

**unesp**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

**“Júlio de Mesquita Filho”**

Faculdade de Ciências - Bauru



**MELISSA GANEKO LIGEIRO**

**Remodelamento cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos: Papel do treinamento físico associado ou não com perindopril.**

**Bauru**

**2018**

**MELISSA GANEKO LIGEIRO**

**REMODELAMENTO CARDÍACO DE RATOS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS: PAPEL DO  
TREINAMENTO FÍSICO ASSOCIADO OU NÃO  
COM PERINDOPRIL.**

**Orientador: Profa Assoc. Sandra Lia do Amaral Cardoso**

**Co-orientador: Lidieli Pazin Tardelli**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Ciências  
da Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho” - Câmpus de Bauru,  
para obtenção do grau de Bacharel em  
Educação Física.

**Bauru 2018**

Dedico este trabalho a minha amada família, em especial aos meus pais por tornarem possível o sonho de realizar uma graduação e ao meu bisavô Alexandre, que veio a falecer este ano em decorrência de uma doença cardíaca.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida e por todas as oportunidades que tive até o momento, por ter me dado saúde e força para superar qualquer obstáculo. A toda minha família, que foi minha base desde que nasci e teve papel ainda mais importante nesses quatro anos de graduação; meus avós Luiz, Isabel e Ana, meus tios Carlos, Hamilton, Raul, Edson, Lucimara, Marisa, Elaine e Lisiane e meus primos Victor Hugo, Isabela, Mateus e Helena. Em especial ao meu irmão Henrique com seu jeito atencioso e carinhoso de ser e aos meus pais, que não mediram esforços para que eu concluísse a graduação, fornecendo apoio financeiro e emocional; a minha mãe Cintia que sempre foi minha inspiração, fez com que eu me apaixonasse pela educação física e esteve ao meu lado em momentos que eu mais precisei e ao meu pai Luiz Carlos, meu exemplo de dedicação e superação.

A todos os professores do SESI 317 - Jaboticabal, em especial ao professor Evandro que me fez ver a educação física com outros olhos e me apaixonar ainda mais por ela; professores do Cursinho Ativo – Unesp Jaboticabal e todos meus professores da graduação, cada um de vocês teve um papel importante em minha formação.

A todos os amigos que fiz nesses quatro anos em Bauru e se tornaram minha segunda família, sendo dividindo um lar, companhias para festas e companheiras de equipe. Em especial à Jacqueline Santana, que compartilhou um lar comigo durante 3 anos, minha amiga Leticia Conte que sempre esteve do meu lado desde o primeiro ano de graduação, meus amigos que me aproximei mais nessa reta final, Elisa Costa, Gabriel Slomp, Henrique Santiago, Luiz Gustavo Almeida e Thiago Pereira, além da república Meca, minha segunda casa nesse último ano.

Aos meus companheiros do LEFEx, Gustavo, Keysi, Mayara, Naiara e Vinícius por toda a paciência e ensinamentos passados, vocês tornaram minha iniciação científica mais prazerosa e com muito mais aprendizado, especialmente as minhas co-orientadoras Danyelle, Lidieli e Francine, que eu também considero como uma, que sempre estiveram dispostas a me ajudar.

Aos meninos do LAMOA, Prof. Vicentini, Diego, Mário, Matheus e Thalles em especial, por toda ajuda e paciência com as análises histológicas deste trabalho.

A minha orientadora Sandra por ter me acolhido e por todas as oportunidades que me deu, por ser um exemplo de professora e ter mudado minha visão sobre a educação física voltada para a saúde.

À FAPESP pela bolsa concedida durante esse último ano.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao meu namorado João Gabriel que esteve ao meu lado em momentos que eu pensei que não seria capaz de seguir em frente, me acalmou sempre que precisei com seu jeito único de ser.

A todos os que contribuíram de alguma forma, o meu muito obrigada, essa graduação não seria possível sem vocês.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>14</b>
3.1	Teste de Esforço Máximo	14
3.2	Grupos Experimentais	14
3.3	Protocolo Treinamento Físico	16
3.4	Protocolo de Tratamento Farmacológico	16
3.5	Determinação da Pressão Arterial Direta	16
3.5.1	Confecção de cânulas	16
3.5.2	Procedimento cirúrgico	16
3.5.3	Registro de pressão arterial e frequência cardíaca	17
3.6	Retiradas do Miocárdio	17
3.7	Análises Histológicas	17
3.8	Análise Estatística	18
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>

