico associado aos fármacos captopril ou losartana sobre parâmetros cardiovasculares de SHR e avaliar em estudo de metanálise os efeitos do exercício físico associado ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo sobre a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

CAPÍTULO II: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO AOS MEDICAMENTOS CAPTOPRIL E LOSARTANA SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.1.** Avaliar a influência da prática de exercício físico associado ao tratamento com captopril ou losartana sobre a PA e sobre os parâmetros do ECG em SHR;
- 1.2.** Avaliar a influência da prática de exercício físico associado ao tratamento com captopril ou losartana sobre atividade da MMP-2 no coração de SHR;
- 1.3.** Avaliar a influência da prática de exercício físico associado ao tratamento com captopril ou losartana sobre a fibrose e infiltrado inflamatório no tecido cardíaco de SHR.

2. METODOLOGIA

2.1. Materiais

Captopril (Galena Química e Farmacêutica LTDA); Losartana (Sigma-Aldrich); o anestésico utilizado foi a associação de Cetamina (100 mg/kg; Syntec) e Xilazina (14 mg/kg, Agener União); para preparar solução salina 0,9% foram utilizados o cloreto de sódio (NaCl, Synth) e água MiliQ (Millipore, 0,22 µm); Heparina 5000 U.I/ml (Hipolabor); Polietileno (PE) 10 e 50 (Clay Adams) foram utilizados para confeccionar o catéter.

Para a zimografia foram utilizados tampão RIPA [150 mM NaCl, 1.0% IGEPAL® CA-630, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS e 50 mM Tris (pH 8.0)]; tampão de amostra para SDS-PAGE [Tris-HCl 0,125 M pH 6,8, SDS 4% (w/v), glicerol 20% (v/v), β-mercaptoetanol 0,1 M e azul de bromofenol 0,02% (w/v)]; marcador padrão de massa molecular (BLUeye Prestained Protein Ladder – Genedirex).

Para a histologia foram utilizados metanol (Synth), dimetilsulfóxido (DMSO) (Synth), corante Hematoxilina-Eosina (HE) (EasyPath) e corante Tricômico de Masso (EasyPath).

2.2. Equipamentos

Para realização do protocolo de exercício físico, foi utilizada uma esteira elétrica adaptada (figura 2.1), cedida pela professora Lenice Kappes Becker Oliveira (CEDUFOP, UFOP). O sistema de aquisição de dados consistiu de sistema condicionador de sinais em tempo real a uma frequência de 1200 Hz, processados por uma placa conversora analógico-digital

(DaqBoard/2001, EUA); pletismógrafo com manguito acoplado a uma bomba insufladora de ar (Eletro-esfignomanômetro, Narco Bio-Systems). A análise histológica de coração foi realizada com o auxílio do *software Leica Application Suite*.

Para a zimografia foi utilizado aparato para o *western blotting*. A quantificação das bandas foi realizada com auxílio do software Quantity One (BioRad) utilizando uma estação de captura de imagem (*Carestream 4000 MM Pro Image Station*) e do *software ImageJ* versão 1.32j.



Figura 2.1: Esteira elétrica adaptada com seis baias para treinamento de exercício físico de pequenos animais.

2.3. Animais

Foram utilizados SHR machos com 16 semanas de vida (260 a 320g), fornecidos pelo Centro de Ciência Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (CCA/UFOP), protocolo CEUA/UFOP Nº 2015/05. Os animais foram mantidos por 3 a 5 dias antes e durante todo o protocolo experimental na sala de manutenção de roedores do Laboratório de Farmacologia Experimental em raques ventiladas, contendo no máximo seis animais por isolador, com controle de luz 12/12 h claro/escuro, água e ração *ad libitum*.

2.4. Protocolos experimentais

Inicialmente foi realizada a medida indireta da PAS de todos os animais utilizando o método de pletismografia da cauda. Antes de iniciar o procedimento, os animais passaram por um período de adaptação ao ambiente. Cada rato foi colocado em um contentor de acrílico e sua cauda foi diretamente exposta à luz com intuito de promover dilatação da artéria caudal. Em seguida, a PAS foi mensurada com uso de um manguito em torno da cauda que infla e desinfla automaticamente (IBRAHIM; BERK; HUGHES, 2006) a uma pressão máxima estipulada de 240 mmHg em intervalos fixos de aproximadamente 60 segundos. Próximo ao manguito foi

acoplado um transdutor de pulso (sensor) que captava os sinais a serem enviados e registrados com o auxílio do *software WinDaq Waveform (DATAQ Instruments, EUA)*.

Os animais foram tratados com captopril (12,5, 25 e 50 mg/kg) ou losartana (2,5, 5 e 10 mg/kg) dissolvidos em água destilada, a uma concentração de 15 mg/ml e 3 mg/ml, respectivamente, por via oral (gavagem), uma vez ao dia, sempre no mesmo horário, durante oito semanas. Os animais treinados recebiam o tratamento cinco minutos antes da sessão de treino, durante os cinco dias da semana em que ocorria a sessão de treino, e nos outros dois dias recebia juntamente com os sedentários. O grupo denominado treinado foi submetido ao exercício físico em esteira motorizada, cinco dias por semana, durante oito semanas. A duração e a velocidade de corrida da esteira foram aumentadas progressivamente, a fim de adaptá-los, de tal forma que até o 12º dia do experimento, os animais estavam aptos a realizar o exercício por 60 min a 18 m/min (CARNEIRO-JÚNIOR et al., 2010, 2013). Este aumento progressivo ao longo do protocolo para os grupos de SHR treinados se deu da seguinte forma: na primeira semana a sessão de treino tinha duração de 15 min por dia, em uma velocidade mínima de 12 m/min; na segunda semana a sessão de treino foi de 30 min por dia, durante três dias, a uma velocidade de 15 m/min e nos dois últimos dias desta semana, sessão de treino com duração de 45 min por dia e mesma velocidade. Estas condições foram mantidas até o fim do protocolo. Os animais SHR dos grupos denominados sedentários também foram submetidos ao exercício físico na esteira dois dias da semana, 10 min por dia, a uma velocidade máxima de 12 m/min (CARNEIRO-JÚNIOR et al., 2010, 2013). Ao término das 8 semanas, após a sessão de treino do último dia, os animais foram anestesiados e submetidos ao procedimento cirúrgico para inserção de cateter na artéria femoral esquerda, utilizado para mensuração direta da PA. Vinte e quatro horas após o tratamento, foi realizado registro do ECG e da PA com o animal acordado, durante 3 min, e do ECG com o animal anestesiado, durante 5 min, este último a fim de se obter um registro livre de ruídos (figuras 2.2 e 2.3).

Os grupos experimentais utilizados apresentaram n = 5 a 6, sendo: 1) sedentário tratado com veículo; 2) treinado tratado com veículo; 3) sedentário tratado com captopril 12,5 mg/kg; 4) treinado tratado com captopril 12,5 mg/kg; 5) sedentário tratado com captopril 25 mg/kg; 6) treinado tratado com captopril 25 mg/kg; 7) sedentário tratado com captopril 50 mg/kg; 8) treinado tratado com captopril 50 mg/kg. 9) sedentário tratado com losartana 2,5 mg/kg; 10) treinado tratado com losartana 2,5 mg/kg; 11) sedentário tratado com losartana 5 mg/kg; 12) treinado tratado com losartana 5 mg/kg; 13) sedentário tratado com losartana 10 mg/kg; 14) treinado tratado com losartana 10 mg/kg.

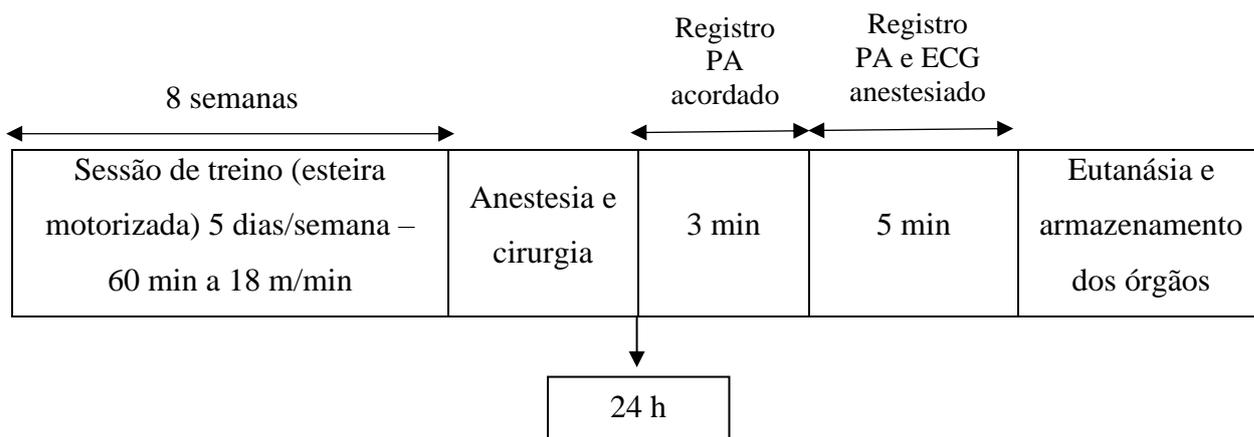


Figura 2.2: Esquema do protocolo experimental para animais treinados.

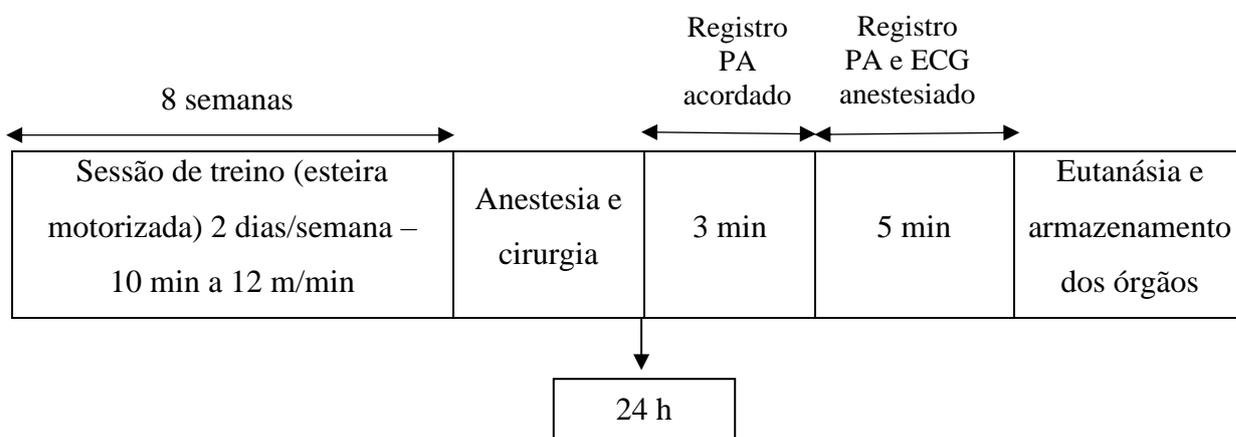


Figura 2.3: Esquema do protocolo experimental para animais sedentários.

2.5. Procedimentos cirúrgicos e obtenção de sinais cardiovasculares

Para a obtenção dos sinais de PA e ECG, os animais foram anestesiados com cetamina (100 mg/kg) e xilazina (14 mg/kg), por via intraperitoneal. Após a anestesia ter alcançado a profundidade necessária, foi realizada uma pequena incisão para exposição do feixe femoral da região inguinal esquerda. Para obtenção dos sinais da PA, foi inserido um cateter de polietileno na artéria femoral. Os cateteres foram constituídos de 5,0 cm de tubo de PE10 e 15,0 cm de PE50, preenchidos com solução salina heparinizada 0,01% e ocluídos por agulhas 25x7 cortadas. Após a inserção do cateter, a extremidade PE10 se encontrava localizada na aorta abdominal, abaixo das artérias renais. Para realização do registro da PA, a extremidade PE50 foi acoplada a um transdutor de pressão TruWave® (Edwards Lifescience, Canadá) para aquisição dos sinais de PA.

Para possibilitar a medição da diferença de potencial relativa à derivação DII do ECG, agulhas hipodérmicas de aço inoxidável foram inseridas no tecido subcutâneo dos animais anestesiados.

Os sensores de ECG e transdutor de PA foram acoplados a um sistema condicionador que fornece sinais em tempo real a uma frequência de 1200 Hz, processados por uma placa conversora analógico-digital (DaqBoard/2001, EUA).

2.6. Análise dos parâmetros cardiovasculares

Os registros digitais dos experimentos foram convertidos pelo software *Matlab 7.0* (*MathWorks, EUA*) e analisados inicialmente por inspeção visual com o auxílio do *software WinDaq Waveform (DATAQ Instruments, EUA)*. Foram separados 3 segmentos de 2 segundos cada para cada animal, selecionados em instantes específicos. Os seguintes parâmetros cardiovasculares foram extraídos: PAS e PAD, FC e intervalos RR, PR, QRS e QT (figura 4) do ECG e intervalo QT corrigido pelo índice de Fridericia (1920): $QTc = QT/(RR)^{1/3}$.

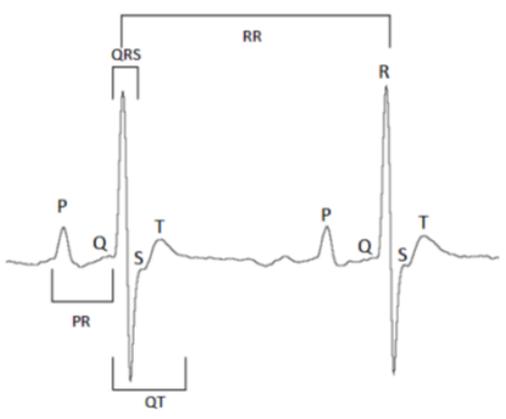


Figura 2.4: Traçado representativo do ECG (DII) de um rato SHR adulto e seus intervalos mensurados.

2.7. Determinação da massa do coração e dos ventrículos

Para avaliar a massa do coração e dos ventrículos dos SHR, após o último registro do ECG foi realizada a eutanásia por decapitação. O coração foi removido através da toracotomia, lavado em salina para retirada do excesso de sangue e imediatamente pesado em balança de precisão (Shimadzu – modelo AY 220).

Posteriormente, o VE foi separado e também pesado. O peso relativo do coração foi calculado pela razão entre a massa do coração (mg) e a massa corporal (g), e o peso relativo do VE foi calculado pela razão entre a massa do VE (mg) e a massa corporal (g). Apenas o VE foi

armazenado para uso posterior. O VE foi dividido em 2 partes, o ápice foi armazenado em metanol/DMSO para avaliação das alterações histopatológicas e a base foi armazenada em freezer -80°C para uso na dosagem de MMP-2 por zimografia.

2.8. Zimografia genatinolítica

A zimografia foi executada segundo protocolo previamente descrito por Sung e colaboradores (2007), em gel de poliacrilamida *SDS-PAGE* a 8% contendo gelatina do tipo A de pele suína (*Sigma Chem. Co, St. Louis, Mo. EUA*) na concentração de 2 mg/ml e os géis de entrada poliacrilamida 5% (w/v) em placas de 0,75mm. A eletroforese foi realizada com de 30µg de proteína para cada amostra, acrescido de tampão RIPA e tampão de amostra para *SDS-PAGE*. Antes da aplicação no gel as mesmas foram aquecidas por 2 min a 37°C em banho úmido. O volume de 10 µl do marcador padrão de massa molecular (*BLUeye Prestained Protein Ladder – Genedirex*) foi utilizado em todas as corridas de eletroforese.

A corrida da eletroforese foi realizada durante 120 min a 100 V no sistema utilizado para o *Western blotting*. Após a eletroforese os géis foram cuidadosamente lavados 3 vezes em 2,5% Triton X-100 para total remoção do SDS seguido de incubação a 37°C por 18h em tampão contendo 50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.05% NaN₃ (pH 7.5). Os géis foram corados com 0,05% *Coomassie Brilliant blue G-250* por três horas e descorados com solução descorante (4% metanol, 8% ácido acético e água). A atividade da gelatinase foi visualizada por bandas não marcadas em um fundo azul representando áreas de proteólise no substrato de proteína.

2.8.1. Preparo do homogenato do tecido para zimografia gelatinolítica

Parte do VE dos SHR foram pulverizados em nitrogênio líquido (-165 °C) e mantidos em freezer -80°C. Para realização da zimografia, foram pesados e homogeneizados (na proporção de 100mg/400µl) em tampão RIPA, acrescido de coquetel inibidor de protease (1:1000) a 4°C. Após a centrifugação (10 min, 10.000g), o sobrenadante foi coletado e usado imediatamente para a quantificação da concentração de proteínas.

2.8.2. Proteínas totais

A concentração de proteínas totais foi determinada de acordo com o método de BCA (*Bio-Rad Protein Assay Kit*) proposto por Smith e colaboradores (SMITH et al., 1985), também conhecido por método do ácido bicinchoninico (BCA 4,4'-dicarboxi-2,2'- biquinolina). Baseia-

se na reação de cobre (II) com proteínas, em meio alcalino, produzindo cobre (I) e formando um complexo com o BCA, que absorve fortemente na região de 595 nm.

Inicialmente foram realizados quatro pontos para a construção da curva padrão para proteínas totais, pelo seguinte procedimento:

- P1- 25 µl de uma solução estoque de proteínas a 0,2 mg/dl e o volume completado com água destilada para 100 ml. A concentração final obtida deste ponto é de 0,05 mg/ml.
- P2- 7,5 µl de uma solução estoque de proteínas a 2 mg/dl e o volume completado com água destilada para 100 ml. A concentração final obtida deste ponto foi 0,15 mg/ml.
- P3- 15 µl de uma solução estoque de proteínas a 2 mg/dl e o volume completado com água destilada para 100ml. A concentração final obtida deste ponto foi 0,30 mg/ml.
- P4- 25 µl de uma solução estoque de proteínas a 2 mg/dl e o volume completado com água destilada para 100ml. A concentração final obtida deste ponto foi 0,5 mg/ml.

Para a realização da dosagem, foram adicionados 10 µl de amostra ou padrão em *epENDORF* e completados para 100 µl com água Milli-Q. O reagente de BCA foi diluído em água Milli-Q na proporção 1:4. Para o branco foi utilizado 100 µl de água destilada. Foi adicionado 10 µl de amostra e 190 µl do mix do reagente BCA diluído a uma microplaca de 96 poços. O volume foi misturado e incubado a temperatura ambiente, ao abrigo da luz, por 30 min. Em seguida, realizou-se a leitura em espectrofotômetro a 595 nm. Os dados obtidos foram utilizados para construir um gráfico expressando a concentração (eixo Y) versus absorbância do padrão (eixo X). A equação da reta gerada foi utilizada para determinar a concentração de proteínas totais nos homogenatos de tecidos. Todas as concentrações foram obtidas em mg/ml.

2.8.3. Densitometria das bandas

Após descorar os géis, as bandas marcadas foram quantificadas com auxílio do *software Quantity One* (BioRad) utilizando uma estação de captura de imagem (*Carestream 4000 MM Pro Image Station*) e do *software ImageJ* versão 1.32j de domínio público (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) onde a densidade óptica de cada banda foi mensurada. Foi utilizado como parâmetro para análise o volume ajustado das bandas, que significa o volume total, diminuído do *background*.

2.9. Avaliação histopatológica

Para avaliar as alterações histopatológicas, o VE de todos os animais foram coletados e fixados em solução de metanol/DMSO 80:20.

Para a confecção das lâminas, os órgãos foram submetidos à desidratação em banhos de álcool. Em seguida, foram incluídos em parafina, utilizando dois banhos de parafina para penetração da mesma nos vasos e espaços intercelulares. Os blocos de parafina contendo os tecidos impregnados foram submetidos à microtomia e os cortes colocados em banho-maria para que as fitas fossem esticadas e colocadas sobre as lâminas de vidro que foram mantidas em estufa a 60°C para secagem.

