

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/03/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Leiliane Rodrigues dos Santos Oliveira

**Efeitos do exercício físico intervalado no remodelamento
cardíaco e em vias relacionadas à hipertrofia de ratos
espontaneamente hipertensos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Marina Politi Okoshi

Coorientadora: Dra. Luana Urbano Pagan

Botucatu
2022

Leiliane Rodrigues dos Santos Oliveira

Efeitos do exercício físico intervalado no remodelamento cardíaco e em vias relacionadas à hipertrofia de ratos espontaneamente hipertensos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Marina Politi Okoshi

Coorientadora: Dra. Luana Urbano Pagan

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Leiliane Rodrigues dos Santos.

Efeitos do exercício físico intervalado no remodelamento cardíaco e em vias relacionadas à hipertrofia de ratos espontaneamente hipertensos / Leiliane Rodrigues dos Santos Oliveira. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Marina Politi Okoshi
Coorientador: Luana Urbano Pagan
Capes: 40000001

1. Exercício físico. 2. Hipertensão. 3. Remodelação ventricular. 4. Proteínas. 5. Ratos.

Palavras-chave: Exercício físico; Hipertensão arterial; MAPK'S; Ratos espontaneamente hipertensos; Remodelamento cardíaco.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“O sucesso não tem a ver com o lugar de onde você veio, e sim com a confiança que você tem e o esforço que você está disposto a investir”

Michelle Obama

DEDICATÓRIA

Dedico a minha MÃE e AVÓ que sempre foram meu exemplo máximo de superação. Elas que não tiveram acesso à educação e não puderam terminar o ensino fundamental, me ensinaram muito sobre a vida, sobre persistir e sobre ser resiliente. Não desistir é uma forma de honrar a oportunidade que tive e vocês jamais puderam ter. Esse título não é só meu, mas também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

À FÉ e aos VALORES que me guiam.

À minha orientadora, Profa. Dra. MARINA POLITI OKOSHI, pela oportunidade de me juntar ao grupo de pesquisa. Pela competência na orientação, disponibilidade, dedicação, respeito, ensinamentos, conhecimentos compartilhados e pela confiança.

À minha coorientadora, Dra. LUANA PAGAN, pela orientação, ensinamentos, conhecimentos compartilhados, disponibilidade e paciência na escrita e análise dos dados.

À Dra. SUZANA MINAMOTO pela compreensão, reconhecimento, oportunidade de trabalho e por compreender o tempo dedicado para finalizar esta etapa da dissertação.

Aos membros da Banca de qualificação e defesa Profa. Dra. BERTHA POLEGATO e Dra. MARIANA JANINI, pelos conselhos, orientações, tempo e correções. Suas contribuições foram essências para a melhoria deste trabalho.

Ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI pelo auxílio e ensinamentos durante todo o mestrado. E aos Profa. Dra. PAULA e Prof. Dr. SILVIO pelo ensinamento prático e paciência na eutanásia e conhecimento compartilhado.

Aos colegas e amigos de laboratório, DAVID, ÉDER, FELIPE, GABRIELA, GUSTAVO, INGRID, JOÃO, LIDIANE, LUANA, MARIANA JANINI e THIERRES, pelas colaborações, conversas e auxílios. Em especial a FELIPE, GUSTAVO, MARIA LUIZA, MARIANA GATTO, MARIANNA RABELLO e PATRÍCIA, pelos ensinamentos, conversas, risadas, colaborações, e por não medirem esforços para me ajudar mesmo a distância. Obrigada por tornarem esta jornada agradável e pelos momentos de leveza.

Aos FUNCIONÁRIOS E COLABORADORES DA UNIPEX, FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA e aos FUNCIONÁRIOS DA SECRETARIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, obrigada pelo respeito e colaboração.

Aos AMIGOS E COLEGAS DA UIPECLIN, ANDRESSA, DANILO, FELIPE, LETÍCIA, LUANA, LUIZ, MARIANA, MARINA, MATHEUS, NETO, PRISCILA, RICARDO e YASMIN. Pela convivência, conselhos e apoio dado durante todo este período. Principalmente na etapa final.

Aos meus pais, MARIA TEREZINHA e OSVALDO, aos meus irmãos, CARLOS, CAROLINE e LILIAN, e aos meus sobrinhos EMANUEL e SARAH, por serem morada, carinho, aconchego e amor. É por vocês que encontro forças para seguir adiante. Obrigado por serem meus grandes exemplos de vida e superação.