## RESUMO

Dentre as várias consequências da hipertensão arterial (HA), as doenças cardiovasculares são as que mais matam no mundo inteiro. Fatores como hipertrofia cardíaca, aumento de fibrose e redução da densidade capilar no miocárdio estão envolvidos. Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) desenvolvem um remodelamento cardíaco devido à HA e, neste sentido, vários tratamentos farmacológicos e não farmacológicos vêm sendo utilizados. Dentre os fármacos da classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina II (iECA), o perindopril tem se mostrado muito eficiente na melhora da HA e do remodelamento cardíaco. O treinamento físico (TF) aeróbio, por sua vez, vem sendo utilizado como tratamento não farmacológico, também eficaz em melhorar o remodelamento cardíaco e reduzir pressão arterial (PA), no entanto, quase nada se sabe sobre a associação desses tratamentos. O objetivo foi verificar os efeitos do TF aeróbio, associado ou não ao tratamento farmacológico com perindopril sobre o remodelamento do miocárdio de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Foram utilizados SHR divididos aleatoriamente em 4 grupos: sedentário controle (SC, n=12), sedentário + perindopril (SP, n=10), treinado controle (TC, n=13) e treinado + perindopril (TP, n=14). O TF aeróbio na esteira ergométrica foi de 8 semanas a 60% da capacidade máxima, 5 dias/semana. Os grupos SP e TP foram tratados com perindopril (3mg/kg por dia, via gavagem) durante todo o protocolo experimental. Os grupos SC e TC foram tratados com água. Ao término do período de tratamento farmacológico e TF, os animais foram cateterizados para verificação da PA direta e, em seguida, eutanasiados. O miocárdio foi retirado para análises histológicas com Picrossírius Red. A análise estatística utilizada foi análise de variância (ANOVA) de um caminho e dois caminhos, com *post-hoc* de Tukey e de Dunns ( $p < 0,05$ ). O peso corporal dos animais não apresentou diferença em nenhum dos grupos. Quanto à capacidade física máxima dos animais, os animais treinados apresentaram melhora significativa no último teste de capacidade física máxima comparado ao primeiro teste sendo 103% no grupo TC e 117% no grupo TP. Essa melhora não foi vista nos animais sedentários. Em relação às respostas hemodinâmicas, o grupo SC apresentou valores 63,6% maiores de PAM quando comparado aos animais normotensos e o tratamento farmacológico, treinamento físico e ambos associados foram capazes de reduzir a PAM quando comparados ao grupo SC (-37,1%, -31,8% e 34,6%, para SP, TC e TP, respectivamente,  $p < 0,05$ ). A massa muscular do miocárdio do grupo SC apresentou aumento de 38,3% em relação ao grupo Wistar e esse aumento foi atenuado nos grupos SP e TP. O grupo Wistar apresentou 3,75% de densidade de colágeno no miocárdio e no grupo SC, a densidade foi de 8,6%, o que representou um aumento significativo de 129,3%. Por outro lado, o grupo SP apresentou 5,7% (-33,8%, comparado ao SC), o grupo TC apresentou 6,8% (-21%, comparado ao SC) e o grupo TP apresentou 6,1% (-29%, comparado ao SC). Uma vez que a associação entre perindopril com treinamento físico não potencializou as reduções de PA e densidade de colágeno no miocárdio, encontrados após o uso das estratégias isoladas, os resultados do presente estudo nos permitem sugerir que TF seja o tratamento mais indicado para o controle da HA, pois não possui efeitos colaterais que são decorrentes dos tratamentos farmacológicos.

**Palavras Chave:** Exercício físico, inibidores da ECA, hipertrofia cardíaca.

## ABSTRACT

Among all consequences of hypertension (HT), cardiovascular diseases are the major contributing to mortality. Factors such as cardiac hypertrophy, fibrosis and myocardium capillary density loss are involved. Spontaneously hypertensive rats (SHR) have cardiac remodeling due to hypertension and because of that, several pharmacological and non-pharmacological treatments are used. Among inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACEi) drugs, perindopril has been shown to be efficient to improve hypertension and cardiac remodeling. Aerobic exercise training (T), on the other hand, has been used as non-pharmacological treatment of hypertension and it is also efficient to ameliorate cardiac remodeling and hypertension, however, almost nothing is known about the association of these two treatments. The objective of this present study was to analyze the effects of exercise training, associated or not with pharmacological treatment with perindopril on myocardium remodeling in SHR rats. SHR rats were divided into 5 groups: sedentary control (SC, n=12), sedentary + perindopril (SP, n=10), trained control (TC, n=13) and trained + perindopril (TP, n=14). Wistar rats were used as normotensive controls. Aerobic training was performed on a treadmill, 1h / day, 5 days / week, during 8 weeks at 60% of maximal physical capacity. SP and TP groups were daily treated with perindopril (3 mg / kg of body weight, *gavage*) during all experimental protocol. SC and TC groups received water. At the end of training period, pulse wave velocity and blood pressure were measured. Myocardium was removed for histological measurements. ANOVA one way and two way analysis with Tukey and Dunns post-hoc were used ( $p < 0.05$ ). The animals' body weight did not differ in any of the groups. Regarding the maximum physical capacity of the animals, trained animals showed a significant improvement in the last test of maximum physical capacity compared to the first test, being 103% in the TC group and 117% in the TP group. This improvement was not observed in sedentary animals. Regarding hemodynamic responses, SC group presented MAP 63,6% higher than normotensive animals and pharmacological treatment, physical training and the association of both treatments were able to reduce MAP when compared to the SC group (-37.1%, -31.8% and -34.6%, for SP, TC and TP respectively,  $p < 0.05$ ). The myocardium muscle mass of the SC group had an increase of 38.3% compared to Wistar group and this increase was attenuated in all other groups, SP, TC and TP groups. The myocardium of Wistar group presented 3.75% of collagen density and, in the SC group, the collagen density was 8,6%, which represents a significant increase of 129.3%. On the other hand, SP group presented 5.7% (-33,8%, compared to SC), TC 6,8% (-21%, compared to SC) and TP 6,1% (-29%, compared to SC). The combination of both treatments had no additional effect. Therefore, it is suggested that TF is the most appropriated treatment for HT control, since it has no side effects.

**Keywords:** Exercise, ACE inhibitors, cardiac hypertrophy.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou 90 mmHg, segundo a 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão (MALACHIAS et al., 2016) que pode ser primária (maioria dos casos), sem causa definida e que inclui fatores de risco não modificáveis como sexo e idade, e modificáveis, tais como estresse, tabagismo, álcool, condição socioeconômica, obesidade e, principalmente, sedentarismo (MARTIN et al., 2004) ou secundária, induzida por fatores conhecidos, como drogas antidepressivas, glicocorticoides e anti-inflamatórios, além de drogas ilícitas (PLAVNIK, 2002).

A HA provoca várias consequências podendo afetar o cérebro (AVE), olhos (retinopatia hipertensiva), rins (insuficiência renal), vasos (aterosclerose e rarefação) e coração, devendo-se atentar ao fato de que a HA é uma das principais causas para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Tem sido demonstrado que a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares aumentou em torno de 13,2 % no período de 2006 a 2016, de acordo com estudo de doenças cardíacas e infartos (MOZAFFARIAN et al., 2016). As doenças que afetam o coração são as que mais matam no mundo inteiro (BEN-SHLOMO et al., 2014). No Brasil, no ano de 2016, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 1.115.951 internações (DATASUS, 2017). Na população em geral, as pessoas mais acometidas por estas doenças são os idosos e aqueles que apresentam outras patologias associadas, como as doenças crônicas (BLACHER et al., 2002).