As lâminas foram submetidas às colorações HE e Tricrômico de Masson. Os cortes histológicos corados pelo HE foram usados para identificação da presença de inflamação e determinação da hipertrofia cardíaca. Os cortes histológicos corados com Tricrômico de Masson foram utilizados para observação da área de fibrose, determinada pela presença de colágeno (SOARES et al., 2011).

As lâminas foram escaneadas em microscópio digital, a saber scanner de lâminas 3D HISTECH do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Posteriormente foram selecionadas 10 imagens aleatórias de cada lâmina com aumento de 40x utilizando o programa *CaseViewer*.

Para a avaliação de processo inflamatório cardíaco, o número total de células presentes no campo microscópio foi determinado pela contagem automática de núcleos celulares (LEITE et al., 2017), com o auxílio do *software* Leica Qwin V.3.2.1 (Leica *Switzerland*). Foi avaliado também o comprimento dos cardiomiócitos, através de medidas interativas, pelo desenho de uma reta ligando os limites celulares (EVANGELISTA; BRUM; KRIEGER, 2003). Somente fibras com núcleos e limites celulares visíveis foram incluídas, com total de 100 cardiomiócitos analisados para cada animal. Tal análise foi realizada com auxílio *software ImageJ* versão 1.32j.

2.10. Análise estatística

Os dados obtidos de cada animal em cada momento definido para os parâmetros de PA, ECG, histologia e zimografia foram inicialmente organizados em planilha Excel. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do *software GraphPad Prism® 5.0 (GraphPad Software, EUA)*. Os dados foram submetidos à análise de variância *one-way* ANOVA seguida do teste de *Tukey*. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m), sendo utilizado intervalo de confiança (IC) de 95 % e as diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05 ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS

A HA foi confirmada nos SHR pela mensuração da PAS por plestismografia de cauda. Os animais (n= 6 por grupo) apresentaram PAS média de $187,0 \pm 1,32$ mmHg, como demonstrado na figura 2.5. Kristek, Drobna e Cacanyiova (2017) observaram que ratos Wistar apresentavam PAS em torno de 115 mmHg, sendo então confirmada a HA. Após a confirmação da HA, os animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais.

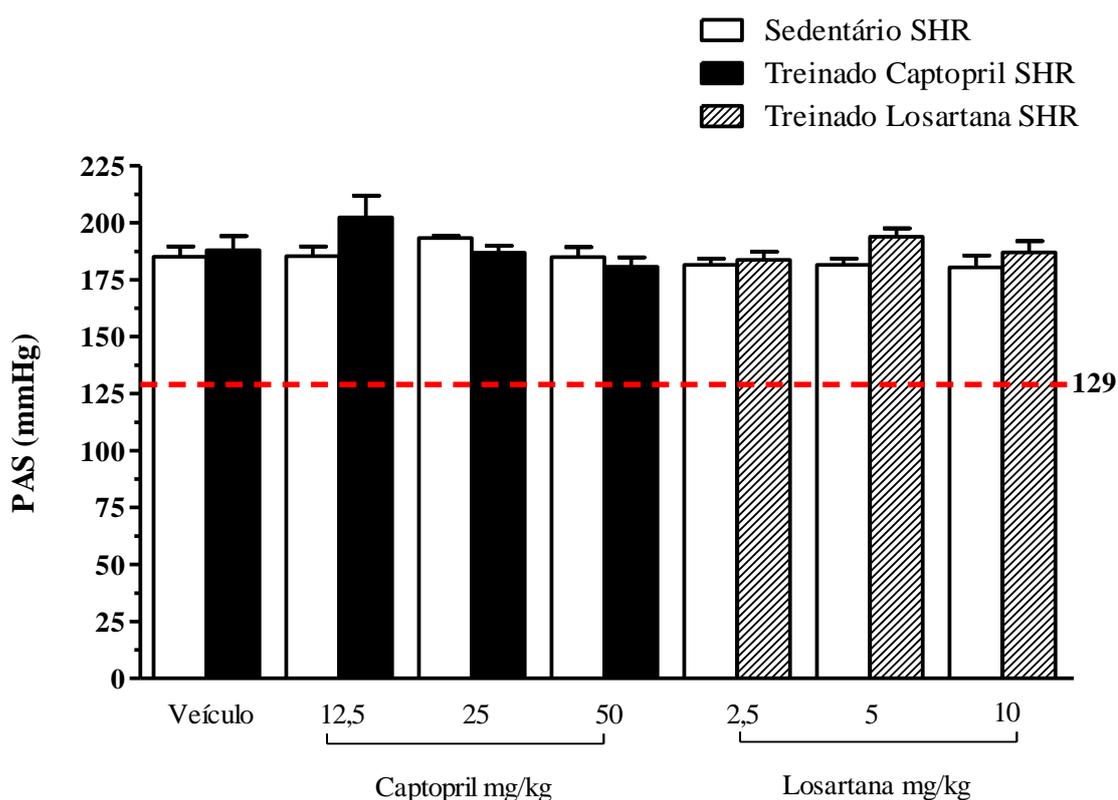


Figura 2.5: Valores absolutos (media \pm e.p.m) da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos por plestismografia de cauda dos animais distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais, antes de iniciar o protocolo experimental.

Os valores dos intervalos PR e QRS estão apresentados nas tabelas 2.1 e 2.2. Estes intervalos não apresentaram diferença estatística independente do tratamento captopril ou losartana quando comparados aos animais tratados com veículo, treinados ou sedentários.

Tabela 2.1: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou captopril em 3 doses.

Grupos		PR (ms)	QRS (ms)
Sedentários	Veículo	49,08 \pm 0,704	24,06 \pm 0,652
	Captopril	12,5 mg/kg	46,85 \pm 1,231
		25 mg/kg	50,36 \pm 1,153
		50 mg/kg	45,61 \pm 1,332
Treinados	Veículo	47,43 \pm 1,241	23,24 \pm 1,080
	Captopril	12,5 mg/kg	50,54 \pm 1,302
		25 mg/kg	51,01 \pm 1,915
		50 mg/kg	45,74 \pm 0,975

n= 5-6 animais por grupo

Tabela 2.2: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos		PR (ms)	QRS (ms)
Sedentários	Veículo	49,08 \pm 0,704	24,06 \pm 0,652
	Losartana	2,5 mg/kg	49,06 \pm 0,100
		5 mg/kg	45,83 \pm 1,037
		10 mg/kg	46,84 \pm 1,101
Treinados	Veículo	47,43 \pm 1,241	23,24 \pm 1,080
	Losartana	2,5 mg/kg	48,91 \pm 1,583
		5 mg/kg	50,21 \pm 1,208
		10 mg/kg	48,80 \pm 1,288

n= 5-6 animais por grupo

Em relação aos intervalos QT e QTc do ECG, o modelo SHR apresenta alteração dos mesmos quando comparados a linhagens de animais não hipertensos (KLIMAS et al., 2015). O tratamento com ambos os fármacos, em algumas doses, foi capaz de reduzir o prolongamento destes intervalos.

O tratamento com captopril nas doses de 12,5 e 25 mg/kg reduziu o intervalo QT em 9,0% e 6,6% comparado ao grupo veículo, ambos sedentários. Já quando associado ao exercício físico, reduziu o intervalo QT na dose de 50 mg/kg em 14,2% comparado ao grupo veículo, ambos treinados (figura 2.6). Para o intervalo QTc (figura 2.6), o captopril promoveu redução em todas as doses, sendo essas reduções de 16,4%, 10,4% e 10,4%, para as doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg quando comparado ao grupo tratado com veículo. O captopril 12,5 e 50 mg/kg em animais treinados reduziu o mesmo intervalo em 11,6% e 15,8% quando comparado ao grupo tratado com veículo. O captopril 25 mg/kg reduziu também o intervalo QT do grupo treinado comparado ao grupo sedentário de mesma dose em 6,7%. A dose de 50 mg/kg, o captopril reduziu os intervalos QT e QTc do grupo treinado comparado ao grupo sedentário de mesma dose, respectivamente em 13,6% e 14,2%.

O exercício físico por si só não reduziu os intervalos QT e QTc, porém quando associado ao captopril nas doses de 25 e 50 mg/kg, foi capaz de reduzir significativamente esses parâmetros do ECG.

O tratamento com losartana (figura 2.7) reduziu o intervalo QT em 9,7% e 8,2% nos grupos sedentários e em 7,8% e 8,9% nos grupos treinados, nas doses de 5 e 10 mg/kg, comparado ao grupo veículo sedentário e treinado, respectivamente. Porém a associação com exercício físico não promoveu melhor resposta para tais parâmetros.

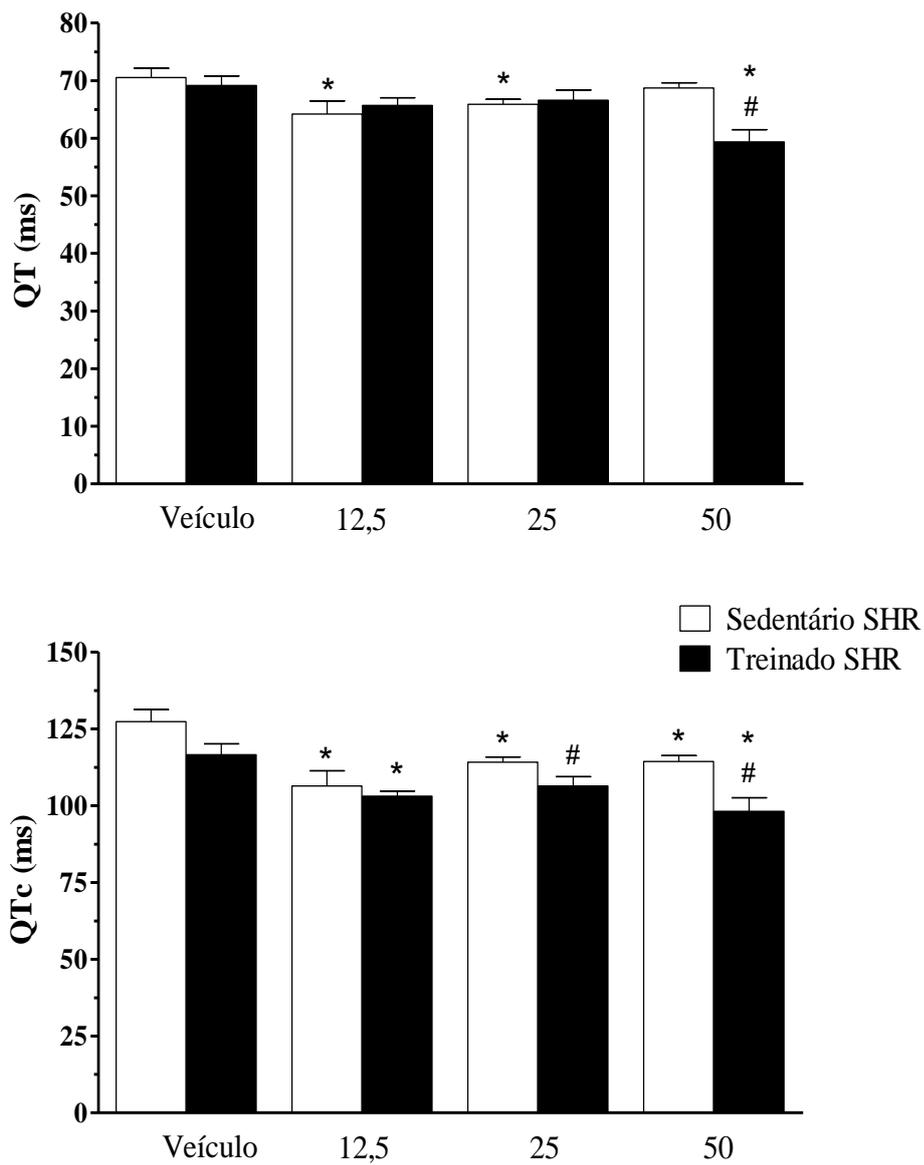


Figura 2.6: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses. * Diferença significativa comparado ao grupo tratado com veículo. # Diferença significativa comparado ao grupo sedentário tratado com a mesma dose do fármaco. $P < 0.05$, one-way ANOVA seguido de teste de Tukey.

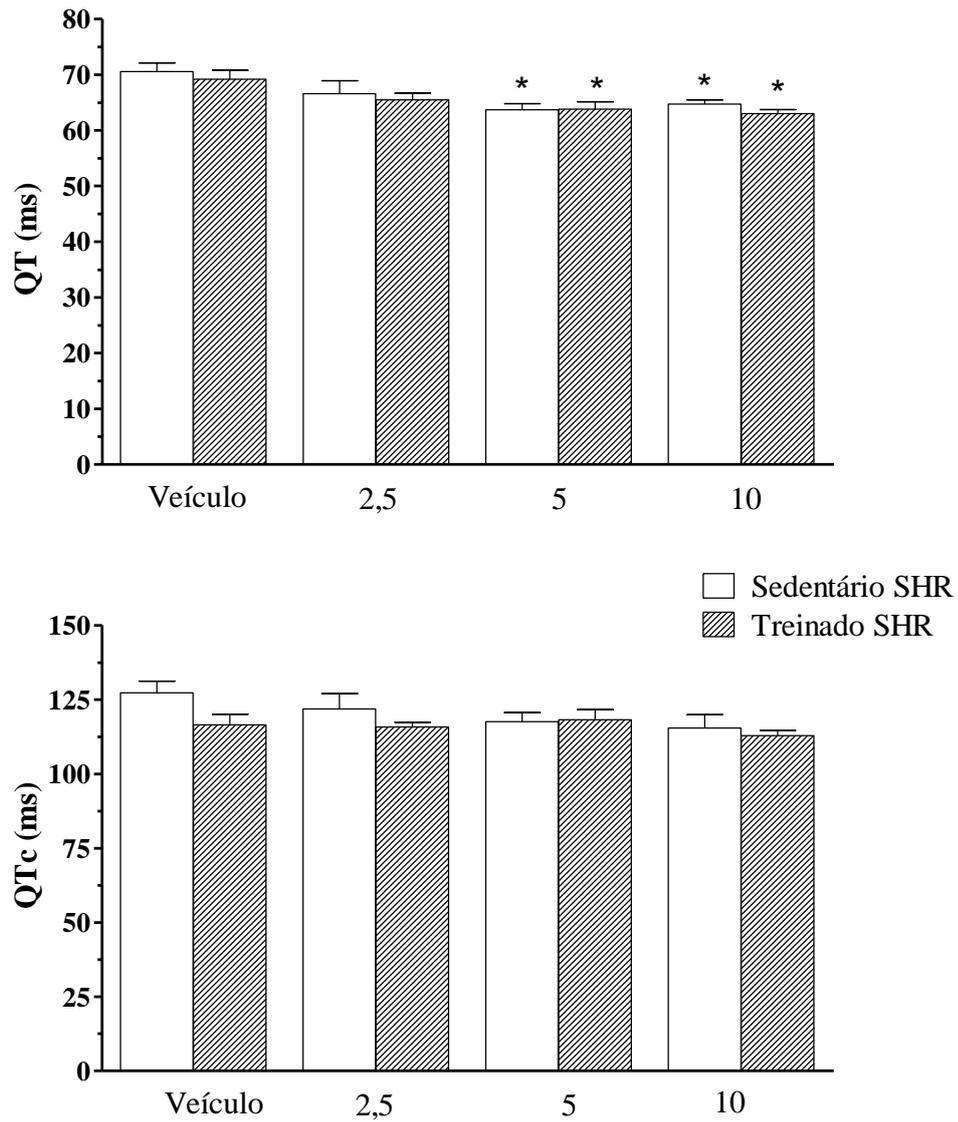


Figura 2.7: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses. * Diferença significativa comparado ao grupo tratado com veículo. $P < 0.05$, *one way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Os valores de PAS, PAD, PAM e FC estão apresentadas nas tabelas 2.3, 2.4, 2.5 e 2.6. No procedimento com os animais em livre movimentação foram mensurados PAS e PAD (tabelas 2.3 e 2.4). Não foi observada redução significativa de PAS nos animais treinados veículo ($198 \pm 4,2$ mmHg) em relação aos sedentários ($204 \pm 2,7$ mmHg), porém foi observada redução de 4,8% para PAD ($146 \pm 1,2$ mmHg e $139 \pm 2,8$ mmHg, para sedentários e treinados respectivamente). Nos animais tratados com captopril, foi observado redução de PAS em todos os grupos tratados com o fármaco em comparação com os tratados com veículo. Houve redução significativa de 14,2% no grupo sedentário na dose de 50 mg/kg comparado ao grupo sedentário veículo; 10,1%, 13,1% e 22,2% nos grupos treinados nas doses de 12,5, 25 mg/kg e 50 mg/kg, respectivamente, comparados ao grupo treinado veículo. Já para PAD, foi observado redução significativa de 13,7% no grupo treinado na dose de 50 mg/kg em comparação ao grupo treinado veículo. A associação à prática de exercício físico apresentou efeito aditivo nas doses de 12, 25 e 50 mg/kg. Para PAS foram observadas reduções de 10,6%, 9,5%, 12%, nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg; para PAD foram observadas reduções de 11,0% e 17,2%, nas doses de 25 e 50 mg/kg, comparado aos animais sedentários tratados com mesma dose.

Já nos animais tratados com losartana, assim como nos animais tratados com captopril, foi observado redução de PA em todos os grupos tratados com o fármaco em comparação aqueles tratados com veículo. Foi observado redução de 10,1% para os animais treinados tratados com losartana na dose de 2,5 mg/kg; 14,2% e 12,6%, para os animais tratados com losartana na dose de 5 mg/kg, para o grupo sedentário e treinado respectivamente, comparados aos respectivos grupos veículos. Para os grupos tratados na dose de 10 mg/kg, foi notado redução significativa de 13,2% e 11,6%, para o grupo sedentário e 18,7% e 12,9%, para o grupo treinado, para PAS e PAD, comparado aos animais tratados com veículo. A associação à prática de exercício físico apresentou efeito aditivo para PAS na dose de 10 mg/kg, sendo observada redução de 9,0% comparado ao sedentário tratado com a mesma dose.

Para FC, foi observada redução significativa nos seguintes grupos treinados em relação aos sedentários: 9,8% para os tratados com veículo; 6,3% para tratados com captopril 12,5 mg/kg, 10,0% para tratados com captopril 25 mg/kg, 4,1% para tratados com captopril 50 mg/kg de captopril e 11,2% tratados com losartana 2,5 mg/kg.

No procedimento com anestesiados (tabelas 2.5 e 2.6), foram obtidos os sinais de PA e ECG (tabelas 2.5 e 2.6, sendo observado que o tratamento com captopril foi capaz de reduzir a PA em animais SHR sedentários. Para PAS foi observado redução de 18,5%, 14,6% e 12,6% nos grupos tratados com captopril 12,5, 25 e 50 mg/kg, comparados ao tratamento com veículo. Para PAD foi observado redução de 23,3% e 19,4% na PAD no grupo tratado com captopril 12,5 e

50 mg/kg comparado ao tratamento com veículo. Para PAM, foi observado redução de 20,2% no grupo tratado com captopril 12,5 e 50 mg/kg comparado ao tratamento com veículo em sedentários. Não foram observadas diferenças para PAS, PAD e PAM nos animais treinados tratados com captopril, indicando que a associação não produziu benefício adicional. No entanto, os níveis pressóricos se aproximaram daqueles definidos como objetivo terapêutico. Para os animais tratados com losartana, treinados e sedentários, não foi observado diferença significativa entre eles, e nem quando comparado ao tratamento com veículo. No entanto, a losartana 10mg/kg reduziu a PA atingindo os níveis pressóricos desejáveis como objetivo terapêutico quando associado ao exercício físico.