Aos MEUS AMIGOS de Botucatu, Bauru, São Carlos, àqueles de longa data e os recentes. Em especial a AMANDA, CAMILA, CAROLINA, EDUARDO, JULIANA e VANESSA, por estarem ao meu lado, pelas conversas, desabafos e risadas. Já dizia Emicida “Quem tem um amigo tem tudo/ Se o poço devorar, ele busca no fundo/ É tão dez que junto todo stress é miúdo/ É um ponto pra escorar quando foi absurdo”.

À CAROLINA JORDAN, por ser o agito em meio a minha calma. Pelo companheirismo e compreensão. Por me incentivar a ser o meu melhor a cada dia. E a sua família pelo acolhimento e suporte durante a parte final deste trabalho.

À COORDENAÇÃO APERFEIÇOAMENTO PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), pelo apoio financeiro.

A TODOS, que colaboraram para a realização deste estudo, de forma direta ou indireta, os meus sinceros agradecimentos!

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

Resumo	1
Absctract	3
Introdução	5
Objetivos	12
Material e Métodos.....	14
Resultados	22
Discussão.....	34
Conclusão	41
Referências Bibliográficas	43

LISTA DE ABREVIATURAS

A': pico de velocidade de deslocamento diastólico tardio do anel mitral

AE: átrio esquerdo

ANOVA: análise de variância

AO: diâmetro da aorta

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

E': pico de velocidade de deslocamento diastólico inicial do anel mitral

EDPP: espessura diastólica da parede posterior

EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular

ERO: espécies reativas de oxigênio

Esp. Rel. VE: espessura relativa do ventrículo esquerdo

ESPP: espessura sistólica da parede posterior

ESSIV: espessura sistólica do septo interventricular

FC: frequência cardíaca

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HCl: ácido clorídrico

IC: insuficiência cardíaca

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo

MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno

MDA: malondialdeído

MMP: metaloproteinase

MVE: massa do ventrículo esquerdo

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média, calculada por uma média ponderada dos valores de PA sistólica e diastólica

Onda A: pico de velocidade do fluxo de enchimento tardio transmitral

Onda E: pico de velocidade de fluxo de enchimento inicial transmitral

Onda S: velocidade máxima de deslocamento sistólico do anel mitral

PC: peso corporal

SHR: ratos espontaneamente hipertensos

SHR-EX: ratos espontaneamente hipertensos exercitados

TD: tensão desenvolvida

TDE: tempo de desaceleração da onda E

Tei: índice de Tei

TR: tensão de repouso

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

VD: ventrículo direito

VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior

VE: ventrículo esquerdo

W: Wistar

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) causa sobrecarga cardíaca de pressão e pode alterar a arquitetura do colágeno, favorecer a fibrose e estresse oxidativo, modificar proteínas da matriz extracelular e das vias de sinalização intracelular IGF1/Akt e MAPKs que estão envolvidas no processo de remodelação cardíaca. O exercício físico tem importante papel no tratamento não medicamentoso da HAS. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre a remodelação cardíaca e vias de sinalização hipertrófica de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) em fase avançada da HAS. **Métodos:** Foram constituídos três grupos experimentais: grupo controle, formado por ratos Wistar normotensos (W, n=24), SHR (n=27); e SHR submetidos a exercício físico (SHR-EX, n=14). A partir dos 13 meses de idade, o grupo SHR-EX foi submetido a protocolo de exercício físico aeróbico intervalado de alta intensidade, realizado em esteira, três vezes por semana, em dias alternados, por quatro meses. As estruturas e função in vivo do ventrículo esquerdo (VE) foram avaliadas por ecocardiograma. O menor diâmetro dos miócitos foi mensurado em cortes histológicos do VE. O marcador de estresse oxidativo foi a concentração sérica e miocárdica de malondialdeído (MDA). A expressão do colágeno tipos I e III, IGF1/Akt, e de proteínas da via das MAPK foi avaliada por Western blot. A atividade das metaloproteínases foi analisada por zimografia. A análise estatística foi realizada por análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey ou teste de Kruskal-Wallis e Dunn, com nível de significância de 5%. **Resultados:** O grupo SHR-EX apresentou maior capacidade funcional no teste de esforço que os grupos W e SHR. A pressão arterial sistólica não diferiu entre os grupos SHR-EX e SHR. Os ratos do grupo SHR-EX tiveram menor frequência de sinais de insuficiência cardíaca. O menor diâmetro dos miócitos não diferiu entre os grupos. Os grupos SHR e SHR-EX tiveram maiores valores das variáveis estruturais que o grupo W, com hipertrofia concêntrica. O grupo SHR-EX apresentou atenuação do conteúdo de água no VE em relação ao SHR. Os grupos SHR e SHR-EX tiveram maior atividade da metaloproteinase-2 (MMP-2) inativa que o W e o SHR teve maior atividade da MMP-2 ativa intermediária que o W. A concentração de MDA e a expressão proteica do colágeno tipos I e III, das proteínas MAPKs e da via IGF-1 não diferiram entre os grupos. **Conclusão:** O exercício físico intervalado de alta intensidade por tempo prolongado é seguro e bem tolerado, melhora a capacidade funcional, reduz a frequência de sinais de insuficiência cardíaca, e atenua a atividade da metaloproteinase-2 em ratos espontaneamente hipertensos.