Uma consequência importante das doenças cardiovasculares é a insuficiência cardíaca (IC), caracterizada pelo cansaço aos mínimos esforços devido um bombeamento insuficiente de sangue para manter a perfusão adequada do organismo (CORRÊA et al., 2008). A IC pode ser resultado de vários fatores, dentre eles a hipertensão arterial (HA) e a hipertrofia cardíaca (COHN et al., 2000).

A hipertrofia cardíaca, consequência de um remodelamento cardíaco, ocorre por alterações na carga hemodinâmica, ativação neuro-humoral e outros fatores que ainda estão sob investigação, que determinam alterações no tamanho, forma e função do coração (COHN et al., 2000), acarretando aumento do volume do

ventrículo esquerdo (VE), da massa do miocárdio e do estresse da parede ventricular (KHATTAR, 2003). A hipertrofia cardíaca patológica pode ocorrer após infarto do miocárdio, inflamação do músculo cardíaco ou sobrecarga de pressão decorrente da HA, caracterizada como hipertrofia concêntrica; enquanto a hipertrofia fisiológica é decorrente do treinamento físico, por sobrecarga de volume devido à necessidade de maior demanda metabólica, caracterizada como hipertrofia excêntrica (BERNARDO et al., 2010).

Para controlar e prevenir a HA e a hipertrofia cardíaca concêntrica, existem os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Os fármacos anti-hipertensivos podem agir em diferentes mecanismos e são divididos em classes: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de  $Ca^{++}$  e inibidores do sistema renina-angiotensina II, dentre outros (MALACHIAS et al., 2016).

Dentre as diferentes categorias de anti-hipertensivos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina II (iECA) impedem a formação em angiotensina II (Ang II) a partir da angiotensina I. Tem sido demonstrado que estes fármacos são eficientes em reduzir os níveis pressóricos por meio da redução da angiotensina II plasmática, por reduzir a hipertrofia cardíaca e facilitar a ação da bradicinina circulante, que é um potente vasodilatador. Os fármacos iECA têm sido um dos mais utilizados clinicamente por serem eficazes em reduzir níveis pressóricos, e por consequência reduzir a hipertrofia cardíaca, morte por infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana e outros casos (FERRARI et al., 2005).

Os iECA possuem ainda diferentes classes que se diferem pelo seu terminal ligante aos sítios ativos da enzima conversora de angiotensina (ECA) e são divididos em 3 grupos: sulfidrila, carboxila e fosforila, tendo como um dos principais fármacos, captopril, perindopril e fosinopril, respectivamente. Estes apresentam diferenças em sua biodisponibilidade, dosagem, duração da ação, meia vida plasmática e via de eliminação (FERRARI et al., 2005). A eficiência do perindopril vem sendo comprovada em estudos como o de Pilote et al., (2008), onde foram avaliados 43.356 pacientes que sofreram infarto e utilizaram diferentes iECA no primeiro mês de recuperação. Dentre os fármacos avaliados, o ramipril e o perindopril foram os mais eficazes na diminuição do risco de mortalidade desses pacientes, quando comparados ao captopril. Esses resultados são comprovados em estudos com SHR

que mostraram redução dos níveis de PA após tratamento com perindopril (YAZAWA et al., 2011; JIN-ZI et al., 1999; NEGLIA et al., 2011).

No remodelamento cardíaco, uma das vias envolvidas é o aumento da atividade local de angiotensina II que causa necrose e fibrose por meio do efeito citotóxico nos miócitos cardíacos (COHN et al., 2000). Devido a esses fatores, estudos que avaliaram os efeitos dos fármacos que inibem a enzima conversora de angiotensina II mostraram que estes reduzem o volume e dilatação do VE (KHATTAR, 2003. COHN, et al., 2000). Neste sentido, Yazawa et al., (2011) demonstraram que ratos hipertensos com IC congestiva, tratados com perindopril, apresentaram reduções nos níveis pressóricos, atenuação na secção transversa dos miócitos, atenuação do excesso de tecido conjuntivo, redução do colágeno tipo 1 e 3, aumento da razão capilar/miócito e aumento de capilares no musculo cardíaco, o que promoveu atenuação do processo de remodelamento cardíaco. Da mesma forma, outros autores mostraram a eficácia do perindopril no remodelamento cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), devido ao tratamento farmacológico reduzir o peso do VE e depósito de colágeno no miocárdio (JIN-ZI et al., 1999). Resultados semelhantes também são encontrados em estudos com humanos, os quais apresentaram redução na massa do VE após 6 meses de tratamento com perindopril (NEGLIA et al., 2011).

Por outro lado, dentre os tratamentos não farmacológicos, o treinamento físico (TF) vem sendo muito estudado e seus benefícios cada vez mais comprovados no controle e tratamento da HA. Diferentes tipos de treinamento estão sendo estudados, tais como aeróbio contínuo ou intervalado, resistido e combinado (aeróbio e resistido). MALFITANO et al., (2015) demonstraram que o treinamento combinado promove melhora na sensibilidade barorreflexa, diminuição da resistência à insulina, redução da pressão arterial (PA), aumento de óxido nítrico e diminuição do estresse oxidativo em ratas SHR ovariectomizadas submetidas a 8 semanas de treinamento combinado. Da mesma forma, Jordão et. al., (2017) demonstraram melhora na PA associada ao aumento de disponibilidade de oxido nítrico em SHR submetidos a 10 semanas de treinamento com natação. Resultados semelhantes têm sido observados após treinamento aeróbio em esteira, tais como diminuição da frequência cardíaca (FC), melhora da sensibilidade barorreflexa, angiogênese em músculos esqueléticos, redução da atividade nervosa simpática, atenuação da rarefação e diminuição da razão parede/luz das arteríolas da

microcirculação, fatores estes que contribuem para uma redução significativa da PA de hipertensos (LOPES et al., 2016; AMARAL et al., 2011; HERRERA et al., 2016; HERRERA et al., 2017, CONSTANTINO et al., 2017).