Em relação à FC, foi observado redução no grupo treinado ($303 \pm 20,8$ bpm) em comparação ao grupo sedentário ($365 \pm 25,6$ bpm), ambos tratados com veículo. Foi observado redução significativa de 25,7%, 18,9% e 24,1% nos grupos sedentários tratados com captopril nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg, em comparação ao grupo sedentário tratado com veículo. Também foi observado redução de 22,8% e 19,5% nos grupos treinados tratados com captopril 12,5 e 25 mg/kg comparados ao grupo treinado tratado com veículo. O tratamento com losartana não reduziu a FC, tanto em sedentários quanto em treinados.

Tabela 2.3: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários em livre movimentação, tratados com veículo ou captopril em 3 doses.

Grupos		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
Sedentários	Veículo	204 \pm 2,7	146 \pm 1,2	165 \pm 1,4	450 \pm 9,3
	12,5 mg/kg	199 \pm 3,8	144 \pm 1,7	162 \pm 2,4	475 \pm 1,2
	Captopril 25 mg/kg	189 \pm 2,9	146 \pm 3,7	156 \pm 6,3	461 \pm 10,4
	50 mg/kg	175 \pm 2,2*	145 \pm 3,8	155 \pm 2,6	464 \pm 6,1
Treinados	Veículo	198 \pm 4,2	139 \pm 2,8*	158 \pm 3,2	406 \pm 4,1 [#]
	12,5 mg/kg	178 \pm 4,2* [#]	138 \pm 3,3	151 \pm 2,2	445 \pm 3,2* [#]
	Captopril 25 mg/kg	171 \pm 4,6* [#]	130 \pm 4,0 [#]	144 \pm 3,6	415 \pm 12,7 [#]
	50 mg/kg	154 \pm 5,8* [#]	120 \pm 5,1* [#]	132 \pm 5,0* [#]	445 \pm 1,5* [#]

n = 5-6 animais por grupo. * Diferença significativa em relação ao tratamento com veículo. # Diferença significativa em relação ao sedentário tratado com a mesma dose ^a Diferença significativa em relação ao tratamento com veículo sedentário. P <0,05, *One-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Tabela 2.4: Valores absolutos (média ± e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários em livre movimentação, tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
Sedentários	Veículo	204 ± 2,7	146 ± 1,2	165 ± 1,4	450 ± 9,3
	2,5 mg/kg	193 ± 6,9	137 ± 2,7	156 ± 3,7	464 ± 6,8
	Losartana 5 mg/kg	175 ± 1,4*	135 ± 1,3	148 ± 0,9*	447 ± 14,8
	10 mg/kg	177 ± 3,2*	129 ± 1,8*	145 ± 1,7*	437 ± 13,4
Treinados	Veículo	198 ± 4,2	139 ± 2,8	158 ± 3,2	406 ± 4,1 [#]
	2,5 mg/kg	177 ± 3,4*	136 ± 5,7	150 ± 4,0	412 ± 7,6 [#]
	Losartana 5 mg/kg	173 ± 3,1*	135 ± 0,7	148 ± 1,1	434 ± 7,4
	10 mg/kg	161 ± 4,0* [#]	121 ± 1,4*	135 ± 1,8* [#]	410 ± 6,9

n = 5-6 animais por grupo. * Diferença significativa em relação ao tratamento com veículo. # Diferença significativa em relação ao sedentário tratado com a mesma dose. P <0,05, *One-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Tabela 2.5: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) da PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários anestesiados tratados com veículo ou captopril em 3 doses.

Grupos		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
Sedentários	Veículo	151 \pm 6,4	103 \pm 5,2	119 \pm 5,8	365 \pm 25,6
	12,5 mg/kg	123 \pm 5,0*	79 \pm 3,2*	95 \pm 3,0*	271 \pm 11,2*
	Captopril 25 mg/kg	129 \pm 4,5*	94 \pm 2,2	105 \pm 2,6	296 \pm 11,2*
	50 mg/kg	132 \pm 4,7*	83 \pm 2,3*	104 \pm 6,4	277 \pm 5,9*
Treinados	Veículo	134 \pm 9,6	92 \pm 9,4	106 \pm 9,4	303 \pm 20,8
	12,5 mg/kg	116 \pm 6,6	76 \pm 2,8	89 \pm 2,8	234 \pm 9,9*
	Captopril 25 mg/kg	123 \pm 3,6	88 \pm 3,8	100 \pm 3,6	244 \pm 7,9*
	50 mg/kg	127 \pm 3,3	85 \pm 3,8	99 \pm 3,5	273 \pm 17,2

n = 5-6 animais por grupo. * Diferença significativa em relação ao tratamento com veículo. P <0,05, *One-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Tabela 2.6: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) de PAS, PAD, PAM e FC de SHR treinados e sedentários anestesiados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)	
Sedentários	Veículo	151 \pm 6,4	103 \pm 5,2	116 \pm 5,4	365 \pm 25,6	
	Losartana	2,5 mg/kg	146 \pm 4,4	101 \pm 2,5	116 \pm 1,9	367 \pm 13,6
		5 mg/kg	142 \pm 3,4	109 \pm 3,0	119 \pm 3,5	378 \pm 21,1
		10 mg/kg	137 \pm 9,5	97 \pm 9,1	110 \pm 9,1	367 \pm 31,6
Treinados	Veículo	134 \pm 9,6	92 \pm 9,4	106 \pm 9,4	303 \pm 20,8	
	Losartana	2,5 mg/kg	132 \pm 5,4	100 \pm 6,4	109 \pm 6,4	329 \pm 10,9
		5 mg/kg	138 \pm 8,6	102 \pm 7,1	114 \pm 7,5	355 \pm 11,2
		10 mg/kg	127 \pm 5,3	85 \pm 6,5	99 \pm 5,7	334 \pm 26,4

n = 5-6 animais para o grupo

Nas tabelas 2.7 e 2.8 estão apresentados os resultados referentes à massa corporal final, massa do coração, MVE, massa relativa do ventrículo esquerdo, dos SHR treinados ou sedentários. Não foram observadas diferenças na massa corporal final (tabela 2.7) para todos os animais tratados com captopril ao fim do protocolo de treinamento. A massa do coração se apresentou menor nos grupos treinados tratados com captopril 25 e 50 mg/kg em comparação ao grupo treinado tratado com veículo. Assim como a massa do coração, o peso relativo do coração foi menor no grupo treinado tratado com captopril 50 mg/kg em comparação ao grupo treinado tratado com veículo. Em ao peso e ao peso relativo do VE, não foram observadas alterações significativas provocadas pelo tratamento farmacológico, exercício ou pela associação de ambos. Nos animais tratados com losartana não foram observadas diferenças na massa corporal final ao fim do protocolo de treinamento. Em relação ao peso úmido dos corações, cujo aumento pode ser usado como indicador de hipertrofia cardíaca e hipertrofia ventricular, não foram observadas alterações significativas entre os grupos estudados (tabela 2.8).

Tabela 2.7: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com captopril em 3 doses.

Grupos		Parâmetros				
		MCF (g)	MC (g)	MC/MCF (mg/g)	MVE (g)	MVE/MCF (mg/g)
Sedentários	Veículo	330,7 \pm 4,96	1,03 \pm 0,044	3,12 \pm 0,154	0,41 \pm 0,025	1,25 \pm 0,073
	12,5 mg/kg	292,2 \pm 10,61	0,86 \pm 0,046	2,94 \pm 0,106	0,38 \pm 0,049	1,29 \pm 0,141
	Captopril 25 mg/kg	312,6 \pm 6,43	0,95 \pm 0,025	3,03 \pm 0,119	0,42 \pm 0,019	1,35 \pm 0,082
	50 mg/kg	303,4 \pm 5,12	0,87 \pm 0,043	2,89 \pm -0,182	0,36 \pm 0,019	1,20 \pm 0,067
Treinados	Veículo	305,4 \pm 6,08	1,07 \pm 0,049	3,51 \pm 0,143	0,48 \pm 0,041	1,56 \pm 0,130
	12,5 mg/kg	311,2 \pm 9,62	0,94 \pm 0,035	3,01 \pm 0,046	0,37 \pm 0,056	1,35 \pm 0,039
	Captopril 25 mg/kg	292,9 \pm 11,06	0,88 \pm 0,034*	3,01 \pm 0,093	0,38 \pm 0,026	1,31 \pm 0,078
	50 mg/kg	298,7 \pm 6,08	0,85 \pm 0,014*	2,86 \pm 0,021*	0,41 \pm 0,024	1,37 \pm 0,078

n= 6 animais de cada grupo. MCF, Massa Corporal Final. MC, Massa do Coração. MVE, Massa do Ventrículo Esquerdo. * diferença significativa em relação ao grupo veículo. P <0.05 - *one-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Tabela 2.8: Valores absolutos (média \pm e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com losartana em 3 doses.

	Grupos	Parâmetros				
		MCF (g)	MC (g)	MC/MCF (mg/g)	MVE (g)	MVE/MCF (mg/g)
Sedentários	Veículo	330,7 \pm 4,96	1,03 \pm 0,044	3,12 \pm 0,154	0,41 \pm 0,025	1,25 \pm 0,073
	2,5 mg/kg	328,8 \pm 4,87	0,98 \pm 0,010	2,99 \pm 0,030	0,47 \pm 0,018	1,44 \pm 0,059
	Losartana 5 mg/kg	335,4 \pm 9,73	0,99 \pm 0,042	2,97 \pm 0,141	0,46 \pm 0,034	1,37 \pm 0,093
	Losartana 10 mg/kg	316,8 \pm 17,05	0,84 \pm 0,050	2,75 \pm 0,056	0,37 \pm 0,031	1,20 \pm 0,041
Treinados	Veículo	305,4 \pm 6,08	1,07 \pm 0,049	3,51 \pm 0,143	0,48 \pm 0,041	1,56 \pm 0,130
	2,5 mg/kg	328,6 \pm 6,14	1,05 \pm 0,025	3,20 \pm 0,067	0,47 \pm 0,019	1,43 \pm 0,061
	Losartana 5 mg/kg	336,2 \pm 15,73	1,04 \pm 0,062	3,33 \pm 0,137	0,48 \pm 0,040	1,54 \pm 0,139
	Losartana 10 mg/kg	316,2 \pm 5,74	1,02 \pm 0,031	3,23 \pm 0,073	0,45 \pm 0,017	1,41 \pm 0,062

n= 6 animais de cada grupo. MCF, Massa Corporal Final. MC, Massa do Coração. MVE, Massa do Ventrículo Esquerdo. * diferença significativa em relação ao grupo veículo. # diferença significativa em relação ao grupo sedentário tratado com a mesma dose. P <0.05 - *one-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

Em relação a atividade de MMP-2 (figura 2.8) no VE de SHR, o exercício isoladamente ($3,21 \pm 0,415$ densidade de bandas) não alterou tal atividade quando comparado aos sedentários veículo ($3,44 \pm 0,144$ densidade de bandas). Os animais treinados tratados com captopril apresentaram atividade de MMP-2 de $3,14 \pm 0,219$, $3,17 \pm 0,334$, $3,22 \pm 0,139$ densidade de bandas e os sedentários $3,21 \pm 0,177$, $3,19 \pm 0,216$, $3,32 \pm 0,300$ densidade de bandas, nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg respectivamente. A associação do exercício físico e tratamento farmacológico não reduziu a atividade de MMP-2.

Os animais treinados tratados com losartana apresentaram atividade de MMP-2 (figura 2.9) de $2,92 \pm 0,055$, $2,71 \pm 0,227$, $2,54 \pm 0,356$ densidade de bandas e os sedentários de $3,91 \pm 0,202$, $3,60 \pm 0,148$, $3,73 \pm 0,148$ densidade de bandas, nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg respectivamente. O tratamento com losartana não alterou a atividade de MMP-2, porém a associação com exercício físico reduziu significativamente a atividade de MMP-2 em comparação aos sedentários tratados com as mesmas doses. Em comparação aos animais tratados apenas com o medicamento, a associação promoveu redução de 25,4%, 24,8% e 31,8% nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg, respectivamente. A associação foi similar ao exercício físico isoladamente.

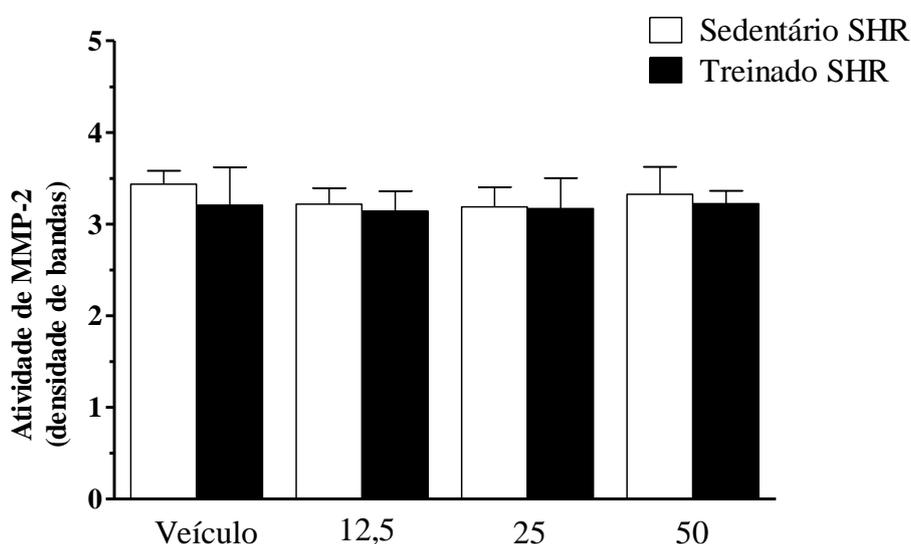


Figura 2.8: Densidade de bandas (media \pm e.p.m.) de MMP-2 de SHR, sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses.

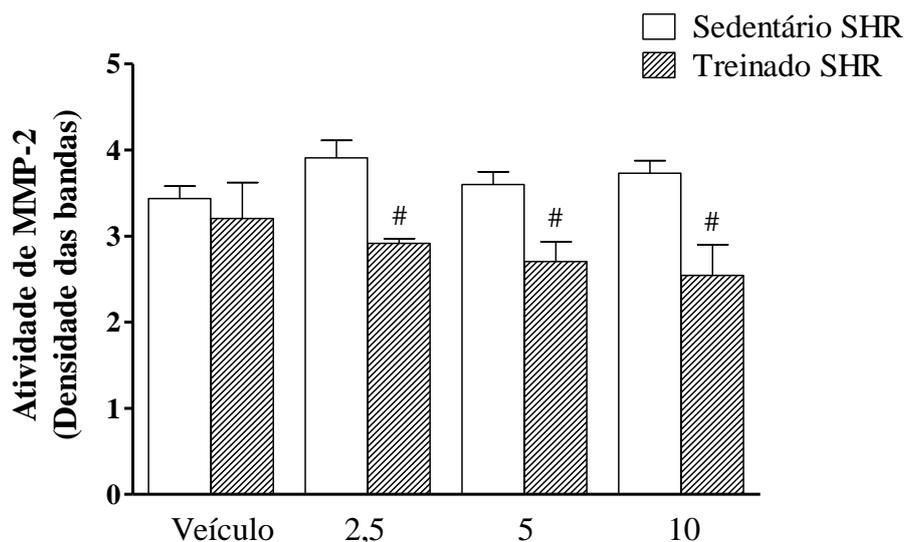


Figura 2.9: Densidade de bandas (média \pm e.p.m.) de MMP-2 de SHR, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses. # diferença significativa em relação ao grupo sedentário tratado com a mesma dose. $P < 0.05$ - one-way ANOVA seguido de teste de Tukey.

Não foi observada correlação entre as variações de PA e o aumento ou diminuição dos intervalos QT e QTc do ECG, assim como para a atividade de MMP-2, conforme apresentado em anexo.

Utilizando a coloração de HE (figura 2.10), foi realizada a avaliação do infiltrado inflamatório pela contagem de núcleos. O tecido cardíaco é constituído pela matriz extracelular, células endoteliais e fibroblastos e cardiomiócitos (CAMELLITI; BORG; KOHL, 2005). Nas doenças cardiovasculares, os fibroblastos possuem um papel importante sobre o remodelamento cardíaco, atuando na hipertrofia do cardiomiócito, na alteração da composição da matriz extracelular e na migração e proliferação celular (CAMELLITI; BORG; KOHL, 2005). Sendo assim, ao contar o número de núcleos, conta-se principalmente o aumento de fibroblastos. Também foi realizada a determinação da hipertrofia concêntrica, pela mensuração do comprimento do cardiomiócito. A presença de colágeno foi avaliada na coloração Tricrômico de Masson (figura 2.11).

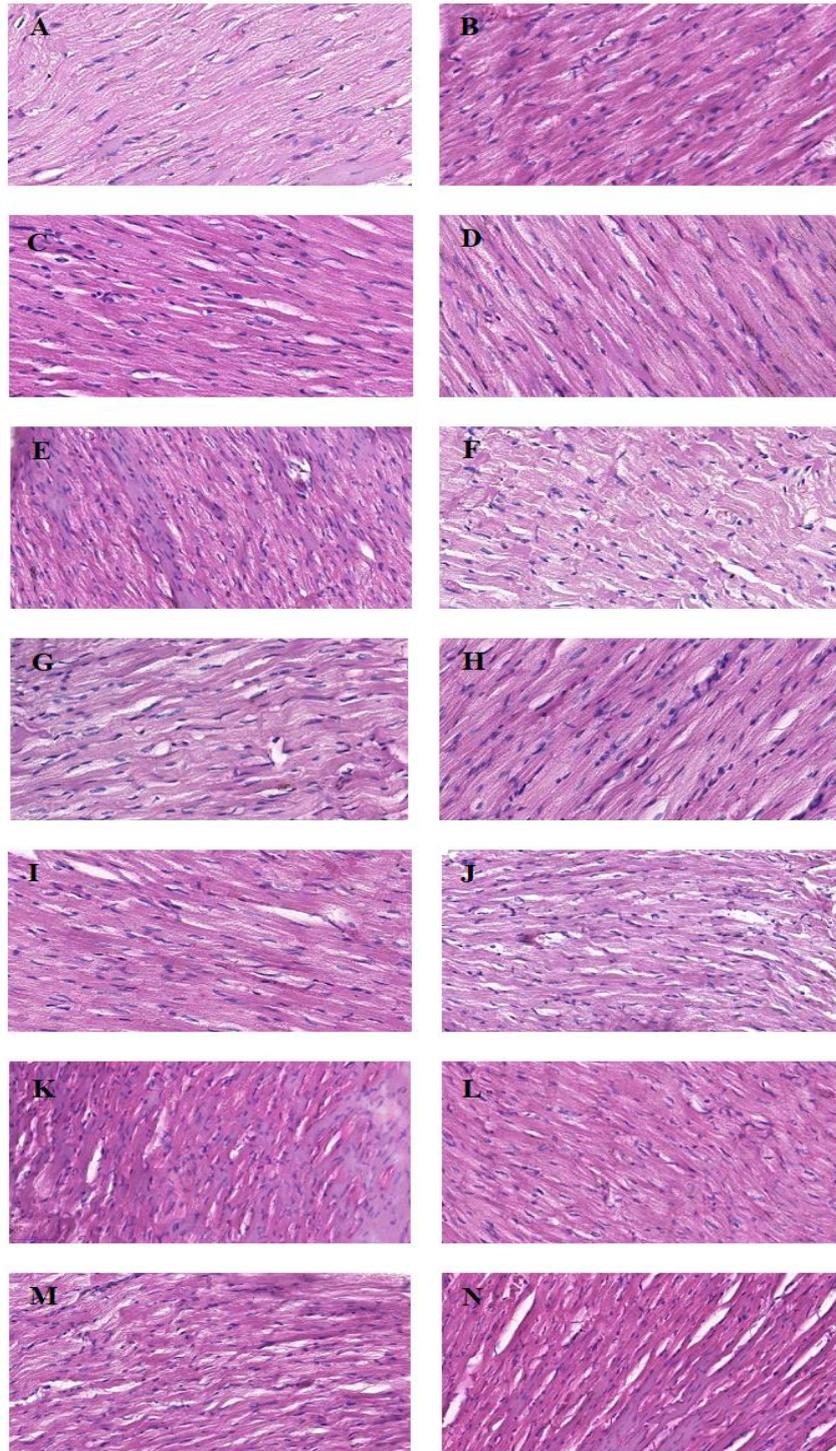


Figura 2.10: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos sedentários tratados com veículo (A); captopril 12,5 mg/kg (C); captopril 25 mg/kg (E); com captopril 50 mg/kg (G); losartana 2,5 mg/kg (I); losartana 5 mg/kg (K); losartana 10 mg/kg (M). Grupos treinados tratados com veículo (B); captopril 12,5 mg/kg (D); captopril 25 mg/kg (F); captopril 50 mg/kg (H); losartana 2,5 mg/kg (J); losartana 5 mg/kg (L); losartana 10 mg/kg (N). Coloração: HE, aumento 40X, microscopia óptica.