Palavras-chave: Exercício físico, hipertensão arterial, remodelamento cardíaco, ratos espontaneamente hipertensos, estresse oxidativo, matriz extracelular, MAPK, IGF-1.

ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) causes cardiac pressure overload and may induce myocardial collagen changes and fibrosis, oxidative stress, and changes in intracellular proteins, such as IGF1/Akt and MAPK signalling pathways. Physical exercise plays an important role in the non-pharmacologic treatment of SAH. The aim of this study was to evaluate the effects of high intensity interval physical training on cardiac remodeling and hypertrophic pathways in spontaneously hypertensive rats (SHR) at an advanced stage of SAH. **Methods:** Three experimental groups were assigned: normotensive Wistar rats (W, n=24); SHR (n=27); and SHR subjected to exercise protocol (SHR-EX, n=14). Initiating at 13 months of age, SHR-EX group was submitted to a protocol of high intensity interval aerobic exercise performed on a treadmill, three times a week, on alternate days, for four months. In vivo cardiac structures and function was assessed by echocardiography. The smallest myocyte diameter was measured in histological sections of the left ventricle (LV). Myocardial and serum concentration of malondialdehyde (MDA) was assessed as a marker of the oxidative stress. Expression of type 1 and 3 collagen, IGF1, Akt, and MAPK proteins was evaluated by Western blot. Metalloproteinase-2 (MMP-2) activity was analysed by zymography. Statistical analysis was performed by analysis of variance (ANOVA) complemented by Tukey's test or Kruskal-Wallis and Dunn's test, at a 5% significance level. **Results:** The SHR-EX group presented higher functional capacity than W and SHR groups. Systolic blood pressure was higher in SHR and SHR-EX groups. SHR-EX had a lower frequency of heart failure features than SHR. The smallest myocyte diameter did not differ between groups. SHR-EX and SHR had increased structural variables than W with concentric hypertrophy. The SHR and SHR-EX groups presented a higher inactive MMP-2 than W and the SHR had a higher intermediate active MMP-2 than W. MDA levels did not differ between groups. Protein expression of types I and III collagen, MAPKs proteins, and IGF-1 did not differ between groups. **Conclusion:** Long-term high-intensity interval exercise is safe and well tolerated, improves functional capacity, reduces the frequency of heart failure features, and attenuates metalloproteinase-2 activity in spontaneously hypertensive rats.

Keywords: Physical exercise, arterial hypertension, cardiac remodelling, spontaneously hypertensive rats, oxidative stress, extracellular matrix, MAPK, IGF-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation* 2005; 112:3115-21.

Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2015; 433-442.

Ali MA, Cho WJ, Hudson B, Kassiri Z, Granzier H, Schulz R. Titin is a target of matrix metalloproteinase-2: implications in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*.2010;122(20):2039-47.

Araújo CGS. Fisiologia do exercício físico e hipertensão arterial: uma breve introdução. *Revista Hipertensão*. 2001;30-35.

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 2020; 516-658.

Behr TM, Nerurkar SS, Nelson AH, Coatney RW, Woods TN, Sulpizio A. Hypertensive end-organ damage and premature mortality are p38 mitogen-activated protein kinase-dependent in a rat model of cardiac hypertrophy and dysfunction. *Circulation*. 2001; 104:1292-1298.

Bellafore M, Battaglia G, Bianco A, Farina F, Palma A, Paoli A. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. *J Transl Med*. 2013; 11:283.