Esses resultados também são encontrados em humanos, onde o TF aeróbio de baixa a moderada intensidade foi eficaz em reduzir cronicamente os níveis de pressão, tanto em indivíduos que fazem o uso de fármacos anti-hipertensivos quanto os que não fazem tratamento farmacológico (GHADIEH et al., 2015; CORNELISSEN e SMART, 2013).

O TF também traz melhoras no remodelamento cardíaco. Rossoni et al. (2011) demonstraram que o TF aeróbio por 13 semanas em esteira foi eficaz em atenuar a produção de colágeno no ventrículo esquerdo de ratos SHR, o que contribuiu para reduzir a hipertrofia ventricular e atenuar a hipertensão. Esses resultados foram confirmados pelo estudo de Pagan et al. (2015), onde SHR submetidos a TF aeróbio na esteira por 4 meses apresentaram melhora na capacidade funcional e na função ventricular, associada a menores expressões de colágeno. O TF aeróbio também se mostrou eficiente na redução de níveis de colágeno e fibrose cardíaca de ratos idosos e com ICC (TEIXEIRA et al., 2018; YOSHIZAKI et al., 2017).

Recentemente, HOWDEN et al., (2018) demonstraram que 2 anos de treinamento físico aeróbio foi eficiente em melhorar a absorção de oxigênio e a rigidez cardíaca de adultos de meia idade, quando comparados a indivíduos sedentários, o que proporciona uma proteção a um risco futuro de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, induzida pelo processo de envelhecimento.

Em relação à combinação de tratamento farmacológico com não farmacológico, ainda existem poucos estudos e os resultados são incertos. Os estudos envolvendo essa combinação estão relacionados a músculos esqueléticos, como o de Minami et al., (2007), que mostraram um aumento da densidade capilar na musculatura esquelética, de ratos SHR treinados que receberam tratamento com perindopril, quando comparados ao grupo somente treinado. Da mesma forma, Guo et al., (2010) observaram que ratas fêmeas idosas exercitadas e tratadas com perindopril apresentaram um aumento na razão capilar/fibra nos músculos sóleo e gastrocnêmio, quando comparadas às ratas idosas sedentárias. Sumukadas et al., (2014) realizaram um estudo com indivíduos idosos que apresentavam deficiência

funcional e foram tratados com perindopril concomitante ao treinamento físico durante 20 semanas, onde não houve aumento da resposta ao treinamento progressivo de exercícios quando comparados ao grupo que realizou apenas o treinamento.

Recentemente nosso grupo demonstrou que o TF aeróbio, associado ou não aos tratamentos com captopril e perindopril, mostrou-se eficiente em reduzir os níveis de PA em SHR, porém, somente os ratos exercitados e tratados com perindopril apresentaram atenuação significativa da inibição da angiogênese induzida na musculatura esquelética após TF (MACEDO, 2017). Nada se sabe sobre os efeitos da combinação perindopril e exercício no remodelamento cardíaco de ratos SHR.

## **2. OBJETIVO**

Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio, associado ou não ao tratamento farmacológico com perindopril, sobre a PA e remodelamento do miocárdio de ratos espontaneamente hipertensos.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 49 ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e 10 ratos normotensos (Wistar) machos, com idade entre 7-8 semanas (250-300g) provenientes do Biotério do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (São Paulo, Brasil) e do Centro de Pesquisa e Produção de Animais da UNESP (Botucatu, SP, Brasil), respectivamente. Os animais permaneceram alojados em gaiolas coletivas (cinco animais cada) durante todo o protocolo experimental, no Biotério da Faculdade de Ciências UNESP, campus de Bauru, onde receberam água e comida (Biobase) *ad libitum* e mantidos em ciclo de claro-escuro (12h-12h) com temperatura controlada (22°C). Todos os procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências, UNESP do câmpus de Bauru (# 778-2017 vol. 1.)

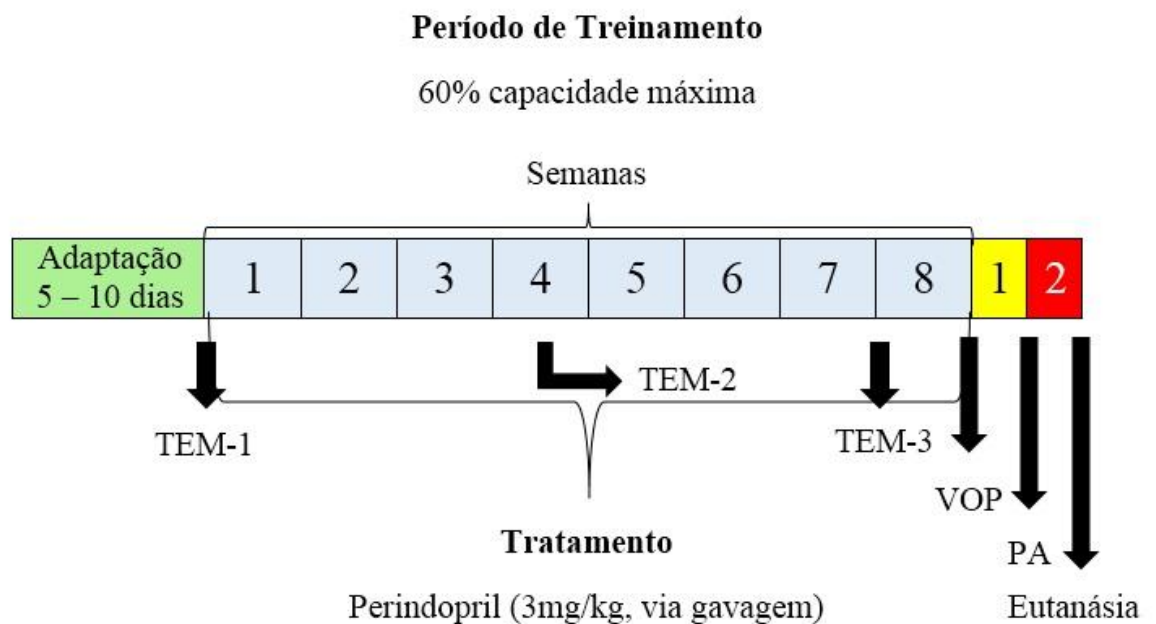
#### 3.1 Teste de Esforço Máximo

Inicialmente, os animais passaram por período de 5 dias de adaptação na esteira ergométrica adaptada para ratos (10 raias suspensas de acrílico, Inbramed, Millennium). Após o período de adaptação, os animais foram submetidos ao teste de esforço máximo (TEM) como descrito por BAREL, et. al., (2010), que consiste em incrementos de 5m / min a cada 3 min, até a exaustão, sendo a carga máxima definida a partir do momento em que o animal não consegue completar o estágio na esteira.