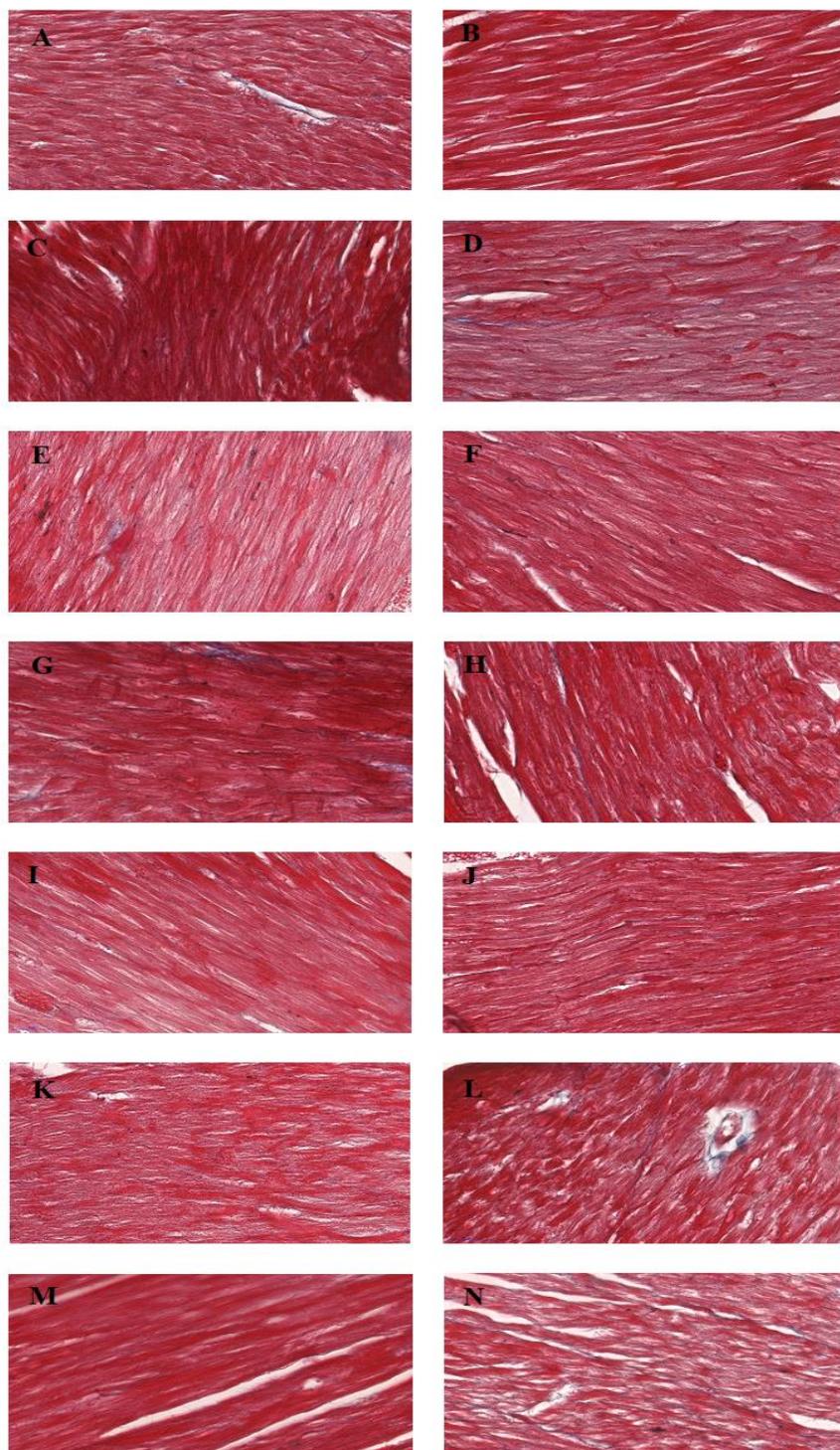


Figura 2.11: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos sedentários tratados com veículo (A); captopril 12,5 mg/kg (C); captopril 25 mg/kg (E); com captopril 50 mg/kg (G); losartana 2,5 mg/kg (I); losartana 5 mg/kg (K); losartana 10 mg/kg (M). Grupos treinados tratados com veículo (B); captopril 12,5 mg/kg (D); captopril 25 mg/kg (F); captopril 50 mg/kg (H); losartana 2,5 mg/kg (J); losartana 5 mg/kg (L); losartana 10 mg/kg (N). Coloração: Tricrômio de Masson, aumento 40X, microscopia óptica.

Os animais sedentários tratados com veículo apresentaram $120,5 \pm 11,32$ núcleos/campo e $13,2 \pm 0,14$ μm de comprimento dos cardiomiócitos. O exercício isoladamente não foi capaz de reduzir o infiltrado inflamatório ($114,6 \pm 4,55$ núcleos/campo) do VE e aumentou o comprimento dos cardiomiócitos ($13,90 \pm 0,72$ μm), porém este aumento não foi significativo, corroborando com os achados de MMP-2. O tratamento com captopril (figura 2.12) não alterou a contagem de núcleos e o comprimento de cardiomiócitos, tanto sozinho como em associação com o exercício físico.

Quanto a área de fibrose, não foram observadas diferenças do depósito de colágeno entre os grupos estudados.

O tratamento com losartana (figura 2.13) não promoveu alteração no infiltrado inflamatório e do comprimento dos cardiomiócitos, tanto sozinho como em associação com o exercício físico, a losartana não alterou este parâmetro.

Assim como nos animais tratados com captopril, na avaliação da área de fibrose, não foram observadas diferenças entre os grupos estudados.

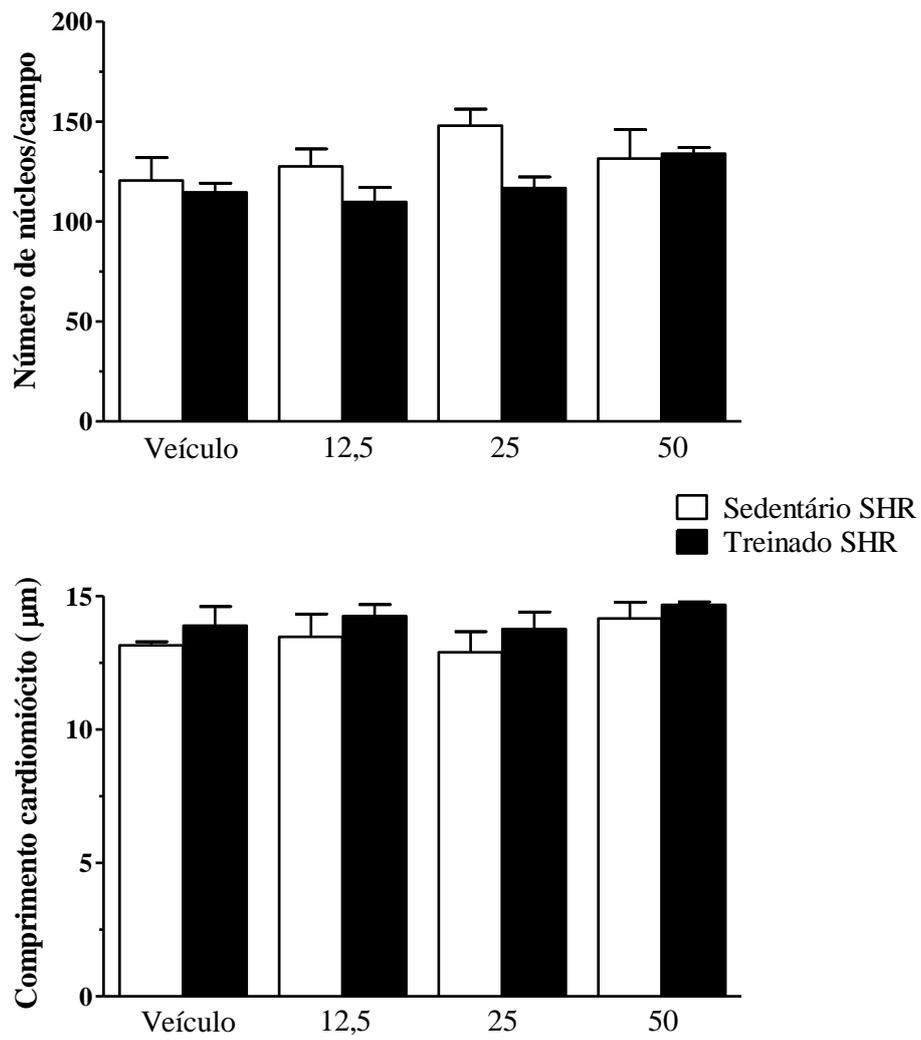


Figura 2.12: Valores absolutos (media \pm e.p.m) do número de núcleos de células do VE e do comprimento dos cardiomiócitos de SHR sedentários ou treinados, tratados com captopril em 3 doses.

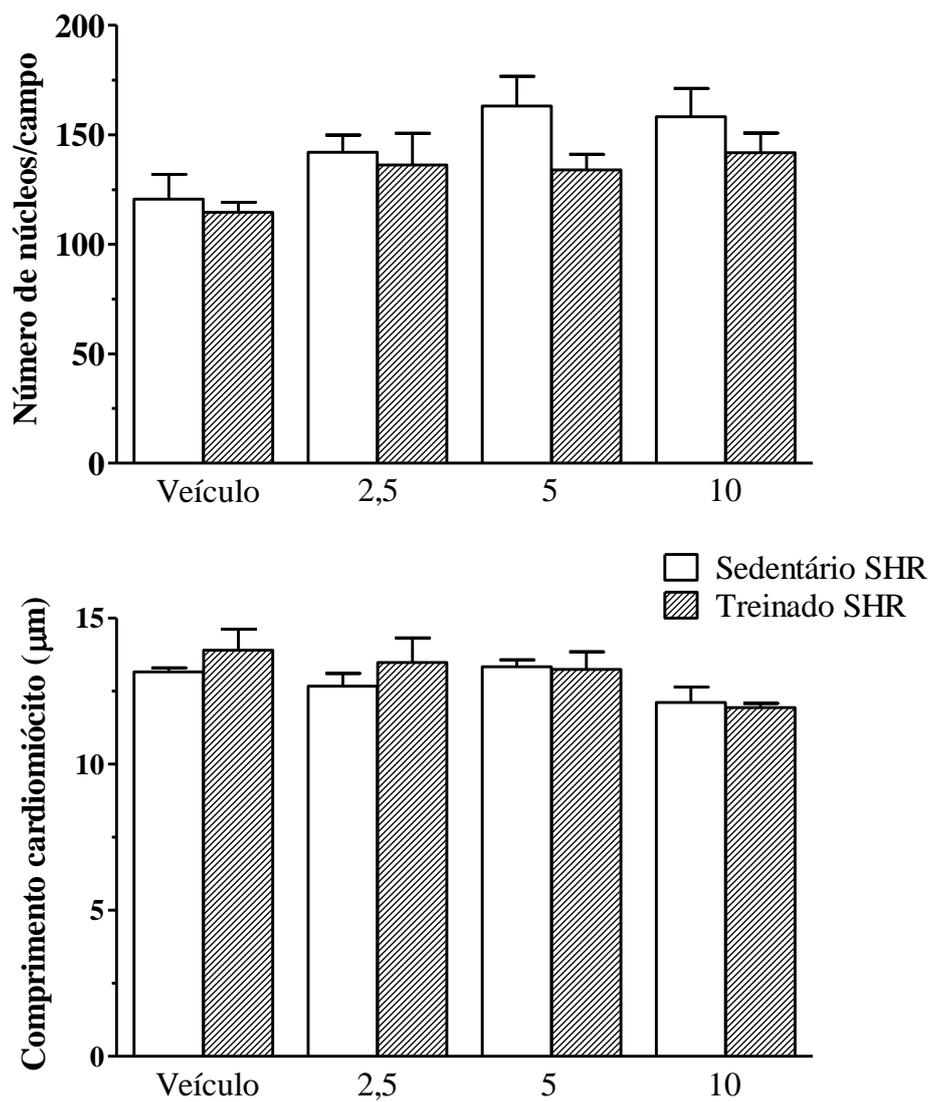


Figura 2.13: Valores absolutos (media \pm e.p.m) do número de núcleos de células do VE e do comprimento dos cardiomiócitos de SHR sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.

4. DISCUSSÃO

O presente capítulo teve como objetivo avaliar a influência da prática de exercício físico associado aos fármacos captopril e losartana, administrados em três diferentes doses por via oral em modelo SHR, sobre o controle da PA, os parâmetros do ECG e as alterações estruturais do VE. A hipótese inicial para a avaliação de 3 doses de cada fármaco se baseou nas premissas das diretrizes para o tratamento da HA, que induzem ao entendimento de que a associação de tratamento não-medicamentoso possibilita a redução da dose do tratamento medicamentoso. As doses utilizadas foram 50 mg/kg, 25 mg/kg e 12,5 mg/kg para o captopril; 10 mg/kg, 5 mg/kg e 2,5 mg/kg para a losartana.

O objetivo primário na terapêutica da HA é o controle da PA, mantendo a normotensão e assim prevenindo ou evitando as consequências de médio e longo prazo induzidas pela PA aumentada. Assim, a prevenção ou mesmo reversão de alterações cardíacas são objetivos de desfecho secundário. No presente trabalho, utilizando SHR como modelo experimental da HA, foram avaliados não somente a PA, mas também parâmetros do ECG, a atividade de MMP-2 e a estrutura e morfologia do VE por histologia. Todos os parâmetros avaliados se apresentam alterados em SHR, o que foi demonstrado aqui nos animais sedentários tratados com veículo.

Animais SHR apresentam hipertrofia cardíaca com quatro semanas de idade, sendo está caracterizada por aumento da razão MVE pela massa corporal e espessura normal da parede do coração. Com seis semanas apresentam aumento da espessura da parede do ventrículo e com oito semanas apresentam disfunção diastólica (KOKUBO et al, 2005).

O protocolo de treino utilizado foi adaptado de Carneiro-Júnior e colaboradores (2000). Neste estudo foi observado que SHR treinados por 8 semanas apresentavam aumento do comprimento dos cardiomiócitos, melhorou os parâmetros de contratilidade celular - velocidade máxima de encurtamento e velocidade máxima de alongamento. Em estudo complementar, Carneiro-Júnior observou SHR apresentavam transiente de cálcio mais lento, menor contratilidade celular e maior expressão de fator natriurético atrial, α -actina esquelética e da razão α/β -MHCa, comparados aos animais normotensos, e o treinamento apresentou benefícios positivos nas propriedades mecânicas e moleculares do miócito do VE avaliadas.

Uma das principais consequências da HA é a hipertrofia cardíaca. A hipertrofia cardíaca é caracterizada por alterações na estrutura e função ventricular em resposta à sobrecarga hemodinâmica, ativação neuro-humoral e inflamação (ver GARCIA;

INCERPI, 2008). Algumas alterações do ECG são indicativas da hipertrofia cardíaca, o que pode auxiliar o diagnóstico. Animais SHR apresentam alterações dos intervalos QT e QTc (KLIMAS et al., 2015), assim como pacientes com HA crônica (SCHILLACI et al., 2006). Sendo assim, no presente trabalho ao final das oito semanas do protocolo experimental, foi realizado o ECG de todos os grupos. Os intervalos PR e QRS não apresentaram diferenças significativas independente do tratamento captopril ou losartana, sedentários ou treinados. Wehrens, Kirchhoff e Doevendans (2000) descreveram que ratos brancos apresentam intervalo PR por volta de 43 ms e intervalo QRS de aproximadamente 22 ms. No presente estudo foram encontrados intervalos PR de 49 ms e QRS de 29 ms para os animais sedentários tratados com veículo e os tratamentos com medicamentos não alteraram esses intervalos.

Um dos achados observados no ECG de indivíduos hipertensos com HVE é o prolongamento do intervalo QT (HAUGAA et al., 2014). O prolongamento do intervalo QT do ECG é um marcador não específico de cardiotoxicidade de fármacos e drogas e de patologias cardíacas associadas ao risco aumentado de doença cardíaca súbita e morte (CRUMB; CAVERO, 1999; BEINART et al., 2014).

O exercício isoladamente não foi capaz de reduzir os intervalos QT e QTc do ECG. Porém ambos os fármacos isoladamente foram capazes de reduzir estes intervalos. Fato semelhante foi observado por Nakos e colaboradores (2018) em que ratos Wistar, controles ou que apresentavam diabetes induzida por estreptozotocina, submetidos ao treinamento em esteira motorizada por oito semanas não apresentaram redução de QT e QTc. Em SHR, Locatelli e colaboradores (2017) observaram que o exercício de natação por seis semanas foi capaz de reduzir o intervalo QTc em comparação aos animais sedentários.

O tratamento com captopril foi capaz de reduzir o intervalo QT e QTc em quase todas as doses, tanto sozinho quanto em associação com o exercício. Os resultados encontrados neste estudo condizem com os descritos por Baillard e colaboradores (2000), que utilizando SHR controles e tratados com trandolapril (1 mg/kg/dia) por 2 meses, observou redução dos intervalos QT e QTc do grupo tratado comparado ao grupo controle. Além disso, a associação do tratamento com captopril 25 e 50 mg/kg com o exercício promoveu redução dos intervalos QT e QTc em comparação aos animais tratados apenas com o fármaco, sugerindo um efeito sinérgico do exercício e do captopril.

O tratamento com losartana 5 e 10 mg/kg foi capaz de reduzir o intervalo QT no grupo sedentário comparado ao grupo sedentário tratado com veículo. Porém a associação

com exercício físico não promoveu um melhor perfil de resposta quando analisados tais parâmetros. Em indivíduos hipertensos, Galetta e colaboradores (2010) observaram que o tratamento com telmisartana 80 mg por oito semanas reduziu a dispersão do intervalo QT em homens e mulheres que apresentavam, além da HA, a HVE.