Belo VA, Parente JM, Tanus-Santos JE, Castro MM. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 decreases calponin-1 levels and contributes to arterial remodeling in early hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2016; 118:50-8.

Benito B, Nattel S. Exercise training as a treatment for heart failure: potential mechanisms and clinical implications. *J Physiol*. 2009;587(Pt 21):5011-5013.

Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, 2010;128:191-227.

Biglari,S, Afousi, AG, Mafi, F. & Shabkhiz, F. High-intensity interval training-induced hypertrophy in gastrocnemius muscle via improved IGF-I/Akt/FoxO and myostatin/Smad signaling pathways in rats. *Physiology International*, 2020; 107:220-230.

Bing OH, Conrad CH, Boluyt MO, Robinson KG, Brooks WW. Studies of prevention,treatment and mechanisms of heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat. *Heart Fail Rev*. 2002; 7:71-88.

Bing OHL, Brooks WW, Robinson KG, Slawsky MT, Hayes JA, Litwin SE, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27:383-396.

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009;93 supl 1:1-71. 23

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976; 72:248-254.

Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the Rat Right and Left Ventricles in Experimental Hypertension. *Circulation Research*. 1990, 1355 1364.

Campos JC, Fernandes T, Bechara LRG, Paixao NA, Brum PC, Oliveira EM, Ferreira JCB. Increased Clearance of Reactive Aldehydes and Damaged Proteins in Hypertension-Induced Compensated Cardiac Hypertrophy: Impact of Exercise Training. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*. 2015. 1-11.

Carabello BA. Concentric versus eccentric remodeling. *Journal Of Cardiac Failure*. 2002, 258-263.

Cezar MDM, Campos DHS, Damatto RL, Martinez PF, Lima ARR, Guizoni DM, et al. O bloqueio da aldosterona na remodelação cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009; 19:46.

Chan J. L., Bluher, S., Yiannakouris, N., Suchard, M. A., Kratzsch, J., & Mantzoros, C. S. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex

steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*, 2002; 51(7), 2105-2112.

Cicogna AC, Okoshi, MP, Okoshi, K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, São Paulo, 2000; 10: 8-16.

Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Effects of protein calorie restriction on mechanical function of hypertrophied cardiac muscle. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72:436-440.

Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Aragon FF, Okoshi MP. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *The American Journal of The Medical Sciences*. 2000; 320:244-248.

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:569-582.

Costa, E. C., Hay, J. L., Kehler, D. S., Boreskie, K. F., Arora, R. C., Umpierre, D., ... & Duhamel, T. A. (2018). Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of

da Silva, J. F., Giannini, D. T., & Mourilhe-Rocha, R. (2015). Metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Sci*, 28(3), 206-214.

da Silva, JF, Giannini, DT, & Mourilhe-Rocha, R. Metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015; 28(3), 206-214.

D'Almeida, Thaynara Zanoni. Impacto do treinamento intervalado de alta intensidade sobre o estresse oxidativo do músculo esquelético de ratos espontaneamente hipertensos. 2020. 41f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2020.

Dalpiaz, M. R., Dorneles, G. P., Souza, M. P., Peres, A., Monteiro, M. B., & Souza, M. P. (2016). Treinamento Intervalado de Alta Intensidade: quebrando paradigmas na

reabilitação cardiovascular. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)*, 10(57), 16-28.

Debosch B, Treskov I, Lupo TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, Muslin AJ. Akt1 Is Required for Physiological Cardiac Growth. *Circulation*. 2006; 209:2104-2114.

Ericsson M, Sjaland C, Andersson KB, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM, Ellingsen O. Exercise training before cardiac-specific *serca2* disruption attenuates the decline in cardiac function in mice. *Journal Applied Physiology*. 2010; 109:1749-1755 24

Fernandes, Amanda D. F., Fernandes, Gilson C., Mazza, Manuel Rivera, Knijnik, Leonardo M., Fernandes, Gustavo Soares, Vilela, Andre Telis de Badiye, Amit, & Chaparro, Sandra V. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(2), 2020, 222-231.

Ferreira JC, Rolim NP, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34:760-765.

Fioretto JR, Queiroz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. *Am J Physiol*. 2002; 282:H1327-H1333.

Garciaarena CD, Pinilla OA, Nolly MB, Laguens RP, Escudero EM, Cingolani HE, et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2009; 53:70-8-14.