Os testes foram aplicados no início do protocolo para a separação dos grupos (TEM-1), após 4 semanas de treinamento (TEM-2) para que a velocidade fosse reajustada no sentido de manter a intensidade até o final do período e no final do período de treinamento (TEM-3), para verificação da efetividade do protocolo de TF. Os animais sedentários permaneceram nas gaiolas durante todo o protocolo experimental e realizaram os testes máximos nos mesmos momentos que os treinados, após adaptação na esteira ergométrica (aproximadamente de 15 em 15 dias).

### 3.2 Grupos Experimentais

Após o primeiro teste de esforço máximo, os ratos foram distribuídos em quatro grupos, que apresentaram aproximadamente o mesmo peso corporal e capacidade física máxima. O desenho experimental está representado na figura 1. Conforme demonstrado na figura 1, após o período de treinamento /tratamento, os animais foram submetidos às análises de velocidade de onda de pulso (VOP), PA e em seguida foram eutanasiados.



**Figura 1:** Linha do tempo do desenho experimental. Teste de esforço máximo (TEM), Velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial (PA).

Em seguida foram aleatoriamente divididos em:

**GRUPO 01:** Sedentário controle - SC. 12 animais SHR que permaneceram sedentários durante todo o protocolo de treinamento e foram tratados com salina (mesma quantidade correspondente ao grupo tratado com perindopril).

**GRUPO 02:** Sedentário Perindopril - SP. 10 animais SHR que permaneceram sedentários durante todo o protocolo de treinamento e foram tratados com perindopril (Conversyl, 3mg / kg, gavagem).

**GRUPO 03:** Treinado Controle - TC. 13 animais SHR que foram submetidos ao TF por 60 dias e tratados com água (mesma quantidade correspondente ao grupo tratado com perindopril).

**GRUPO 04:** Treinado Perindopril - TP. 14 animais SHR que foram submetidos ao TF por 60 dias e tratados com perindopril (conversyl, 3 mg / kg, gavagem).

**GRUPO 05:** Wistar. 10 animais Wistar que permaneceram sedentários durante todo o período do experimento e foram tratados com água (mesma quantidade correspondente ao grupo tratado com perindopril).

### **3.3 Protocolo Treinamento Físico**

O TF em esteira ergométrica constituiu-se de uma hora por dia, 5x por semana, durante 60 dias, com intensidade de 60% da velocidade máxima atingida no teste de máximo esforço (TEM) como previamente publicado BAREL, et. al., (2010).

### **3.4 Protocolo de Tratamento Farmacológico**

Foi utilizado o conversyl (4 mg de perindopril) que teve como dose administrada 3 mg/Kg de peso corporal, por dia, gavagem, durante todo o protocolo de treinamento (60 dias). O tratamento ocorreu diariamente, antes das 9h.

### **3.5 Determinação da Pressão Arterial Direta**

#### **3.5.1. Confeção de cânulas**

Para a confecção das cânulas foram utilizados tubos de polietileno PE-50 (Scientific Commodities Inc. Lake Havazu, AZ, Estados Unidos), aos quais foram soldados a tubos de polietileno PE-10 (Scientific Commodities Inc Lake Havazu, AZ, Estados Unidos) como publicado por AMARAL, et. al., (2000).

### **3.5.2. Procedimento cirúrgico**

Os ratos foram anestesiados com ANASEDAN® (cloridrato de xilasina, 10 mg / Kg), e DOPALEN® (cloridrato de quetamina, 50 mg / Kg), CEVA, Paulínia, SP, Brasil (na proporção de 1:1, 1 mg / kg de peso corporal). Foi feita uma incisão no pescoço do animal e após localização da artéria carótida, foi feita uma pequena incisão na artéria para que a parte mais fina da cânula fosse e preenchida com solução fisiológica heparinizada, como previamente publicado por HERRERA, et. al., (2016). A outra parte da cânula foi exteriorizada na região dorsal do animal. Após o término do procedimento, foram aguardadas 24 horas para recuperação do animal.

### **3.5.3. Registro de pressão arterial e frequência cardíaca**

Após a cirurgia de caracterização, a PA foi registrada continuamente nos ratos acordados e com livre movimentação. A cânula da artéria carótida foi conectada ao sistema de registro (transdutor + pré-amplificador, ADInstrumentst®, Colorado Springs, CO, Estados Unidos) que foi conectado ao computador, utilizando um software LabChartPro 7. Foi obtida a PA pulsátil e média e a FC foi computada diretamente pelo software a partir dos pulsos de PA.

### **3.6 Retiradas do Miocárdio**

Logo após o registro de PA, os animais foram anestesiados com sobrecarga de anestésico com ANASEDAN® (cloridrato de xylasina, 20mg/Kg) e DOPALEN® (cloridrato de ketamina, 160 mg/Kg), CEVA, Paulínia, SP. Após a confirmação da eutanásia, o miocárdio foi removido, limpo e imediatamente pesado.