No presente trabalho, a PAS foi reduzida em todos os grupos tratados com captopril ou losartana, se comparado aos grupos sedentário e treinado tratados com veículo, comprovando que tratamento tanto com IECA quanto com ARA II são capazes de promover esta redução da PA. A prática de exercício foi capaz de promover redução da PAS e PAD quando associado ao tratamento com captopril na dose de 50 mg/kg e de PAS quando associado ao tratamento com losartana na dose de 10 mg/kg em relação ao grupo sedentário tratado com mesma dose. A associação entre exercício físico e captopril também se mostrou benéfica em um estudo realizado por Enyinnia et al. (2016), com SHR, em que a maior redução da PA foi obtida no grupo de animais treinados e tratados com captopril na dose de 50 mg/kg, em comparação aos grupos que foram somente treinados. Azevedo e colaboradores (2003), ao associar o tratamento de ratos SHR com losartana 10mg/kg e o exercício físico em esteira por 18 semanas, não observou efeito sinérgico da sessão de treino com o tratamento farmacológico, diferente do observado no presente trabalho. Nos animais anestesiados, o tratamento com captopril reduziu a PAS e PAD, principalmente em sedentários, porém a associação com o exercício não promoveu redução de PA adicional, mas foi capaz de promover a normotensão. Em relação ao tratamento com losartana, não foi observado redução da PA, nem isoladamente nem associado ao exercício físico; embora com a maior dose avaliada associada ao exercício, a normotensão foi observada.

Vários estudos relataram reduções de 5-15mmHg de PAS e 4-9mmHg de PAD em indivíduos com hipertensão essencial após exercício aeróbio com duração de 4-12 semanas (MOSER; SETARO, 2006; WHELTON et al., 2002). Essas magnitudes de redução podem ser modestas, mas clinicamente significativas, já que uma redução na PAS de 2mmHg foi atribuída a uma queda na doença arterial coronariana (7%) e acidente vascular encefálico (10%) (MARUF; SALAKO; AKINPELU, 2014). A redução da PA é importante da regressão da HVE (SOLIMAN et al., 2017), porém isoladamente pode não ser suficiente para induzir a regressão da HVE (LONNEBAKKEN et al., 2017).

Em relação à FC, em metanálise realizada por Reimers, Knapp e Reimers (2018) foi descrito que o exercício físico regular é capaz de contribuir para a sua redução, sendo

provavelmente relacionada ao aumento do tônus parassimpático (BAHRAINY et al., 2016) e a ação vagal (ver GOURINE; ACKLAND, 2018). No presente trabalho ocorreu uma redução da FC em todos os grupos treinados em relação ao grupo sedentário correspondente, sendo os dados estatísticos significativos nos animais treinados tratados com veículo, captopril 12,5, 25 e 50 mg/kg, e losartana 2,5 mg/kg. Um estudo realizado por Rossoni e colaboradores (2011), utilizando modelo SHR, avaliou o efeito do exercício físico após 13 semanas de sessão de treino, sendo este de 60 min por dia, 5 dias por semana, em uma esteira, comparado ao grupo sedentário, obtendo uma redução da FC do grupo treinado em relação ao sedentário de 16,7%, corroborando assim com os dados obtidos no presente trabalho. Com a redução da FC, ocorre conseqüente redução da PA, sendo a associação do exercício físico ao tratamento com captopril ou losartana, portanto, importante para o controle dos níveis pressóricos.

Nos animais anestesiados, o exercício físico apresentou não efeito sinérgico ao tratamento com ambos os fármacos, em relação a redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Acredita-se que o efeito possa ter sido mascarado devido a diminuição da pressão arterial causada pelo uso do anestésico. Cetamina, em baixas doses, deprime o centro vasomotor, causando diminuição da PA inicial e diminuição da FC, já em doses elevadas, a cetamina deprime a atividade inibitória dos barorreceptores, provocando um aumento PA e aumento da FC em ratos (SAHA et al., 2007). Bencze, Behuliak e Zicha (2013) descrevem que a utilização de cetamina e xilazina em SHR pode também ser parcialmente responsável pela diminuição da FC e do débito cardíaco.

Em nível celular, os principais componentes da HVE são as alterações nos cardiomiócitos, tais como, hipertrofia do cardiomiócito e apoptose, proliferação de fibroblastos e alterações na produção e degradação de proteínas da matriz extracelular (ver FAN et al., 2012).

Os efeitos do exercício físico e do tratamento com fármacos anti-hipertensivos sobre a atividade da MMP-2 ainda são controversos (ver LO PRESTI; HOPPS; CAIMI, 2017; ver FONTANA et al., 2012). No presente trabalho o treinamento em esteira motorizada não reduziu MMP-2, fato também encontrado por Pagan e colaboradores (2019), que observaram que SHR, com idade de 13 semanas, submetidos a treinamento em esteira motorizada a uma velocidade de 17m/min, 45min por dia, 5 dias por semanas por 4 meses apresentavam melhora da HVE acompanhada de redução da atividade de MMP-2. Por outro lado, Rossoni e colaboradores (2011) observaram que SHR

submetidos ao exercício físico de baixa intensidade por 12 semanas apresentavam aumento expressivo do mRNA de MMP-2.

O tratamento com captopril isoladamente ou associado ao exercício físico, não promoveu redução significativa de MMP-2. Okada e colaboradores (2010) observaram que o tratamento com captopril na dose de 30 mg/kg por sete dias não foi capaz de reverter o aumento da atividade de MMP-2 causado pelo isoproterenol em ratos Wistar. O tratamento apenas com losartana não reduziu a atividade de MMP-2, por outro lado, associado ao exercício físico foi capaz de reduzir significativamente. Xu e colaboradores (2008) também observaram que o tratamento apenas com losartana 20 mg/kg por oito semanas, duas vezes por semana, não foi capaz de reduzir a atividade de MMP-2 em ratos Sprague–Dawley submetidos a ligadura de coronária esquerda; sozinho ou associado a prática regular de exercício em esteira motorizada, cinco dias por semana, por oito semanas.

Em relação às alterações morfoestruturais, os animais sedentários tratados com veículo apresentaram $120,5 \pm 11,32$ núcleos/campo e $13,2 \pm 0,14$ μm de comprimento dos cardiomiócitos. SHR apresentam número de células inflamatórias e cardiomiócitos aumentados quando comparados a animais não hipertensos, como descrito por Locatelli e colaboradores (2017). O exercício isoladamente não alterou o número de núcleos, parâmetro indicativo de presença de infiltrado inflamatório, nem o comprimento dos cardiomiócitos, indicador de hipertrofia. Maia e colaboradores (2015) observaram em ratos Fisher com hipertensão renovascular que esses animais apresentavam aumento do número de células inflamatórias e que a natação isoladamente com duração de 2, 4, 6, 8 e 10 semanas, não foi capaz de reduzir o número de células inflamatórias.

O tratamento com captopril ou losartana também não foi capaz de alterar a presença de inflamação no tecido cardíaco. Maneesai e colaboradores (2017) observaram que o tratamento com captopril 5 mg/kg, durante quatro semanas, em ratos Sprague–Dawley com hipertensão renovascular atenuou a expressão do fator de necrose tumoral alfa e do fator nuclear kappa B. Lee, Kim e Hong (2019) observaram que o tratamento com losartana 10 mg/kg, por 5 semanas, em SHR, reduziu os fatores CCR-2, MCP-1 e TGF- β , importantes no processo da inflamação.

O exercício, o tratamento farmacológico e a associação dos tratamentos não foram capazes de alterar o comprimento dos cardiomiócitos. Maia e colaboradores (2015) observaram em ratos Fisher com hipertensão renovascular que a hipertensão aumentou o comprimento dos cardiomiócitos e que o a natação também promoveu aumento do

diâmetro do cardiomiócito. Evangelista, Brum e Krieger (2003) também observaram aumento da hipertrofia cardíaca em camundongos C57/BL6 submetidos a natação.

Sendo assim, a associação do exercício físico ao uso dos anti-hipertensivos captopril ou losartana demonstrou ser benéfica com relação à HVE. O tratamento com captopril parece promover melhora dos parâmetros do ECG, como observado pela redução dos intervalos QT e QTc nas doses de 25 e 50 mg/kg. Já o tratamento com losartana parece promover melhora do remodelamento cardíaco, uma vez que reduziu a atividade de MMP-2.

A utilização de doses menores para o fármaco losartana demonstrou redução significativa de MMP-2, sendo assim, para este parâmetro, a associação do exercício físico ao tratamento anti-hipertensivo parece ter efeito adicional. Porém para o captopril, a utilização de menores doses não promoveu redução semelhante a maior dose nos parâmetros avaliados, sendo assim a associação do exercício físico ao tratamento com captopril não parece ter efeito adicional.

CAPÍTULO III: TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1. Realizar revisão sistemática em bancos de dados até 1 de janeiro de 2018 buscando artigos que comparem o uso de anti-hipertensivos isoladamente ao uso de anti-hipertensivos associados a pratica regular de exercício físico.

1.2. Determinar se tratamento com anti-hipertensivo associado a prática de exercício físico leve a moderado é capaz de reduzir a HVE através de metanálise.

2. METODOLOGIA

2.1. Critérios e processos de pesquisa

Inicialmente, foi realizada pesquisa nos bancos de dados Pubmed, Bireme, Lilacs, Central (Cochrane) e Science Direct. compreendendo período de tempo indeterminado até 1º de janeiro de 2018. A estratégia de busca inclui uma termos médicos (MeSH) e palavras-chave para os conceitos-chaves: cardiac hypertrophy ou ventricular hypertrophy, hypertension e physical exercise.

Os critérios de inclusão foram estudos que foram publicados em língua inglesa; realizados em pessoas com pelo menos 18 anos de idade; pacientes randomizados para grupos de intervenção e controle; realizaram exercício associado ao tratamento com anti-hipertensivos; apresentem duração de pelo menos três semanas.

A pesquisa em banco de dados identificou 11.470 artigos. O processo de seleção é mostrado na figura 3.1. Na primeira seleção, foi realizada com base nos títulos e resumos, sendo realizada por dois autores (Q.J.T.C, P.Y.W), que comparam e discutiram os artigos encontrados. Após aplicar os critérios de inclusão, 11.460 publicações foram excluídas. Posteriormente, os artigos restantes foram lidos por completo, também pelos dois autores. Nesta seleção foi excluído seis artigo pois apresentavam discordância com os critérios de inclusão.

Os estudos restantes foram então pontuados por um único pesquisador, utilizando uma lista de verificação de critérios de qualidade *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (SHAMSEER et al., 2015).

Um artigo foi excluído por não apresentar resultados com intervalos de confiança e medidas de consistência. Dois novos artigos foram adicionados através da revisão de referências. Assim, cinco estudos foram utilizados para a análise (SANDRI et al., 2012; BOMAN et al., 2009; HAMBRECHT et al., 2000; DELIGIANNIS et al., 1999; KOKKINOS et al., 1995).

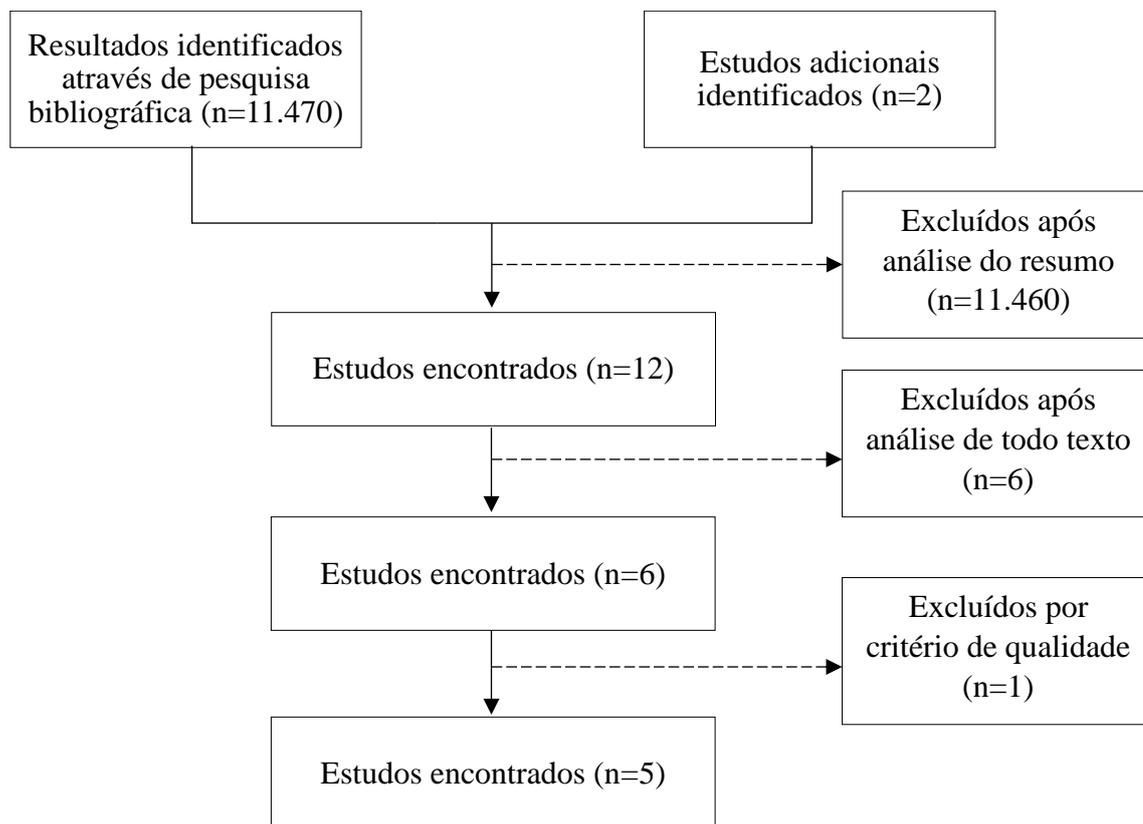


Figura 3.1: Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos de acordo com PRISMA-P (2015).

2.2. Recuperação de dados e metanálise

Todos os dados relevantes dos estudos foram extraídos individualmente para uma planilha eletrônica (Excel 2010, Microsoft Corp).

Os parâmetros analisados foram: MVE, IMVE, diâmetro diastólico final do VE (DDVE), fração de ejeção (FE), PAS, PAD e FC. Foram extraídos de cada estudo a média, o desvio padrão e o tamanho da amostra.

A comparação entre grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos foi considerada, a diferença entre as médias foi usada como uma medida de efeito e um nível de significância de 5% e IC 95% foi considerado para todos os desfechos. Para

explorar o impacto da terapia combinada na HVE, aplicamos um modelo de metanálise de efeito fixo.

Para quantificar a heterogeneidade entre os estudos foi realizado o teste Q de Cochran e teste de inconsistência I^2 . Para o teste Q de Cochran, a heterogeneidade é indicada pelo valor p. Os estudos foram considerados heterogêneos quando o valor de p foi zero ou não heterogêneo quando o valor de p é diferente de zero (HIGGINS et al., 2002) Para o teste I^2 , valores de próximos a 25% indicam baixa heterogeneidade, próximos a 50% indicam heterogeneidade moderada e próximos a 75%, alta heterogeneidade entre os estudos (HIGGINS et al., 2002)

Todas as análises estatísticas foram realizadas com software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2016).

3. RESULTADOS

A amostra dos estudos foi constituída por 907 indivíduos, principalmente de homens adultos. O tratamento farmacológico anti-hipertensivo foi composto de ARAII (BOMAN et al., 2009), IECA (SANDRI et al., 2012; HAMBRECHT et al., 2000; KOKKINOS et al., 1995), antagonistas β -adrenérgicos (SANDRI et al., 2012) e diuréticos (SANDRI et al., 2012; HAMBRECHT et al., 2000; KOKKINOS et al., 1995). A duração do tempo dos sujeitos que praticaram exercício físico foi de quatro semanas (SANDRI et al., 2012), 16 semanas (KOKKINOS et al., 1995), seis meses (HAMBRECHT et al., 2000; DELIGIANNIS et al., 1999) ou 4,8 anos (BOMAN et al., 2009). Os estudos utilizados para avaliar a hipótese tiveram variabilidade em relação aos protocolos de exercício físico e aos fármacos utilizadas, como mostra a tabela 3.1.

Os parâmetros analisados apresentaram heterogeneidade baixa a moderada ($p > 0,05$ e I^2 menor que 50%), exceto para DDVE ($p = 0,0287$ e $I^2 = 60,0\%$) e FE ($p = 0,0087$ e $I^2 = 70,6\%$), que apresentam alta heterogeneidade (figuras 12 e 13). Assim, optamos pela abordagem de efeito fixo na estimativa do efeito do tratamento combinado.

Os parâmetros de estrutura e função do VE foram obtidos por ecocardiograma com traçado do modo M e transdutor de 2,5 a 3,5 MHz. Os parâmetros DDVE e FC estavam em cinco estudos; IMVE, PAS e PAD estavam em quatro estudos e MVE estava em três estudos. Os resultados dos diferentes desfechos dos tratamentos na estrutura cardíaca estão resumidos na figura 3.1. A metanálise indicou redução da MVE (IC 95%: -21,63 a -1,81, N = 783) e aumento da FE (IC95%: 0,47 a 2,88, N = 843) induzida pela

associação do exercício físico ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo, quando comparados aos sedentários. Também foi observada uma tendência da regressão do IMVE (IC 95%: -7,19 a 1,54, N = 843), no entanto, a metanálise não mostrou diferença estatística. O DDVE (IC 95%: -1,13 a 0,58, N = 907) foi semelhante nos dois grupos.

A Figura 3.2 mostra a PAS, a PAD e FC. A associação do exercício físico ao tratamento anti-hipertensivo diminuiu a PAD (IC95%: -2,84 a -0,16, N = 843) e a FC (IC 95%: -4,57 a -1,53, N = 907) quando comparada ao grupo sedentário. Foi observada uma tendência de redução da PAS (IC95%: -2,97 a 1,98, N = 843), porém não foi observada diferença estatística. As tabelas 3.2 e 3.3, mostram os parâmetros de estrutura e função do ventrículo esquerdo, os valores de PAS, PAD e FC dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos.

No geral, os estudos trabalharam com indivíduos com pressão controlada e essa se manteve controlada após a prática de exercício (tabela 3.4), conforme definição das JNC 7 (CHOBANIAN et al., 2003), em que se considera pressão controlada para hipertensos medidas menores de 140 por 90 mmHg para PAS e PAD, respectivamente. Não foram observadas variações significativas na PAS e PAD antes e após a prática de exercício físico (figura 3.4). Dentre os estudos utilizados na análise, apenas Boman e colaboradores (2009) estudou pacientes com PA não controlada mesmo utilizando medicamentos anti-hipertensivos (PAS 174 ± 15 e 173 ± 14 mmHg e PAD 99 ± 10 e 98 ± 9 mmHg, para sedentários e treinados). Para este estudo não há PA antes do exercício, pois ele apenas classificou e acompanhou indivíduos sedentários e treinados, não foi realizada intervenção.

Tabela 3.1: Caracterização individual de cada estudo.

Estudo	Número/ Gênero	Idade Média (anos)	Treinamento	Desfechos
Kokkinos et al., 1995	32 homens	58	Avaliaram os efeitos do ciclismo em bicicleta ergométrica, durante 16 semanas, três vezes por semana, mais medicação anti-hipertensiva (indapamida, indapamida mais verapamil ou indapamida mais verapamil mais enalapril) ou medicação anti-hipertensiva isolada sobre PA e HVE em homens afro-americanos com hipertensão severa.	Após 16 semanas, a PAD, a MVE e o IMVE diminuíram significativamente nos pacientes que se exercitaram, enquanto não houve mudança significativa nos sedentários.
Deligiannis et al., 1999	15 homens, 13 mulheres	48	Foram avaliados pacientes com doença renal em estágio final, submetidos a sessões de treinamento três vezes por semana, 90 minutos por sessão, durante seis meses, nos dias de não diálise, comparados também a indivíduos sedentários saudáveis, ambos com PA controlada por anti-hipertensivos não especificados.	O treinamento físico promoveu melhora da FE, porém a MVE, o IMVE e o DDVE não diferiram significativamente entre treinados e sedentários.
Hambrecht et al., 2000	64 homens	55	Avaliaram o treinamento físico seis dias por semana, durante 20 minutos, em bicicleta ergométrica e associado a exercício de 60 minutos por semana, como caminhada, exercícios calistênicos ou jogos de bola, durante seis meses, em pacientes com IC crônica. IECA ou diuréticos foram os medicamentos utilizados pela maioria dos pacientes.	O treinamento físico aumentou o volume de sangue bombeado pelo VE e diminuiu o DDVE e a FC.