Ghorayeb N, Batlouni M. Hipertrofia ventricular: mecanismos envolvidos na indução e possibilidade de regressão. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 1998; 8:298-301.

Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res* 2018; 123:107-28.

Gomes, MJ., Pagan, LU., Lima, AR., Reyes, DR., Martinez, PF., Damatto, FC., ... & Okoshi, MP. Effects of aerobic and resistance exercise on cardiac remodelling and

skeletal muscle oxidative stress of infarcted rats. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2020; 24(9), 5352-5362.

Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, San Jose G, Diez J. Reprint of “The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross linking”. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular. Cell Research*. 2020;1867(3):118521

Grossman W, Jones D, Mclaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *Journal Of Clinical Investigation*. 1975, 56-64.

Grotto, D., Valentini, J., Boeira, S., Paniz, C., Maria, L. S., Vicentini, J., ... & Cardoso, S. G. (2008). Avaliação da estabilidade do marcador plasmático do estresse oxidativo: malondialdeído. *Química Nova*, 31(2), 275-279

Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, Byrnes J, Furness J. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2018; 9:1-17.

Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadriatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121138.

Ide, BN, Lazarim, FL, & de Macedo, DV. Hipertrofia muscular esquelética humana induzida pelo exercício físico/Exercise-induced human skeletal muscle hypertrophy. *Revista Ciências em Saúde*, 2011; 1(2), 52-61.

Jakovljevic B, Nikolic Turnic T, Jeremic N, Jeremic J, Bradic J, Ravic M, ... & Zivkovic V. The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. *Molecular and cellular biochemistry*, 2019; 454(1), 111-121.

Johnsen AB, Hoydal M, Rosbjorgen R, Stolen T, Wisloff U. Aerobic interval training partly reverse contractile dysfunction and impaired Ca^{2+} handling in atrial myocytes from rats with post infarction heart failure. *Plos one*. 2013; 8:e66288

Jugdutt BI. Regulation of fibrosis after myocardial infarction: Implications for ventricular remodeling. In: Jugdutt BI, Dhalla N S. Cardiac Remodeling Molecular Mechanisms. Edmonton: Springer. 2013, 525-539.

Kehat I, Molkentin JD. Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation. *Circulation*, 2010; 2727-2735.

Kopeva, KV, Grakova, EV, Shilov, SN, Berezikova, EN, Popova, AA, Neupokoeva, MN, & Teplyakov, AT. Anthracycline-induced cardiotoxicity in women without cardiovascular diseases: molecular and genetic predictors. *Acta Cardiologica*, 2021;1-10.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-270.

Langen B, Dost R. Comparison of SHR, WKY and Wistar rats in different behavioural animal models: effect of dopamine D1 and alpha2 agonists. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011; 3:1-12.

Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med*. (2002) 32:53-73.

Liang, Y, & Sheikh, F. Scaffold proteins regulating extracellular regulated kinase function in cardiac hypertrophy and disease. *Frontiers in pharmacology*, 2016; 7, 37.

Lin YY, Lee SD. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2523.

Liu, JX, Zhu, L, & Deng, JM. The effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on fat loss and cardiometabolic health in pediatric obesity: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2019; 98(10).

Lu J, Hao J, Du H, Xiao B, Li Y, Yang X, et al. Amlodipine and atorvastatin improved hypertensive cardiac remodeling through regulation of MMPs/TIMPs in SHR rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39:47-60.

Luo M, Cao C, Niebauer J, Yan J, Ma X, Chang Q, Zhang T, Huang X, Liu G. Effects of different intensities of continuous training on vascular inflammation and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2021;25(17):8522-8536

Mafra, D., Abdalla, D. S. P., & Cozzolino, S. M. F. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. *Revista de Nutrição*,1999;12, 205-212.

Maillard, F, Vazeille, E, Sauvanet, P, Sirvent, P, Combaret, L., Sourdrille, A, & Boisseau, N. High intensity interval training promotes total and visceral fat mass loss in obese Zucker rats without modulating gut microbiota. *PLoS One*, 2019; 14(4), e0214660

Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE , Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2018; 21(sup 1): E180021

Marber MS, Rose B, Wang Y. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway- A potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 51:485-490.

Melo, SFS, Barauna, VG, Júnior, MAC., Bozi, LHM, Drummond, LR., Natali, AJ, & De Oliveira, EM. Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015;16(4), 6855-6867.

Mill JC, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. *Revista Brasileira Hipertensão*, 2001; 8:63-75.