### **3.7 Análises Histológicas**

Foi realizado um corte transversal no coração, isolando o ventrículo esquerdo (VE) que posteriormente foi fixado em solução de paraformoldeído 4%, tamponado com PBS durante 24 horas. Em seguida os tecidos foram lavados em álcool 70% para retirada do fixador e mantidos nesta solução até o momento da inclusão. As amostras foram então destinadas para inclusão em Paraplast (Sigma, EUA),

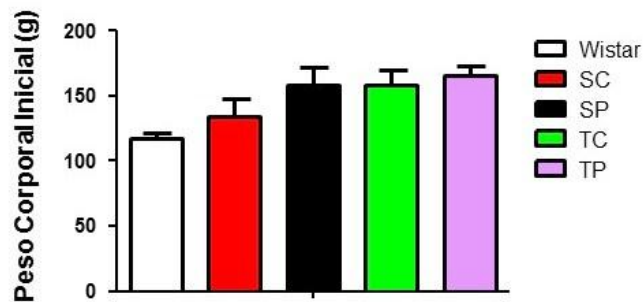
seccionadas em cortes transversais em um micrótomo manual de navalha de aço (7  $\mu\text{m}$ ) e colocados em lâminas (média de 4 cortes por lâmina, 1 lâmina por animal, revestidas por lamínula colada com permount), totalizando uma média de 4 cortes por rato. As lâminas foram destinadas para rotinas histológicas de Picrossírius Red (Sigma Aldrich) para evidenciar as fibras colágenas. As imagens foram capturadas em aumento de 20x, utilizando-se o microscópio Leica DM4 B, as quais foram analisadas pelo programa ImageJ. O software identifica a marcação de fibras colágenas (pela coloração vermelha) e apresenta os resultados em porcentagem.

### **3.8 Análise Estatística**

Todos os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Foram utilizadas as análises de variância (ANOVA) de um e dois caminhos. As amostras que apresentaram diferenças significativas foram analisadas pelo post-hoc de Tukey e de Dunns (quando as amostras não tinham distribuição normal), com  $p < 0,05$ .

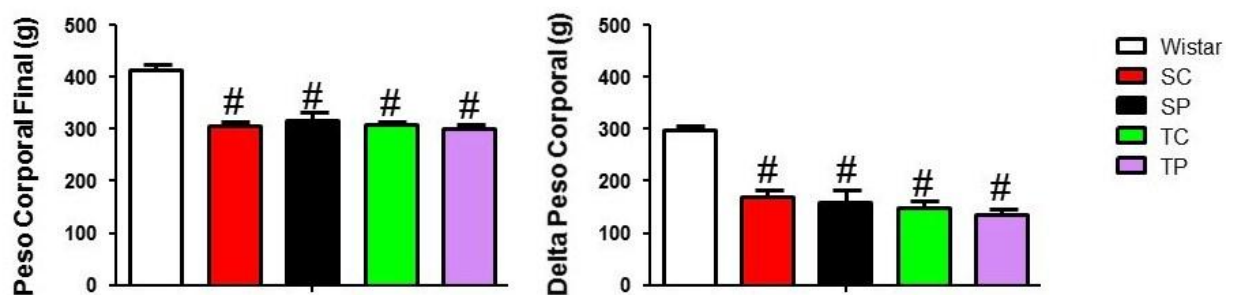
## 4 RESULTADOS

A figura 1 representa a média do peso corporal dos animais normotensos e hipertensos no início do protocolo experimental. Pode-se observar que não houve diferença significativa entre os grupos (Wistar  $117,7 \pm 3,3$  g; SC  $134,5 \pm 13,5$  g; SP  $157,7 \pm 13,6$  g; TC  $158,31 \pm 11,2$  g; TP  $165,9 \pm 7,2$  g).



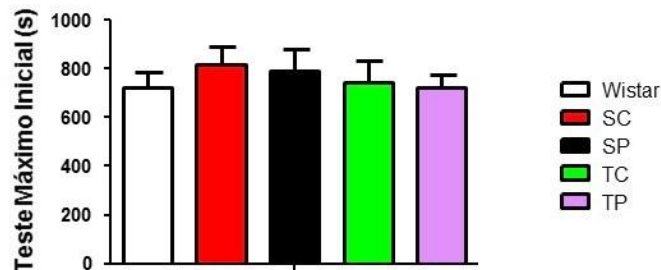
**Figura 1:** Valores do peso corporal inicial do grupo Wistar (n=10), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=10), Treinado Controle (TC, n=13) e Treinado Perindopril (TP, n=14).

Durante todo o protocolo experimental os animais foram pesados semanalmente e a Figura 2 ilustra os valores de PC final (Wistar:  $415,1 \pm 10,7$  g; SC:  $305 \pm 8,9$  g; SP:  $315,9 \pm 16,4$  g; TC:  $308,3 \pm 6,7$  g e TP:  $302,3 \pm 7,6$  g). O delta de peso corporal obtido (PC final – PC inicial) foi maior para o grupo Wistar, quando comparado aos demais SHR ( $297,4 \pm 9,3$  g;  $170,5 \pm 11,9$  g;  $158,2 \pm 25,4$  g;  $150 \pm 10,9$  g e  $136,4 \pm 10,9$  g para W, SC, SP, TC e TP, respectivamente). Com exceção do grupo Wistar, não houve diferença significativa entre os grupos, o que mostra que tanto o tratamento quanto o treinamento não provocaram nenhuma alteração no peso corporal dos grupos SHR, como mostra a figura 2.



**Figura 2:** Valores do peso corporal inicial do grupo Wistar (n=10), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=10), Treinado Controle (TC, n=13) e Treinado Perindopril (TP, n=14). Significância: # vs Wistar,  $p < 0,05$ .