Tabela 3.1: Caracterização individual de cada estudo (continuação).

Boman et al., 2009	416 homens, 307 mulheres	66	Avaliaram durante 4,8 anos pacientes com HVE em tratamento com losartana. Os pacientes foram categorizados como sedentários (nunca praticaram exercício), intermediários (≤ 30 min duas vezes/semana) ou fisicamente ativos (> 30 min duas vezes/semana).	Pacientes fisicamente ativos tiveram melhora prognóstica para desfechos cardiovasculares, mortalidade e acidente vascular encefálico, independente da HVE ou controle adequado da PA.
Sandri et al., 2012	50 homens, 10 mulheres	61	Foram avaliados pacientes com IC submetidos a quatro semanas de exercício físico. O exercício consistia em quatro sessões de treinamento de resistência, 20 minutos de bicicleta ergométrica e 60 minutos de recreação ou a um cuidado usual como controle. A maioria dos pacientes tinha hipertensão e todos tinham PA controlada, utilizando antagonistas β -adrenérgicos, IECA, diuréticos.	O programa de treinamento de resistência de quatro semanas resultou em melhora significativa da função diastólica do VE.

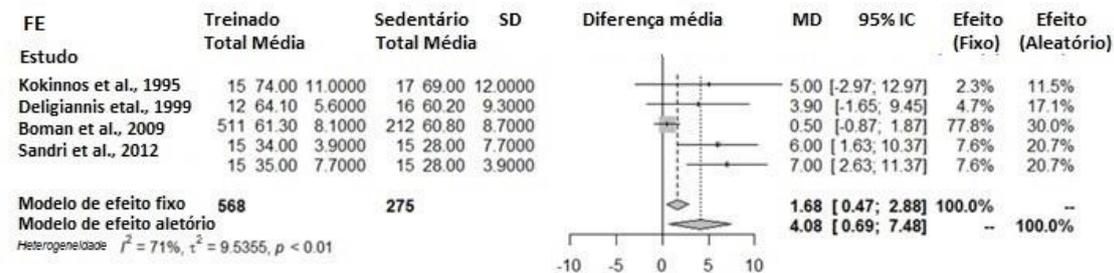
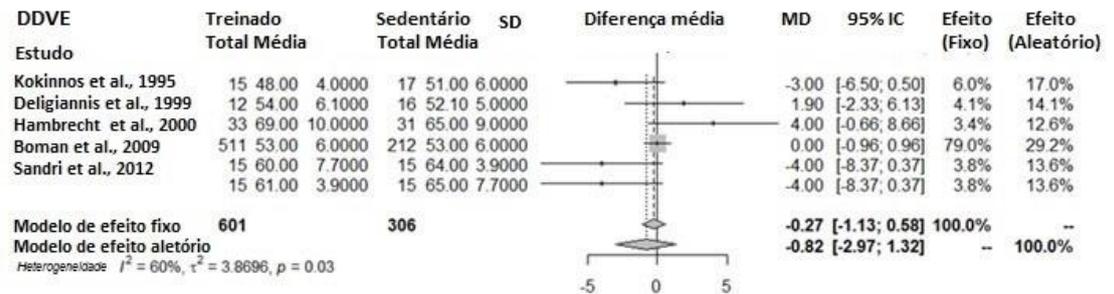
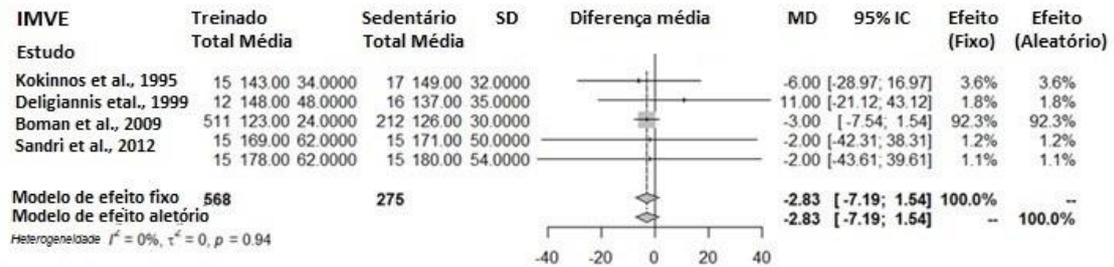
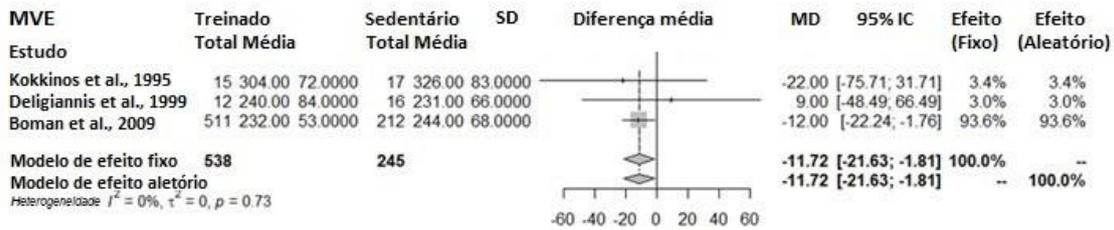


Figura 3.2: Gráficos de floresta de parâmetros da função ventricular esquerda dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos. MVE: massa do VE; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; DDVE: diâmetro diastólico final do VE; FE: fração de ejeção; IC: intervalo de confiança.

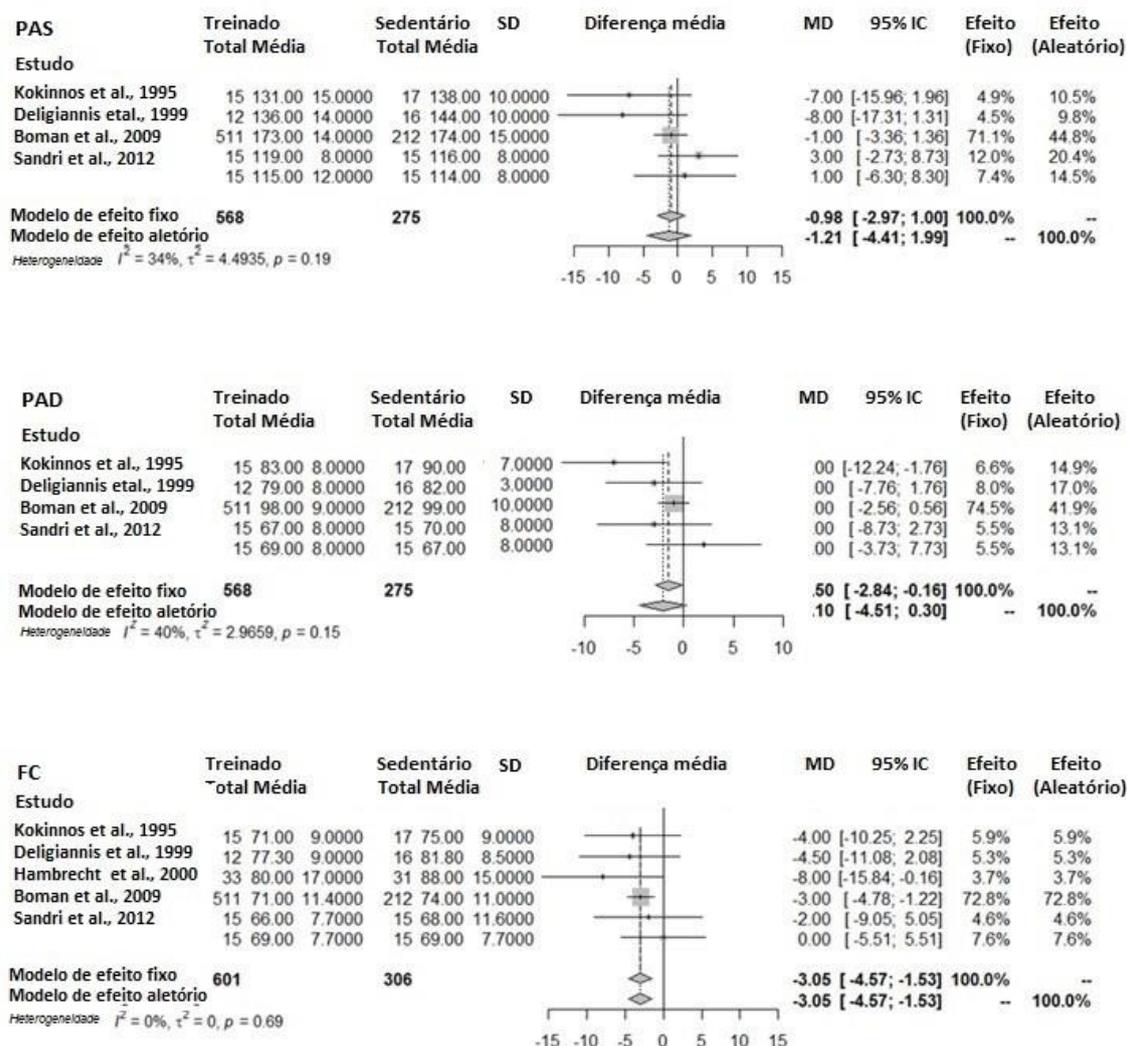


Figura 3.3: Gráficos de floresta da pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC) dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos. IC: intervalo de confiança.

Tabela 3.2: Diferença média (MD) e intervalo de confiança (IC) da estrutura e dos parâmetros de função do ventrículo esquerdo dos grupos treinado e sedentário tratados com anti-hipertensivos.

	MD (95% IC), [n; N]	valor de p	Teste de heterogeneidade		
			Heterogeneidade	I ² (%)	valor de p
MVE (g)	-11,72 (-21,63 a -1,81) [n=3; N=783]	0,0205	1,00	0,0	0,7252
IMVE (g/m ²)	-2,83 (-7,19 a 1,54) [n=4; N=843]	0,2042	1,00	0,0	0,9393
DDVE (mm)	-0,27 (-1,13 a 0,58) [n=5; N=907]	0,5315	1,58	60	0,0287
FE (%)	1,68 (0,47 a 2,88) [n=4; N=843]	0,0064	1,84	70,6	0,0087

n: número de estudos; N: número de indivíduos; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção.

Tabela 3.33: Diferença média (MD) e intervalo de confiança (IC) de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) de grupos treinados e sedentários tratados com anti-hipertensivos.

	MD (95% IC), [n; N]	valor de p	Teste de heterogeneidade		
			Heterogeneidade	I ² (%)	valor de p
PAS (mmHg)	-0,98 (-2,97 a 1,98) [n=4; N=843]	0,3317	1,23	34,0	0,1949
PAD (mmHg)	-1,50 (-2,84 a -0,16) [n=4; N=843]	0,0288	1,30	40,4	0,1521
FC (bpm)	-3,0521 (-4,57 a -1,53) [n=5; N=907]	< 0,0001	1,00	0,0	0,6891

n: número de estudos; N: número de indivíduos.

Tabela 3.4: Níveis pressóricos (média ± desvio padrão) dos pacientes hipertensos antes e após os protocolos de exercício físico.

Estudo	Grupos	Antes		Depois	
		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Kokkinos et al, 1995	Sedentário	139 ± 13	88 ± 6	138 ± 10	90 ± 7
	Treinado	138 ± 10	88 ± 7	131 ± 15	83 ± 8
Deligiannis et al, 1999	Sedentário	143 ± 7	82 ± 5	144 ± 10	82 ± 3
	Treinado	145 ± 17	87 ± 8	136 ± 14	79 ± 8
Sandri et al., 2012	Sedentário	116 ± 12	71 ± 12	116 ± 8	70 ± 8
	Treinado	118 ± 12	66 ± 8	119 ± 8	67 ± 8
Sandri et al., 2012	Sedentário	113 ± 12	66 ± 8	114 ± 8	67 ± 8
	Treinado	113 ± 12	65 ± 8	115 ± 12	69 ± 8

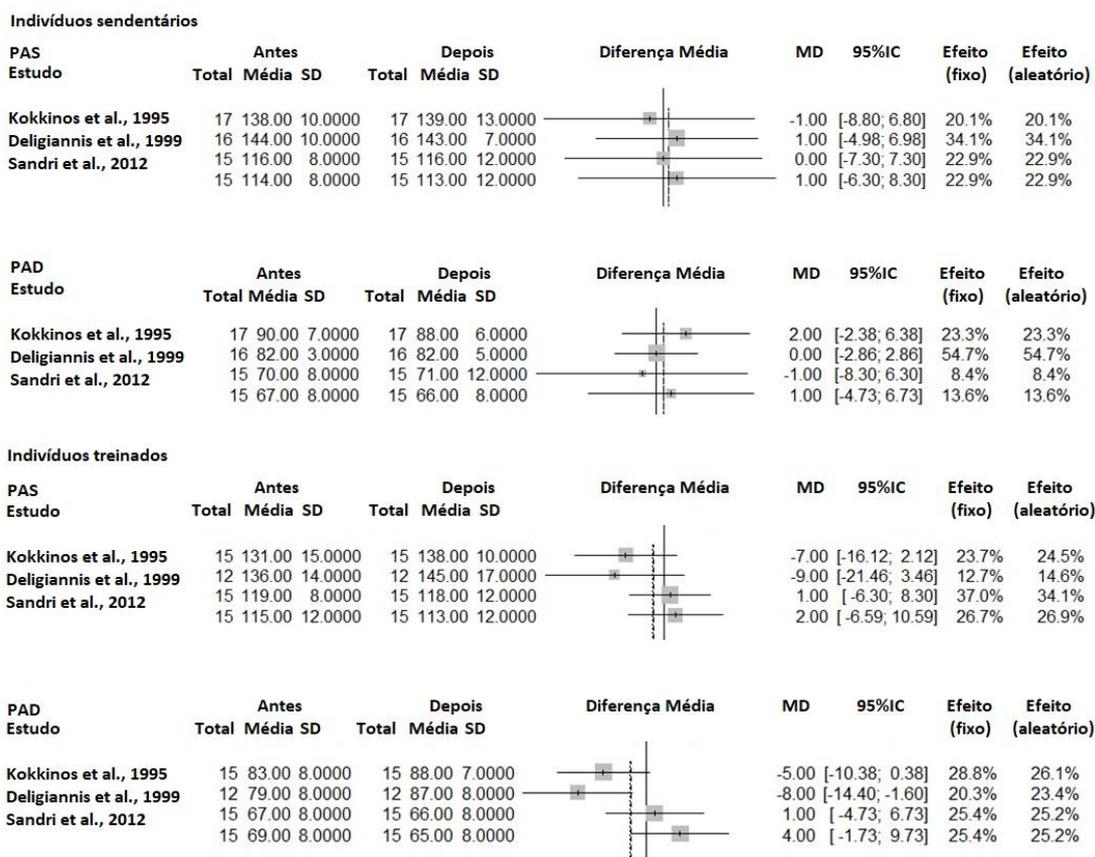


Figura 3.4: Gráfico de floresta da variação entre dos níveis pressóricos antes e após os protocolos de exercício físico em pacientes hipertensos.

4. DISCUSSÃO

A metanálise dos parâmetros do ecocardiograma de indivíduos em uso de fármacos anti-hipertensivos e que ao mesmo tempo praticavam exercício físico regular demonstrou regressão da MVE e aumento da FE em relação ao grupo sedentário. Não foi observada alteração da DDVE e foi observado uma tendência de redução do IMVE. Também foi observado que a associação reduz a PAD, a FC e tende a reduzir a PAS.

A heterogeneidade dos dados consiste nas diferenças entre os estudos quanto aos parâmetros estudados, sendo fundamental avaliar o grau de confiança dos resultados (MELSEN et al., 2014). Nossa escolha foi avaliar a abordagem utilizando o efeito fixo para estimar o efeito do tratamento combinado, uma vez que a maioria dos parâmetros apresentou heterogeneidade baixa a moderada e devido ao baixo número de estudos publicados comparando a terapia combinada (SERGHIOU; GOODMAN, 2018).

Os estudos de metanálise podem ser compostos por pelo menos dois estudos (VALENTIN; PIGOTT; ROTHSTEIN, 2010) e uma revisão sistemática pode investigar vários resultados e nem sempre todos os estudos incluídos relatam dados para toda a revisão dos resultados de interesse (CHAN et al., 2004).

A busca nas bases de dados foi realizada com tempo indeterminado até 2018. O primeiro estudo publicado descrevendo o uso de anti-hipertensivos associado a algum tipo de exercício físico foi realizado por Ambrosio e colaboradores (1978). Eles avaliaram o teste de esforço máximo antes e após 10 dias de tratamento com propranolol oral, e observaram que o tratamento com anti-hipertensivo melhorou as alterações isquêmicas induzidas pelo exercício e o desempenho cardíaco em indivíduos hipertensos que apresentavam HVE.

A escolha de usar estudos com pelo menos três semanas de treinamento foi baseada nos achados de Murias, Kowalchuk e Paterson (2010), que observou aumento substancial do consumo máximo de oxigênio após três, seis, nove e 12 semanas de treinamento.

A hipótese do presente trabalho foi mostrar a melhora da regressão da HVE em humanos tratados com terapia anti-hipertensiva e que praticavam exercício físico regular. Os estudos utilizados para avaliar a hipótese tiveram variabilidade quanto aos protocolos de exercício físico e aos fármacos utilizadas. No entanto, todos juntos demonstraram os benefícios da terapia combinada.

De acordo com a revisão de Hegde e Solomon (2015), o exercício físico também está associado ao desenvolvimento de HVE, mas o remodelamento cardíaco devido à HA é patológico, com hipertrofia de miócitos, fibrose, risco de insuficiência cardíaca e mortalidade, enquanto a HVE em atletas geralmente não é patológica e fibrose não é observada.

A HVE é uma resposta compensatória ao aumento da sobrecarga de pressão em indivíduos hipertensos. É geralmente caracterizada pelo aumento da massa e do volume das câmaras do VE (ver GAASCH; ZILE, 2011). O remodelamento estrutural do coração está associado ao aumento da morbimortalidade devido ao aumento do risco cardiovascular (TOVILLAS-MORÁN et al., 2009). Kim e colaboradores (2018) observaram, em um período de oito anos, maior incidência de morte cardíaca em indivíduos hipertensos com HVE em comparação com indivíduos hipertensos sem HVE. A influência da redução da PA na regressão da HVE foi demonstrada por Simpson e colaboradores (2010) na qual uma redução de 9 mmHg na PAS promoveu a regressão da MVE. Além disso, em metanálise realizada por Zhang e colaboradores. (2013) descreve que a redução da PAD tem um efeito importante para a regressão da HVE de indivíduos hipertensos, especialmente acima de 60 anos.

O tratamento farmacológico anti-hipertensivo desempenha um papel importante na redução da PA, levando à regressão da hipertrofia cardíaca, como demonstrado no estudo de Avanza Júnior e colaboradores (2000), em que o tratamento com enalapril, losartana ou ambos os medicamentos combinados reduziram a PA acompanhada de redução do IMVE.

A prática de exercícios físicos por si só também promove a regressão da HVE associada à redução da PA (NOGUEIRA, 1999). Pitsavos e colaboradores (2011) mostraram que exercícios aeróbicos regulares durante 16 semanas promove redução da PA e redução do IMVE em homens com hipertensão leve. Mais recentemente, uma metanálise que também estudou os benefícios do exercício na HVE em indivíduos hipertensos comparados a indivíduos hipertensos que não praticavam exercício físico regular, ambos não utilizavam medicação anti-hipertensiva, mostrou redução da PAD e do IMVE (TELEB et al., 2017).