Mirghani, SJ, Seydyousefi, M, Pekkala, S, Sharifian, S, & Beyshami, G. (2019). Shorter recovery time following high-intensity interval training induced higher body fat loss among overweight women. *Sport Sciences for Health*, 2019;15(1), 157-165.

Miyajima K, Minatoguchi S, Ito Y, Hukunishi M, Matsuno Y, Kakami M, Kawasaki M, Nishigaki K, Takemura G, Fujiwara H. Reduction of QT dispersion by the angiotensin

II receptor blocker valsartan may be related to its anti-oxidative stress effect in patients with essential hypertension. *Hypertension Research*, 2007;30(4), 307-313.

Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, Wisloff U, Brum PC. High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *J Appl Physiol*. 2013; 114:1029-1041.

Moreira VO, Pereira CA, Silva MO, Felisbino SL, Cicogna AC, Okoshi K, et al. Growth hormone attenuates myocardial fibrosis in rats with chronic pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36:325-330.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. heart disease and Stroke Statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 38-360. 26

Nilson, EAF, Da Silva, EN, & Jaime, PC. Developing and applying a costing tool for hypertension and related cardiovascular disease: attributable costs to salt/sodium consumption. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2020; 22(4), 642-648.

Nogueira IC, Santos ZMSA, Mont'Alverne DGB, Martins ABT, Magalhaes CBA. Efeitos do exercício físico no controle da hipertensão arterial em idosos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira Geriatria e Gerontologia*. 2012, 587- 601.

Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 ;52(6):1213-25.

Okamoto K, Tabei R, Fukushima M, Nosaka S, Yamori Y. Further Observations of the Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circulation Journal*. 1966; 703-716.

Okoshi K, Matsubara LS, Okoshi MP, Cicogna AC, Fioretto JR, Padovani CR, et al. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by the combination of in vivo and in vitro studies. *Nutr Res*. 2002; 22:1353-1364.

- Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(1): 74-80.
- Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SAR, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100(5):476-482.
- Okoshi MP, Yan X, Okoshi K, Nakayama M, Schuldt AJT, O'Connell TD, et al.: Aldosterone directly stimulates cardiac myocyte hypertrophy. *J Card Fail* 2004; 10:511-8.
- Oliveira, J, Mesquita-Bastos, J, Argel de Melo, C, & Ribeiro, F. Post aerobic exercise blood pressure reduction in very old persons with hypertension. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 2016; 39(1), 8-13.
- Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, Bonomo C, Campos DHS, et al. Longterm low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36:61-74.
- Pagan LU, Damatto RL, Gomes MJ, Lima AR, Cezar MD, Damatto FC, et al. Low intensity aerobic exercise improves cardiac remodeling of adult spontaneously hypertensive rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2019; 23:6504-7.
- Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2006; 71(2):247-58.
- Perez NG, Alvarez BV, Camili6n de Hurtado MC, Cingolani HE. PHi Regulation in Myocardium of the Spontaneously Hypertensive Rat: Compensated Enhanced Activity of the Na⁺-H⁺ Exchanger. *Circulation Research.* 1998; 1192-1200.
- Peterson, JT, Hallak, H, Johnson, L, Li, H, O'Brien, PM, Sliskovic, DR, & Spinale, FG. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation*, 2001; 103(18), 2303-2309.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fishbein MC, Frohlich ED. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol.* 1979; 237:H461-468.

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Frohlich ED. Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Lab Clin Med.* 1971; 78:957-962.

Pires ANS, Mello FA, Costa SM, Chagas D, Cavalieri GV, Salge AKM, Favareto APA, Silva DTR, Pacagnelli FL, Rossi RC. Comparison of general pathological processes in the pulmonary epithelium of spontaneously hypertensive rats submitted to high intensity interval training. *Research, Society and Development*, [S. l.], 2021;10:6

Pluim BMJU, Zwinderman AH, Van Der Laarse A, Van Der Wall EE. The athlete's heart - a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000, 336 344.

Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension.* 2003;41(5):1096-101.

Reyes, DR., Gomes, MJ., Rosa, CM., Pagan, LU., Damatto, FC., Damatto, RL., & Okoshi, MP. N-acetylcysteine influence on oxidative stress and cardiac remodeling in rats during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017; 44(6), 2310-2321.

Robinson AM, Hopkins ME, Bucci DJ. Effects of physical exercise on ADHD-like behavior in male and female adolescent spontaneously hypertensive rats. *Dev Psychobiol.* 2011; 53:383-390.

Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 42:453-61.

Schiattarella GG, Hill JA. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload. *Circulation.* 2015;131(16):1435-47.

Schulz, R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 47, 2007; 211-242.

Sereneri GG, Modesti PA, Boddi M et al. Cardiac growth factors in human hypertrophy. Relations with myocardial contractility and wall stress. *Circulation Res.* 1999; 57-67.

Shi L, et al. Chronic exercise normalizes changes in Cav1.2 and KCa1.1 channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *British Journal Of Pharmacology*, 2015; 1846-1858.

Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 97:245-62

Silva M, Rocha F. Comparativo dos Protocolos de Treino Hiit (Treinamento Intervalado de alta Intensidade) e MICT (Treinamento Contínuo de Intensidade Moderada) Sobre a Redução do Percentual de Gordura Corporal: Revisão literária. Trindade -GO: Bacharel em Educação Física, 2019. pág.:18. Trabalho de conclusão de curso.

Silva, R, Benedet, J. Treinamento Intervalado de Alta Intensidade e emagrecimento. Santa Catarina -RS: Pós-Graduação Personal Training, 2017. pág.: 14.

Siqueira ASE, Siqueira-filho AG, Land, MGP. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2017; 39-46.

Souza, FLA. Treinamento intervalado de alta intensidade promove controle pressórico, melhora a tolerância ao exercício e função cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos. 2017. 42 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2017.

Su L, Fu J, Sun S, Zhao G, Cheng W, Dou C, et al. (2019) Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PloS one*. 2019; 14(1) e0210644

Suarez, Pedro Zavagli. Efeitos de diferentes tipos de treinamento físico aeróbio sobre a morfologia, função e propriedades mecânicas do coração de ratos hipertensos. 2019. 65 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2019.

- Swynghedauw, B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. *Physiological Reviews*. 1999, 215-262.
- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997; 10:169-178.
- Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Archives Of Toxicology*, 2015; 1401-1438.
- Timmer, LT, Hoogaars, WM, & Jaspers, RT. The role of IGF-1 signaling in skeletal muscle atrophy. *Muscle Atrophy*, 2018; 109-137.
- Trippodo NC, Frohlich ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man, and rat. *Circulation Res*, 1981; 309-319.
- Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, Jaimovich E, Lavandero S. New insights into IGF-1 signaling in the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 128-137.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 30: 2181-2190.
- Tyagi SC, Matsubara L, Weber KT. Direct extraction and estimation of collagenase(s) activity by zymography in microquantities of rat myocardium and uterus. *Clin Biochem* 1993; 26:191-198.
- Vanhoutte PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension*, 1993; 747-51.
- Vanhoutte, D, & Heymans, S. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family'. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2010; 48(3), 445-453.
- Vasconcelos, SML, Goulart, MOF., Silva, MAM, & Gomes, ACM. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Rev Bras Hipertensão*, 2007; 14(4), 269-74.

Viappiani S, Nicolescu AC, Holt A, Sawicki G, Crawford BD, Leon H, et al. Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(5):826-34.

Virani, SS, Alonso, A, Aparicio, HJ, Benjamin, EJ, Bittencourt, MS, Callaway, CW, & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143(8), e254-e743.

Yeves AM, Burgos JI, Medina AJ, Villa-Abrille MC, Enn IL, et al. Cardioprotective role of IGF-1 in the hypertrophied myocardium of the spontaneously hypertensive rats: A key effect on NHE-1 activity. *Acta Physiologic*, 2018; 1-13, 28.

Yoshida, T, & Delafontaine, P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*, 2020; 9(9), 1970.

Zhang LQ, Zhang XQ, Ng YC, Rothblum LI, Musch TI, Moore RL, Cheung JY. Sprint training normalizes Ca^{2+} transients and Ca^{2+} function in postinfarction rat myocytes. *Journal Applied Physiology*. 2000; 89:38-46.

Zhang W, Elimban V, Nijjar MS, Gupta SK, Dhalla NS. Role of mitogen-activated protein kinase in cardiac hypertrophy and heart failure. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2003; 173-183.

Zhang, Z, Sheng, H, Shao, J, Beauchamp, RD, & DuBois, RN. Posttranscriptional regulation of cyclooxygenase-2 in rat intestinal epithelial cells. *Neoplasia*, 2000; 2(6), 523-530.