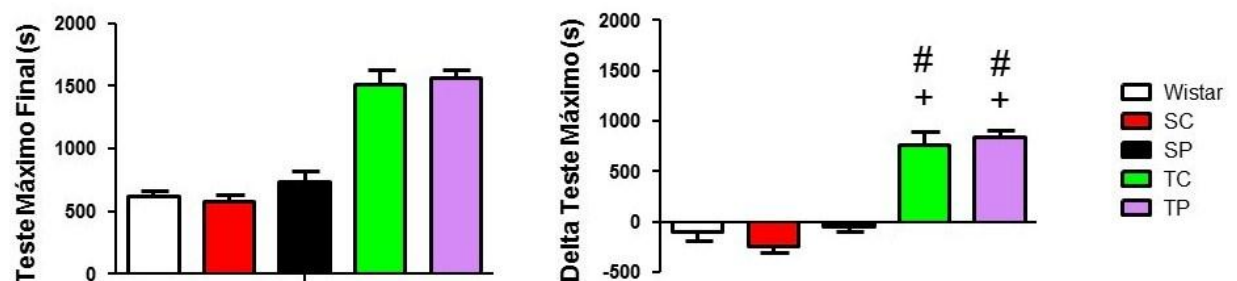
Os valores encontrados no TEM-1 foram  $721 \pm 66,9$  s no grupo Wistar;  $819,5 \pm 70,46$  s no grupo SC;  $789,5 \pm 91,3$  s no grupo SP;  $743,5 \pm 89,7$  s no grupo TC e  $720,2 \pm 57,9$  s no grupo TP, onde não houve diferença significativa como ilustra a figura 3.



**Figura 3:** Valores do primeiro teste de esforço máximo no grupo Wistar (n=10), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=10), Treinado Controle (TC, n=13) e Treinado Perindopril (TP, n=14).

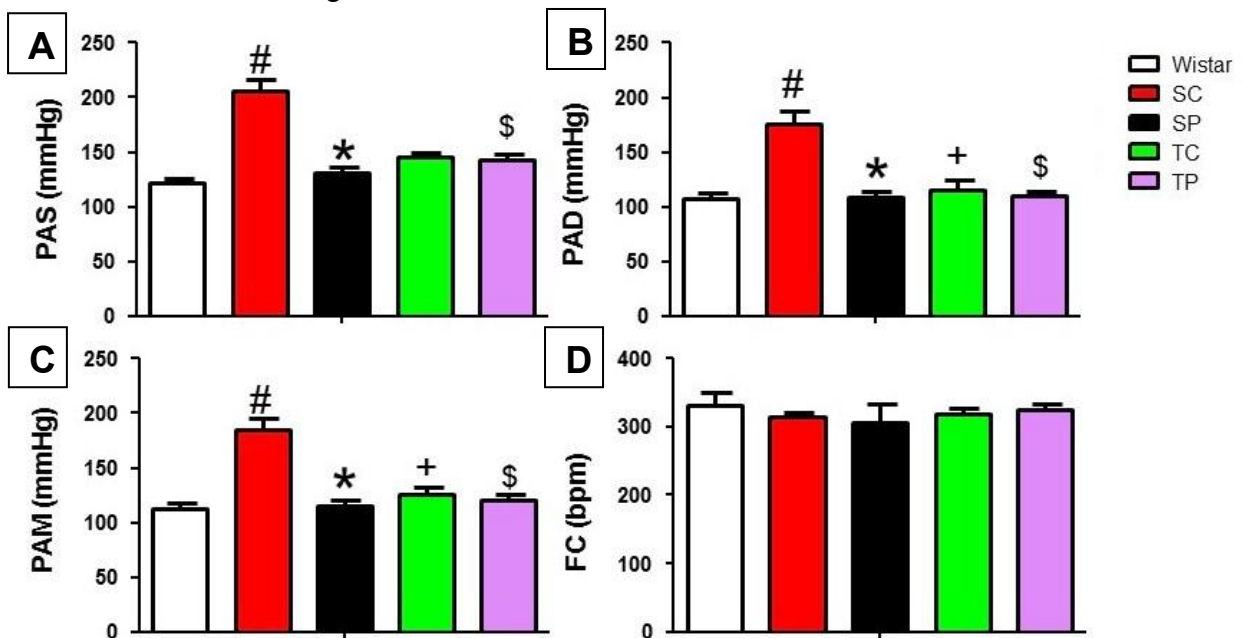
No teste de esforço máximo final (TEM-3), o grupo Wistar apresentou uma média de  $619,4 \pm 42,5$  s; SC  $577,2 \pm 54,7$  s; SP  $743,1 \pm 79,7$  s; TC  $1509,7 \pm 120,5$  s e TP  $1565,9 \pm 63,7$  s.

O parâmetro utilizado para verificar a eficácia do treinamento foi o delta (TEM-3 – TEM-1) onde o grupo Wistar apresentou uma média de  $-101,6 \pm 83,4$  s; SC  $-242,3 \pm 66,1$  s; SP  $-46,4 \pm 45,9$  s TC  $766,1 \pm 132,8$  s e TP  $845,7 \pm 57,5$  s; mostrando que os grupos treinados (TC e TP) apresentaram melhora de 103% e 117% respectivamente em relação ao TEM-1 e melhora significativa em relação a todos os grupos que permaneceram sedentários. Além disso, não houve diferença entre o grupo TC e TP, o que mostra que o tratamento não influenciou a capacidade física dos animais. Os resultados de teste máximo final e delta de teste máximo serão apresentados na figura 4.



**Figura 4:** Valores do teste máximo final e delta de teste máximo do grupo Wistar (n=10), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=10), Treinado Controle (TC, n=13) e Treinado Perindopril (TP, n=14). Significância: # vs Wistar, + vs sedentário,  $p < 0,05$ .

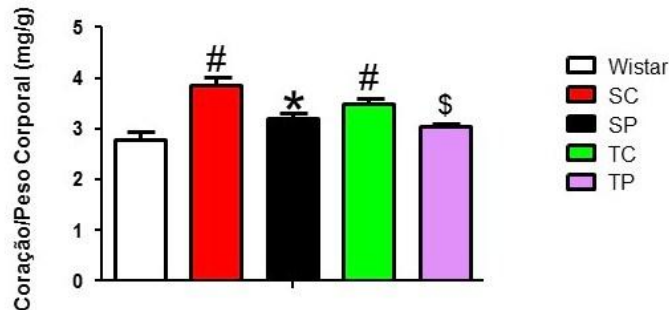
Após o período de treinamento e tratamento foi realizada a cateterização da artéria carótida para a aferição da pressão arterial direta. A Figura 5 representa a resposta hemodinâmica após esse período, onde o grupo SC apresentou aumento de 63,6% na PAM comparado ao grupo Wistar ( $184,4 \pm 11,6$  mmHg vs  $112,8 \pm 4,8$  mmHg) e o tratamento farmacológico, não farmacológico e ambos associados foi capaz de atenuar esse aumento de pressão apresentado no grupo SC sendo 37,1% no grupo SP ( $116 \pm 4,8$  mmHg), 31,8% no grupo TC ( $125,7 \pm 0,6$  mmHg) e 34,6% no grupo TP ( $120,7 \pm 5$  mmHg). A Figura 5 apresenta também os valores de PAS e PAD dos grupos analisados. A resposta de FC não foi diferente entre os grupos, como observado na Figura 5.