Em relação a associação do exercício físico ao tratamento farmacologia com anti-hipertensivos, Kelemen e colaboradores (1990) mostraram que o tratamento com propranolol ou diltiazem não proporcionou nenhum benefício sinérgico aos efeitos anti-hipertensivos do exercício quando comparado à terapia com placebo em indivíduos

hipertensos leves. A associação de exercício físico e anti-hipertensivos também foi estudada em animais, como o estudo de Ziada e colaboradores (2009) em SHR tratados com lisinopril combinado com exercício físico em esteira motorizada por 10 semanas, no qual foi observada redução da PA e melhora da FE em 25%, embora não tenha sido observado alteração da função ventricular e a morfologia do VE. Da mesma forma, Azevedo e colaboradores (2003) demonstraram que o tratamento com losartana combinado ao exercício físico por 18 semanas, em SHR, não teve efeito adicional sobre a PA ou HVE, em comparação ao uso da losartana isoladamente.

Os benefícios do exercício físico em hipertensão e doenças cardiovasculares, prevenção e terapia, têm algumas afirmações mecanicistas. O benefício do anti-hipertensivo é fornecido pelo mecanismo básico do medicamento, e os benefícios do exercício físico são semelhantes entre combinação e não combinação, agindo como um efeito adicional. O mecanismo dos benefícios do exercício físico na prevenção e tratamento de hipertensão e doenças cardiovasculares não foi totalmente esclarecido. Algumas hipóteses, baseadas principalmente em abordagens experimentais, são: estresse oxidativo e redução de espécies reativas de oxigênio (ADAMS et al., 2005; ROQUE et al., 2013); aumento do óxido nítrico, expressão de superóxido dismutase e antioxidantes, melhora da reatividade vascular (ROQUE et al., 2013), melhora da função vascular devido à diminuição da resposta vasoconstrição adrenérgica e dos níveis de endotelina-1 (PESCATELLO et al., 2004); remodelamento vascular com aumento do calibre arterial em humanos (DINENNO et al., 2004) e melhora do controle barorreceptor da atividade do nervo simpático (PESCATELLO et al., 2004). Uma revisão de Bernardo e colaboradores (2017) descreveu um papel protetor do exercício crônico em seres humanos saudáveis, apesar da hipertrofia. Essa condição de hipertrofia fisiológica é desenvolvida principalmente para numerosos fatores de crescimento liberados em resposta ao exercício, ativando a sinalização PI3K-Akt. A hipertrofia como doença cardíaca é desencadeada por superestimulação simpática e angiotensina associada à perda ou diminuição de fatores de proteção, potencialmente restabelecida pelo exercício, como mencionado acima (BERNARDO et al., 2017).

A presente metanálise mostrou que a prática de exercícios físicos pode contribuir para promover a regressão da MVE em indivíduos que fazem uso de fármacos anti-hipertensivos. Essas alterações estão relacionadas à redução da PAD e da FC, com alguma redução da PAS, embora não tenha sido significativa. Em relação aos parâmetros cardíacos utilizados para avaliar a função do VE, apenas FE e DDVE foram estudados.

Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o efeito dessa associação sobre a função cardíaca, como o diâmetro sistólico do VE e as velocidades de fluxo transmitral (BARBOSA et al., 2009). A limitação da presente revisão foi o baixo número de estudos realizados em seres humanos combinando exercício físico e tratamento medicamentoso anti-hipertensivo. Para dar uma recomendação mais consistente, mais estudos e testes são necessários.

CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO E CONCLUSÃO FINAIS

A HA é uma doença crônica com alta prevalência e um dos principais fatores de risco para agravos de saúde, entre eles a HVE e a IC. Tanto a terapia medicamentosa quanto a não medicamentosa tem por objetivo o controle da PA e a redução das consequências da HA. O exercício físico é uma das terapias não medicamentosas mais frequentemente prescritas na abordagem médica para a prevenção e tratamento de DCV, assim como para promover vida saudável. Além de controlar a PA, fármacos anti-hipertensivos e o exercício físico promovem a regressão da HVE pela redução da PA, entre outros fatores.

É importante ressaltar que até o momento poucos estudos sobre a associação do tratamento medicamentoso e não-medicamentosos foram realizados, e o presente estudo forneceu informações relevantes sobre a prática de exercícios físicos como fator de melhoria da eficácia do tratamento com captopril ou losartana, indicando até mesmo a possibilidade da redução da dose.

A associação do tratamento da HA com captopril ou losartana demonstrou ter efeito benéfico sobre os parâmetros indicadores de HVE avaliados experimentalmente em SHR no presente trabalho. O tratamento com captopril reduziu a PA em todas as doses avaliadas e promoveu melhoria dos parâmetros do ECG, como observado pela redução dos intervalos QT e QTc nas doses de 25 e 50 mg/kg. Porém a associação do exercício físico ao tratamento com captopril não promoveu efeito benéfico adicional, contrariando a hipótese de que a redução da dose poderia ser indicada para promover os mesmos benefícios sobre a PA e regressão da HVE, quando na associação.

O tratamento com losartana promoveu melhoria da PA apenas na maior dose utilizada, não promoveu melhora da FC e dos parâmetros do ECG, no entanto a associação do exercício físico com a losartana reduziu adicionalmente a atividade de MMP-2, comparado ao tratamento com losartana nos SHR sedentários, o que ocorreu de forma semelhante para as três doses avaliadas, indicando que a menor dose pode ser utilizada para o mesmo benefício.

Em relação às alterações morfoestruturais, não foram observadas diferenças dos tratamentos com captopril ou losartana comparados ao tratamento com veículo, tanto em animais sedentários ou treinados. A associação com o exercício físico também não

promoveu redução dos parâmetros indicadores de inflamação ou do comprimento dos cardiomiócitos.

O estudo de metanálise demonstrou que a prática de exercício físico por indivíduos em tratamento com fármacos anti-hipertensivos tem o benefício da redução da MVE, desse modo, a associação da prática de exercício deve ser considerada para prevenção e tratamento da HVE em indivíduos hipertensos, que utilizam medicamentos anti-hipertensivos.

O reduzido número de estudos encontrados para a realização da metanálise reforça a necessidade de mais estudos abordando essa associação, afim de consolidar a importância da associação da terapia farmacológica e não farmacológica para prevenção e tratamento de DCV. Além disso, novos estudos precisam ser realizados para entender os mecanismos dos benefícios da associação.

CAPÍTULO V: REFERÊNCIAS

ADAMS, V. et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 555-562, 2005

AKHRAS, F., JACKSON, G. The role of captopril as single therapy in hypertension and angina pectoris. **International Journal of Cardiology**, v. 33, n. 2, p. 259–266, 1991.

AL-MAJED, A. R. A. et al. Losartan: Comprehensive Profile. **Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology**, v. 40, p. 159-194, 2015.

ALMEIDA, F. A. DE et al. Tratamento da hipertensão arterial no paciente com deficit de função renal. **Rev. bras. hipertens**, v. 9, n. 3, p. 288–292, 2002.

AMBROSIO, G. B. et al. Maximal exercise test in patients with essential hypertension treated with propranolol. **European Journal of Cardiology**, v. 7, n. 2–3, p. 137–145, 1978.

ANTONIO, R. C. et al. Antioxidant effect of doxycycline decreases MMP activity and blood pressure in SHR. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 386, n. 1–2, p. 99–105, 2014.

AUGUSTINE, D. X.; HOWARD, L. Left Ventricular Hypertrophy in Athletes: Differentiating Physiology From Pathology. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 20, n. 12, p. 1-11, 2018.

AVANZA JÚNIOR, A. C., EL AOUAR, L. M., MILL, J. G. Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 2, p. 111–117, 2000.

AZEVEDO, L. F. F. et al. Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 36, n. 11, p. 1595–603, 2003.

BAHRAINNY, S. et al. Exercise training bradycardia is largely explained by reduced intrinsic heart rate. **International Journal of Cardiology**, v. 222, p. 213–216, 2016.

- BAILLARD, C. et al. Converting Enzyme Inhibition Normalizes QT Interval in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 36, n. 3, p. 350–354, 2000.
- BARBOSA, M. M., NUNES, M. C. P., CAMPOS-FILHO, O. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 6, p. e265-e302, 2009.
- BAZETT, H. C. an Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 2, n. 2, p. 177–194, 1997.
- BEINART, R. et al. The QT Interval is Associated with Incident Cardiovascular Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 18, n. 64, p. 2111–2119, 2014.
- BENCZE, M., BEHULIAK, M., ZICHA, J. The impact of four different classes of anesthetics on the mechanisms of blood pressure regulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Physiological research**, v. 62, n. 5, p. 471–478, 2013.
- BERNARDO, B.C. et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 1, p. 191-227, 2010
- BING, O. H. L. et al. The Spontaneously Hypertensive Rat as a Model of the Transition from Compensated Left Ventricular Hypertrophy to Failure. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 27, p. 383–396, 1995.
- BLAIR, S. N., LAMONTE, M. J., NICHAMAN, M. Z. The evolution of physical activity recommendations: how much is. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 5, p. 913–920, 2004.
- BOMAN, K. et al. Exercise and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in relation to structure and function of left ventricular hypertrophy: The LIFE study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 16, n. 2, p. 242–248, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**. v. 1, 2018.

BROOKS, W. W. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on myocardial fibrosis and function in hypertrophied and failing myocardium from the spontaneously hypertensive rat. **Circulation**, 1997.

CAMELLITI, P.; BORG, T. K.; KOHL, P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. **Cardiovascular Research**, v. 65, n. 1, p. 40–51, 2005.

CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 3, p. 261–271, 2003.

CARNEIRO-JÚNIOR, M. A. et al. Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 11, p. 1042–1046, 2010.

CARNEIRO-JÚNIOR, M. A. et al. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 57, n. 1, p. 119–128, 2013.

CARTER, C. S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 60, n. 11, p. 1437–46, 2005.

CASALE, P. N. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. **Annals of Internal Medicine**, v. 105, n. 2, p. 173–178, 1986.

CERBAI, E. et al. Long-term treatment of spontaneously hypertensive rats with losartan and electrophysiological remodeling of cardiac myocytes. **Cardiovascular Research**, v. 45, n. 2, p. 388–396, 2000.

CHAN, A.W. et al. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. **Canadian Medical Association Journal**, v. 171, n. 7, p. 735-740, 2004.

CHOBANIAN, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **JAMA**, v.

289, n. 19, p. 2560- 2572., 2003.

COOTE, J. H.; SATO, Y. Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat. **Circulation Research**, v. 40, n. 6, p. 571–577, 1977.

COWAN, B. R., YOUNG, A. A. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin system blockade. **Current Hypertension Reports**, v. 11, n. 3, p. 167–172, 2009.

CRUMB, W., CAVERO, I. QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 7, p. 270–280, jul. 1999.

CUSPIDI, C. et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension : an updated review of echocardiographic studies. **Journal of Human Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 343–349, 2012.

DE ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Registro brasileiro de insuficiência cardíaca – aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 6, p. 433–442, 2015.

DELIGIANNIS, A. et al. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. **International Journal of Cardiology**, v. 70, n. 3, p. 253–266, 1999.

DINENNO, F.A. et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. **The Journal of Physiology**, v. 534, n. 1, p. 287-295, 2001

DOGGRELL, S. A., BROWN, L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovascular Research**, v. 39, n. 1, p. 89–105, 1998.

DOSTAL, D. E.; BAKER, K. M. The cardiac renin-angiotensin system: Conceptual, or a regulator of cardiac function? **Circulation Research**, v. 85, n. 7, p. 643–650, 1999.

DRAZNER, M. H. The progression of hypertensive heart disease. **Circulation**, v. 123, n. 3, p. 327–334, 2011.

ENYINNIA, D. et al. The effects of captopril treatment and exercise and blood pressure, endothelium function and gene expression of the Renin Angiotensin System in the spontaneously hypertensive rat. **The FASEB Journal**. v. 30, n. 1, s. 1206.4, 2016.

EVANGELISTA, F. S., BRUM, P. C., KRIEGER, J. E. Duration-controlled swimming

exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 12, p. 1751–1759, 2003.

FAN, D. et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. **Fibrogenesis and Tissue Repair**, v. 5, n. 1, p. 1, 2012.

FAZAN JÚNIOR, R., SILVA, V. J. D., SALGADO, H. C. Modelos de hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 19–29, 2001.

FERREIRA FILHO, C. et al. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. **Clinics**, v. 65, n. 7, p. 723–728, 2010.

FONTANA, V. et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, n. 7–8, p. 656–662, 2012.

FONTANA, V. et al. Consistent Alterations of Circulating Matrix Metalloproteinases Levels in Untreated Hypertensives and in Spontaneously Hypertensive Rats: A Relevant Pharmacological Target. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 109, n. 2, p. 130–137, 2011.

FRANKLIN, S. S., WONG, N. D. Hypertension and cardiovascular disease: Contributions of the Framingham Heart Study. **Global Heart**, v. 8, n. 1, p. 49–57, 2013.

FRIDERICIA, L. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. **Acta Medica Scandinavica**, p. 341–342, 1920.

FUNCK-BRENTANO, C.; JAILLON, P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. **The American Journal of Cardiology**, v. 72, n. 6, p. 17B–22B, 1993.

FYHRQUIST, F., SAIJONMAA, O. Renin-angiotensin system revisited. **Journal of Internal Medicine**, v. 264, n. 3, p. 224–236, 2008.

GAASCH, W. H., ZILE, M. R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 17, p. 1733–1740, 2011.

GALETTA, F. et al. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 64, n. 8, p. 516–520, 2010.

GARCIA, J. A. D., INCERPI, E. K. Fatores e Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia

Ventricular Esquerda e o Papel Anti-Hipertrófico do Óxido Nítrico. **Arq. Bras. Cardiol Bras. Cardiol**, v. 90, n. 6, p. 443–450, 2008.

GHADIEH, A. S., SAAB, B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 61, n. 3, p. 233–9, 2015.

GONZÁLEZ, A. et al. Myocardial remodeling in hypertension toward a new view of hypertensive heart disease. **Hypertension**, v. 72, n. 3, p. 549–558, 2018.

GOURINE, A. V., ACKLAND, G. L. Cardiac Vagus and Exercise. **Physiology**, v. 34, n. 1, p. 71–80, 2018.

GRANT, C., GREENE, D. G., BUNNELL, I. L. Left ventricular enlargement and hypertrophy. **The American Journal of Medicine**, v. 39, n. 6, p. 895–904, 1965.

GUIMÃRAES, G. V. et al. Hypotensive Effect of Heated Water-Based Exercise Persists After 12-Week Cessation of Training in Patients With Resistant Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 12, p. 1641–1647, 2018.

HAMBRECHT, R. et al. Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients With Chronic Heart Failure. **JAMA**, v. 283, n. 23, p. 3095–3101, 2000.

HAUGAA, K. H. et al. Impact of left ventricular hypertrophy on QT prolongation and associated mortality. **Heart Rhythm**, v. 11, n. 11, p. 1957–1965, 2014.

HAZARI, M. S. et al. Continuous electrocardiogram reveals differences in the short-term cardiotoxic response of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats to doxorubicin. **Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology**, v. 110, n. 1, p. 224–34, 2009.

HAZARI, M. S. et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 7, p. 951–7, jul. 2011.

HEGDE, S. M., SOLOMON, S. D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. **Curr Hypertens Rep**, v. 17, n. 10, p. 77, 2015.

HERMAN, L. L., BASHIR, K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>> Acesso em 08 de janeiro de 2020.

HIGGINS, J. et al. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: A critical appraisal of guidelines and practice. **Journal of Health Services Research and Policy**, v. 7, n. 1, p. 51–61, 2002.

HINDERLITER, A. et al. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 12, p. 1333–1339, 2002.

HUNT, S. A. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developpe. **Circulation**, v. 119, n. 14, p. e391–e479, 2009.

IBRAHIM, J., BERK, B. C., HUGHES, A. D. Comparison of Simultaneous Measurements of Blood Pressure by Tail-Cuff and Carotid Arterial Methods in Conscious Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 28, p. 57–72, 2006.

ILIEV, A. Evaluation of structural myocardial changes during chronic hypertensive states in rats. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2018.

ITO, T. Matrix Metalloproteinases in Hypertensive Heart Disease: New Mechanistic Insights. **Hypertension Research**, v. 31, n. 6, p. 1061–1062, 2008.

IZADI, M. R. et al. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, n. 1, p. 47–55, 2018.

KANNAN, A., JANARDHANAN, R. Hypertension as a risk factor for heart failure. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 7, 2014.

KANNEL, W. B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. **Am J Med**, v. 26, n. 75, p. 4–11, 1983.

KELEMEN, M. H. et al. Exercise training combined with antihypertensive drug

therapy. Effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. **JAMA.**, v. 263, n. 20, p. 2766–2771, 1990.

KIM, Y. H. et al. Impact of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients underwent successful percutaneous coronary intervention with drug eluting stents on long-term clinical outcomes. **Medicine**, v. 97, n. 35, p. 1–9, 2018.

KLIMAS, J. et al. Discrepant regulation of QT (QTc) interval duration by calcium channel blockade and angiotensin converting enzyme inhibition in experimental hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 111, n. 4, p. 279–88, 2012.

KLIMAS, J., KRUZLIAK, P., RABKIN, S. W. Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment. **Hypertension Research**, v. 38, n. 7, p. 447–454, 2015.

KOBORI, H. et al. Angiotensin II Blockade and Renal Protection. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 17, p. 3033–3042, 2013.

KOKKINOS, P. F. et al. Effects of Regular Exercise on Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in African-American Men with Severe Hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 30, n. 22, p. 1462–1467, 1995.

KOPRDOVÁ, R.; CEBOVÁ, F.; KRISTEK, F. Long-Term Effect of Losartan Administration on Blood Pressure, Heart and Structure of Coronary Artery of Young Spontaneously Hypertensive Rats. **Physiol Res**, v. 58, n. 3, p. 327–335, 2009.

KRISTEK, F.; DROBNA, M.; CACANYIOVA, S. Different structural alterations in individual conduit arteries of SHR compared to wistar rats from the prehypertensive period to late adulthood. **Physiological Research**, v. 66, n. 5, p. 769–780, 2017.

KOKUBO, M. et al. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. **Hypertension Research**, v. 28, n. 7, p. 601–609, 2005.

KUNISEK, J. et al. Influence of the left ventricular types on Qt intervals in hypertensive patients. **Anadolu Kardiyoloji Dergisi**, v. 15, n. 1, p. 33–39, 2015.

LANG, R. M. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1- 39.e14, 2015.

- LAZZERONI, D., RIMOLDI, O., CAMICI, P. G. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. **Circulation Journal**, v. 80, n. 3, p. 555–564, 2016.
- LEE, H., KIM, K. C., HONG, Y. M. Changes of Bax, Bcl-2, CCR-2, MCP-1, and TGF- β 1 genes in the left ventricle of spontaneously hypertensive rat after losartan treatment. v. 62, n. 3, p. 95–101, 2019.
- LEITE, A. L. J. et al. The immunomodulatory effects of the Enalapril in combination with Benznidazole during acute and chronic phases of the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. **Acta Tropica**, v. 174, n. May, p. 136–145, 2017.
- LEONG, X. F., NG, C. Y., JAARIN, K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–11, 2015.
- LERMAN, L. O. et al. Animal models of hypertension: An overview. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 146, n. 3, p. 160–173, 2005.
- LIBONATI, J. R. Cardiac Effects of Exercise Training in Hypertension. **International Scholarly Research Notices**, v. 2013, n. 8, p. 1–9, 2013.
- LINZBACH, A. J. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. **Am J Cardiol.**, v. 5, p. 370–382, 1960.
- LO PRESTI, R., HOPPS, E., CAIMI, G. Gelatinases and physical exercise: A systematic review of evidence from human studies. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 37, p. e8072, 2017.
- LOCATELLI, J. et al. Swim training attenuates the adverse remodeling of LV structural and mechanical properties in the early compensated phase of hypertension. **Life Sciences**, v. 187, n. July, p. 42–49, 2017.
- LONNEBAKKEN, M. T. et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania salute network). **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 3, 2017.
- LYONS, H. J.; CHURCHILL, P. C. Renin secretion from rat renal cortical cell suspensions. **American Journal of Physiology**, v. 228, n. 6, p. 1835–1839, 1975.
- MA, T. K. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular

diseases: current status. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 6, p. 1273–1292, 2010.

MACERA, C. A, HOOTMAN, J. M., SNIEZEK, J. E. Major public health benefits of physical activity. **Arthritis and rheumatism**, v. 49, n. 1, p. 122–128, 2003.

MAIA, R. C. A. et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 11, p. 1010–1022, 2015.

MAIDA, K. D. et al. Physical training associated with Enalapril but not to Losartan, results in better cardiovascular autonomic effects. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 203, p. 33–40, 2016.

MALACHIAS, M. et al. **7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016.

MANEESAI, P. et al. Effect of asiatic acid on the Ang II-AT 1 R-NADPH oxidase-NF- κ B pathway in renovascular hypertensive rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 390, n. 10, p. 1073–1083, 2017.

MARTINS-MENESES, D. T. et al. Mat Pilates training reduced clinical and ambulatory blood pressure in hypertensive women using antihypertensive medications. **International Journal of Cardiology**, v. 179, p. 262–268, 2015.

MELSEN, W. G. et al. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 2, p. 123–129, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus: mortalidade - 2017. Disponível em: < <http://tabnet.us.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def> > Acesso em 30 de agosto de 2019.

MIZUNO, K. et al. Effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on cardiac hypertrophy and the tissue angiotensin II content in spontaneously hypertensive rats. **Life sciences**, v. 51, n. 5, p. 367–374, 1992.

MORONI, C. et al. Effects of losartan on left ventricular mass: a three-year follow-up in elderly hypertensives with myocardial hypertrophy despite successful conventional antihypertensive treatment. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 21, n. 6, p. 1323–1328,

2017.

MULLA, S., SIDDIQUI, W. J. Losartan. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526065/>> Acesso em 08 de janeiro de 2020.

MURIAS, J. M., KOWALCHUK, J. M., PATERSON, D. H. Time course and mechanisms of adaptations in cardiorespiratory fitness with endurance training in older and young men. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 3, p. 621–627, 2010.

NAKOS, I. et al. Exercise training attenuates the development of cardiac autonomic dysfunction in diabetic rats. **In Vivo**, v. 32, n. 6, p. 1433–1441, 2018.

NOGUEIRA, J. B. Left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. Benefits of its reversal. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 73, n. 1, p. 103–12, 1999.

NUNAN, D. *et al.* Physical activity for the prevention and treatment of major chronic disease: an overview of systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 2, p. 56, 2013.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, p. 84–90, 1998.

OIKARINEN, L. et al. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1883–1891, 2001.

OKADA, M. et al. Effects of captopril and telmisartan on matrix metalloproteinase-2 and -9 expressions and development of left ventricular fibrosis induced by isoprenaline in rats. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 33, n. 9, p. 1517–21, 2010.

OKAMOTO, K., AOKI, K. Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. **Japanese Circulation Journal**, v. 27, n. 3, p. 282–293, 1963.

OKTAY, A. A. et al. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 59, n. 3, p. 235–246, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Noncommunicable diseases country profiles 2018**. Geneva, p. 1 - 252, 2018.

OPDENAKKER, G., VAN DEN STEEN, P. E., VAN DAMME, J. Gelatinase B: A tuner and amplifier of immune functions. **Trends in Immunology**, v. 22, n. 10, p. 571–579, 2001.

PAGAN, L. U. et al. Low-intensity aerobic exercise improves cardiac remodelling of adult spontaneously hypertensive rats. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 23, n. 9, p. 6504–6507, 2019.

PASTORE, C. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arq Bras Cardiol**, v. 106, n. 4Supl.1, p. 1–23, 2016.

PAULUCCI, T. D. et al. Analysis of care given to patients with hypertension in Belo Horizonte, according to telephone survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 227–240, 2014.

PEDERSEN, B. K., SALTIN, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. **Insulin**, v. 16, p. 3–63, 2006.

PESCATELLO, L. S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, 2004.

PETERSON, J. T. et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. **Circulation**, v. 103, n. 18, p. 2303–2309, 2001.

PETI-PETERDI, J.; HARRIS, R. C. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, n. 7, p. 1093–1096, 2010.

PITSAVOS, C. et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. **Hellenic journal of cardiology : HJC.**, v. 52, p. 6–14, 2011.

POKHAREL, P., BELLA, J. N. Regression of left ventricular hypertrophy : lessons from clinical trials. **OA Evidence-Based Medicine**, v.30, p. 1, n. 2, p. 13, 2013.

PONIKOWSKI, P. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. **ESC Heart Failure**, v. 1, n. 1, p. 4–25, 2014.

PÓVOA, R., SOUZA, P. R. Análise crítica do eletrocardiograma e do ecocardiograma na detecção da hipertrofia ventricular esquerda. **Revista Brasileira de Hipertensao**, v.

15, n. 2, p. 81–89, 2008.

PRAGA, M.; MORALES, E. Renal damage associated with proteinuria. **Kidney International, Supplement**, v. 62, n. 82, p. 42–46, 2002.

RAMOS, D. C.; CASALI, A. C. G. Antagonistas Dos Receptores Da Angiotensina II: Uma Revisão De Classe. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 1, n. 1, p. 80–94, 2012.

REIMERS, A., KNAPP, G., REIMERS, C.-D. Effects of Exercise on the Resting Heart Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 12, p. 503, 2018.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT 1. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 3, p. 293–302, 2000.

RIET, L. TE et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation research**, v. 116, n. 6, p. 960–975, 2015.

ROQUE F.R.; et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. **British Journal of Pharmacology**, v. 168, n. 3, p. 686-703, 2013

ROSSONI, L. V et al. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 12, p. 2349–2358, 2011.

SAHA, D. C. et al. Comparison of cardiovascular effects of tiletamine – zolazepam, pentobarbital, and ketamine – xylazine in male rats. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS**, v. 46, n. 2, p. 74–80, 2007.

SALAH, E. M. et al. Captopril Attenuates Cardiovascular and Renal Disease in a Rat Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 71, n. 4, p. 205–214, 2018.

SANDRI, M. et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction : The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. **European Heart Journal**, v. 33, p. 1758–1768, 2012.

SANTELLI, J. L., MION JÚNIOR, D. Captopril associado à hidroclorotiazida no

tratamento da hipertensão leve e moderada. Estudo multicêntrico brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. n^o 5, p. 713–716, 1998.

SANTOS, R. A. S. et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 505–553, 2018.

SANTOS, R. A. S. et al. The Renin-Angiotensin System: Going Beyond the Classical Paradigms. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 316, n. 5, p. H958–H970, 2019.

SCHIATTARELLA, G. G., HILL, J. A. Inhibition of Hypertrophy Is a Good Therapeutic Strategy in Ventricular Pressure Overload. **Circulation**, v. 131, n. 16, p. 1435–1447, 2015.

SCHILLACI, G. et al. Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in hypertension. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 8, p. 909–913, 2006.

SERGHIOU, S., GOODMAN, S. N. Random-Effects Meta-analysis: Summarizing Evidence With Caveats. **JAMA**, v. 19, p. E1–E2, 2018.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, n. January, p. 1–25, 2015.

SIMÃO, A. F. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 6, p. 1-63.

SIMKO, F. et al. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodeling: Different protection with melatonin and captopril. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. SUPPL. 1, p. 13–18, 2010.

SIMPSON, H. J. et al. Left ventricular hypertrophy: Reduction of blood pressure already in the normal range further regresses left ventricular mass. **Heart**, v. 96, n. 2, p. 148–152, 2010.

SMITH, P. K. et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. **Analytical Biochemistry**, v. 150, n. 1, p. 76–85, 1985.

SOARES, E. R. et al. Cardiac and renal effects induced by different exercise workloads in renovascular hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological**

Research, v. 44, n. 6, p. 573–582, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

SOLIMAN, E. Z. et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. **Circulation**, v. 136, n. 5, p. 440–450, 2017.

SPINALE, F. G. MMP: Influence on Cardiac Form and Function. **Physiological reviews**, v. 87, p. 1285–1342, 2007.

SUN, G.-Z. et al. Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–8, 2019.

SUNG M. M., SCHULZ C. G., WANG W., et al. Matrix metalloproteinases-2 degrades the cytoskeletal protein α -actinin in peroxybitrite mediated myocardial injury. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 43, p. 429-436, 2007.

TAKIMOTO-OHNISHI, E.; MURAKAMI, K. Renin–angiotensin system research: from molecules to the whole body. **Journal of Physiological Sciences**, v. 69, n. 4, p. 581–587, 2019.

TALHOUK, R. S., CHIN, J. R., UNEMORI, E. N. et al. Proteinases of the mammary gland: Developmental regulation in vivo and vectorial secretion in culture. **Development**, v. 112, n. 2, p. 439–49, 1991.

TELEB, M. et al. Effect of Exercise on Left Ventricular Mass Index by Echocardiography in Mild and Moderate Hypertension : A Meta - Analysis. **Research in Cardiovascular Medicine**, v. 6, p. 50–56, 2017.

TENIENTE-VALENTE, R. et al. Improvement of diastolic function after regression of left ventricular hypertrophy. **Arch Cardiol Mex**, v. 78, p. 392–399, 2008.

TOMANEK, R. J., HOVANEC, J. M. The effects of long-term pressure-overload and aging on the myocardium. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 13, n. 5, p. 471–488, 1981.

TOVILLAS-MORÁN, F. J. et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality and Left Ventricular Geometric Patterns in Hypertensive Patients Treated in Primary Care.

Revista Española de Cardiología, v. 62, n. 3, p. 246–254, 2009.

TRIGGLE, D. J. Angiotensin II receptor antagonism: Losartan-sites and mechanisms of action. **Clinical Therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 1005–1030, 1995.

TRINKLEY, K. E. et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: Essentials for clinicians. **Current Medical Research and Opinion**, v. 29, n. 12, p. 1719–1726, 2013.

TRIPPODO, N. C., FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circulation Research**, v. 48, n. 3, p. 309–319, 1 mar. 1981.

TURNER, M. J. et al. Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCE**, v. 55, n. 4, p. M245-51, 2000.

UEDA, H. Renin and nervous system. **Japanese Heart Journal**, v. 17, n. 4, p. 521-526, 1976

VALENTINE, J.C.; PIGOTT, T.D.; ROTHSTEIN, H.R. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. **J Educ Behav Stat**, v. 35, n. 2, p. 215-247, 2010.

VERDECCHIA, P. et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: Marker for future events or mediator of events? **Current Opinion in Cardiology**, v. 22, n. 4, p. 329–334, 2007.

VILLELA, D. C.; PASSOS-SILVA, D. G.; SANTOS, R. A. S. Alamandine: A new member of the angiotensin family. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 130-134, 2014.

VOS, T. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2163–2196, 2012.

WARBURTON, D. E. R., NICOL, C. W., BREDIN, S. S. D. Health benefits of physical activity: the evidence. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 174, p. 801–809, 2006.

WEHRENS, X. H. T., KIRCHHOFF, S., DOEVENDANS, P. A. Mouse

electrocardiography: An interval of thirty years. **Cardiovascular Research**, v. 45, n. 1, p. 231–237, 2000.

XU, X. et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. **Cardiovascular Research**, v. 78, n. 3, p. 523–532, 2008.

YAMORI, Y. Parabolic effect on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Jpn Circ J**, v. 35, n. 7, p. 821–827, 1971.

YAMORI, Y., OKAMOTO, K. Spontaneous hypertension in rats versus essential hypertension in man. **Singapore Medical Journal**, v. 14, n. 3, p. 393–394, 1973.

ZENG, S. et al. Long-term MMP inhibition by doxycycline exerts divergent effect on ventricular extracellular matrix deposition and systolic performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 33, n. 5, p. 316–324, 2011.

ZHANG, K. et al. Diastolic blood pressure reduction contributes more to the regression of left ventricular hypertrophy: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Human Hypertension**, v. 27, n. 11, p. 698–706, 2013.

ZHUO, J. L. et al. New frontiers in the intrarenal renin-angiotensin system: A critical review of classical and new paradigms. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, p. 1–14, 2013.

ZIADA, A. M. Additional salutary effects of the combination of exercise training and an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the left ventricular function of spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 6, p. 1309–1316, 2009.

CAPÍTULO VI: ANEXOS

ANEXO I

Tabela I: Valores do coeficiente de correlação de Pearson entre pressão arterial média e os intervalos QT, QTc e atividade de metaloproteinases de SHR treinados e sedentários tratados com veículo, captopril ou losartana em 3 doses

	Grupo	PAM x QT	PAM x QTc	PAM x MMP-2	
Sedentários	Veículo	0,4864	0,5740	-0,5325	
	12,5 mg/kg	-0,1079	-0,2392	0,2146	
	Captopril	25 mg/kg	-0,1341	-0,2951	-0,7049
	50 mg/kg	-0,2788	-0,09297	-0,09156	
	2,5 mg/kg	-0,3126	-0,3422	-0,4137	
	Losartana	5 mg/kg	-0,5950	-0,3600	0,1632
	10 mg/kg	0,07295	0,5782	-0,6671	
	Treinados	Veículo	-0,1735	-0,05445	0,5949
12,5 mg/kg		-0,09861	-0,1337	0,5378	
Captopril		25 mg/kg	-0,6638	-0,4316	-0,4261
50 mg/kg		0,4662	0,6381	-0,9445	
2,5 mg/kg		-0,6426	-0,2805	-0,7253	
Losartana		5 mg/kg	0,2395	0,5253	0,4006
10 mg/kg		-0,4456	-0,06409	0,09817	

ANEXO II

Tabela II: Sumário dos resultados encontrados para os parâmetros QT, QTc, pressão arterial, frequência cardíaca, massa corporal final, massa do ventrículo esquerdo, atividade de metaloproteinases 2 e comprimento de cardiomiócito.

Parâmetros avaliados	Captopril		Losartana	
	Sedentário	Treinado	Sedentário	Treinado
QT	↓	-	↓	↓
QTc	↓	Maior ↓	-	-
PA	Maior dose ↓	Maior ↓	↓	↓
FC	-	↓	-	-
MCF	-	-	-	-
MVE	-	↓	-	-
MMP-2	-	-	-	↓
Comprimento de cardiomiócito	-	-	-	-

Pressão arterial, PA. Frequência Cardíaca, FC. MCF, Massa Corporal Final. MVE, Massa do Ventrículo Esquerdo. Metaloproteinase 2, MMP-2.

ANEXO III

Tabela III: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou captopril em 3 doses.

Grupos		QT (ms)	QTc (ms)
Sedentários	Veículo	70,54 \pm 1,613	127,30 \pm 3,903
	12,5 mg/kg	64,20 \pm 2,289*	106,40 \pm 4,915*
	Captopril 25 mg/kg	65,86 \pm 0,894*	114,10 \pm 1,742*
	50 mg/kg	68,70 \pm 0,940	114,40 \pm 1,935*
Treinados	Veículo	69,18 \pm 1,639	116,50 \pm 3,537
	12,5 mg/kg	65,71 \pm 1,301	103,00 \pm 1,637*
	Captopril 25 mg/kg	66,60 \pm 1,768	106,40 \pm 2,947#
	50 mg/kg	59,37 \pm 2,219*#	98,10 \pm 4,438*#

n= 5-6 animais por grupo. * diferença significativa em relação ao grupo veículo. # diferença significativa em relação ao grupo sedentário tratado com a mesma dose. P <0.05 - *one-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

ANEXO IV

Tabela IV: Valores absolutos (media \pm e.p.m.) de QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos			QT (ms)	QTc (ms)
Sedentários	Veículo		70,54 \pm 1,613	127,3 \pm 3,903
	Losartana	2,5 mg/kg	66,69 \pm 2,331	121,8 \pm 5,209
		5 mg/kg	63,71 \pm 1,099*	117,59 \pm 3,075
		10 mg/kg	64,73 \pm 0,736*	115,40 \pm 4,457
Treinados	Veículo		69,18 \pm 1,639	116,50 \pm 3,537
	Losartana	2,5 mg/kg	65,49 \pm 1,212	115,80 \pm 1,536
		5 mg/kg	63,81 \pm 1,324*	118,20 \pm 3,420
		10 mg/kg	63,01 \pm 0,740*	112,90 \pm 1,734

n= 5-6 animais por grupo. * diferença significativa em relação ao grupo veículo. P <0.05 - *one-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

ANEXO V

RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

1. CASTRO, Q. J. T.; WATAI, P. Y.; ARAUJO, C.M.; GUIMARAES, H. N.; GRABE-GUIMARAES, A. Efeito do exercício físico associado ao tratamento com losartana sobre a pressão arterial e a atividade de metaloproteinase 2 no coração de ratos espontaneamente hipertensos. In: I Congresso de Ciência Farmacêuticas (CONCIFAR), Juiz de Fora, 2019.
2. CASTRO, Q. J. T.; ARAUJO, C.M.; GUIMARAES, H. N.; GRABE-GUIMARAES, A. Atividade de metaloproteinase 2 no coração de ratos espontaneamente hipertensos submetidos ao exercício físico associado ao tratamento com captopril ou losartana. In: VI Congresso de Ciências Farmacêuticas de Ouro Preto (CONCIFOP), Ouro Preto, 2019.
3. WATAI, P. Y.; CASTRO, Q. J. T.; SILVA, S. S. C.; OLIVEIRA, L. K. B.; GRABE-GUIMARAES, A. Influence of physical exercise on ECG of SHR rats treated with losartan. In: 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Ribeirão Preto, 2018.
4. CASTRO, Q. J. T.; SILVA, S. S. C.; WATAI, P. Y.; GUIMARAES, H. N.; GRABE-GUIMARAES, A. Influence of physical exercise on treatment with captopril in SHR rats. In: 50th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Ribeirão Preto, 2018.
5. MOURÃO, R. S.; CASTRO, Q. J. T.; WATAI, P. Y.; GUIMARAES, H. N.; GRABE-GUIMARAES, A.; Araújo, C. M. Efeito do exercício físico associado ao captopril sobre os parâmetros do eletrocardiograma de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). In: XXVI Seminário de Iniciação Científica da UFOP/ ENCONTRO DE SABERES, Ouro Preto, 2018.
6. WATAI, P. Y.; CASTRO, Q. J. T.; OLIVEIRA, L. K. B.; GRABE-GUIMARAES, A. Efeito do exercício físico associado a losartana sobre os parâmetros do

eletrocardiograma de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). In: XXVI Seminário de Iniciação Científica da UFOP/ ENCONTRO DE SABERES, Ouro Preto, 2018.

7. WATAI, P. Y.; CASTRO, Q. J. T.; SILVA, S. S. C.; OLIVEIRA, L. K. B.; GUIMARAES, H. N.; GRABE-GUIMARAES, A. Influence of physical exercise on SHR rats treated with losartan. In: 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics (SBFTE), Ribeirão Preto, 2017.

8. CASTRO, Q. J. T.; WATAI, P. Y.; SOUZA, A. C. M.; PAULA, D. C. C.; ANTUNES, L. R.; LOCATELLI, J.; GUIMARAES, H. N.; OLIVEIRA, L. K. B.; SILVA, S. S. C.; GRABE-GUIMARAES, A. Influence of physical exercise in SHR rats on treatment with captopril. In: 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Foz do Iguaçu, 2016.