**Figura 5:** Valores hemodinâmicos no grupo Wistar (n=10), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=10), Treinado Controle (TC, n=13) e Treinado Perindopril (TP, n=14). A= pressão arterial sistólica (PAS), B= pressão arterial diastólica (PAD), C= pressão arterial média (PAM) e D= frequência cardíaca (FC). Significância: # vs Wistar, + vs sedentário, \* vs controle, \$ vs sedentário controle,  $p < 0,05$ .

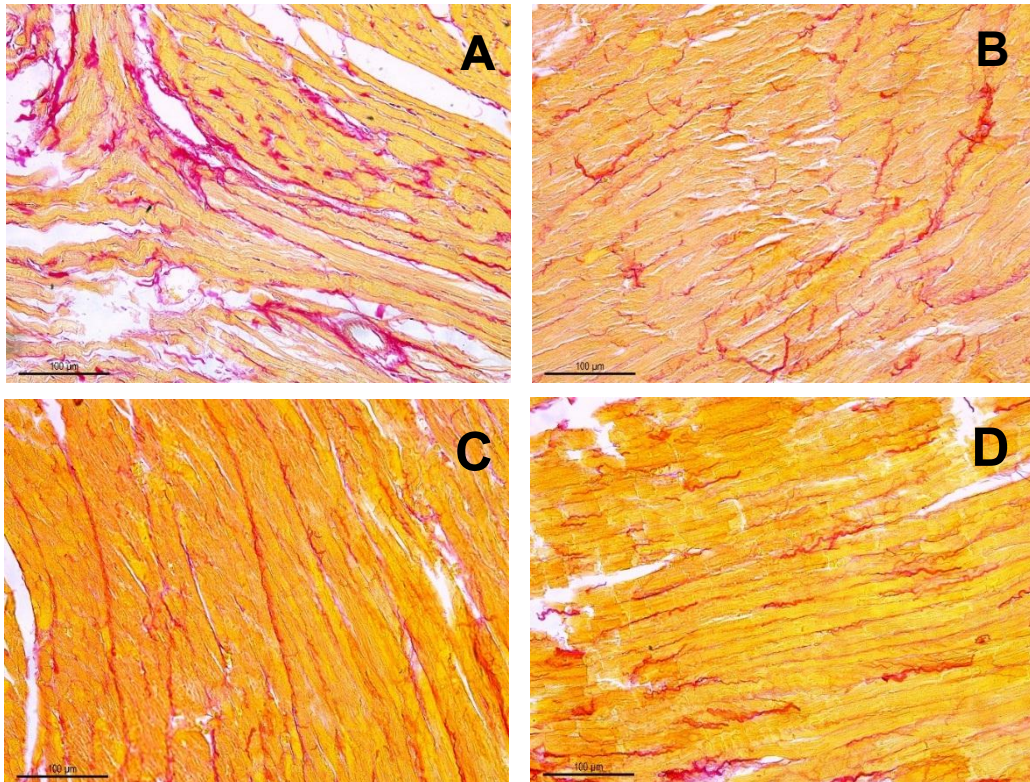
Após realizado o registro das respostas hemodinâmicas dos animais, os animais foram eutanasiados e o miocárdio foi retirado, pesado e normalizado pelo peso corporal. O peso muscular apresentou um aumento de 38,3% no grupo SC ( $3,86 \pm 0,2$  mg/g) em relação ao grupo Wistar ( $2,79 \pm 0,13$  mg/g), o que pode representar uma hipertrofia cardíaca. Os grupos SP ( $3,09 \pm 0,13$  mg/g) e TP ( $3,04 \pm 0,05$  mg/g) mostraram uma atenuação significativa desse aumento de peso em relação ao grupo SC, mostrando que o tratamento farmacológico isolado e

associado com o treinamento físico foi eficaz em alterar o peso do miocárdio como mostra a figura 6.

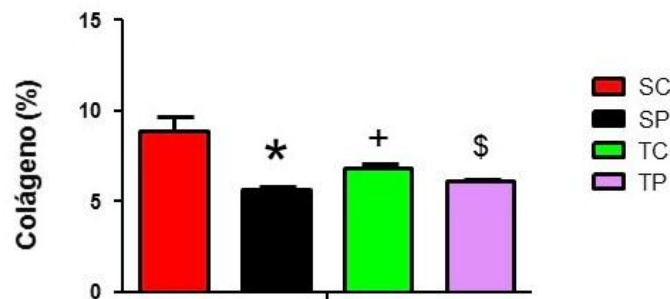


**Figura 6:** Valores de massa muscular do miocárdio normalizado pelo peso corporal, no grupo Wistar (n=8), Sedentário Controle (SC, n=12), Sedentário Perindopril (SP, n=9), Treinado Controle (TC, n=12) e Treinado Perindopril (TP, n=11). Significância: # vs Wistar, \* vs controle, \$ vs sedentário controle p<0,05.

A figura 7 representa os cortes corados com Picrossírius nos grupos SC, SP, TC e TP. Para as análises histoquímicas, a área utilizada para análise foi de 23,2 cm<sup>2</sup>. A Figura 8 representa a média dos grupos analisados. O grupo Wistar apresentou 3,7 ± 0,17% de colágeno presente no miocárdio, o grupo SC apresentou valores de 8,6 ± 0,7%, mostrando um aumento de 129,3% comparado aos ratos normotensos. O grupo SP apresentou 5,7 ± 0,13%; TC 6,78 ± 0,29% e TP 6,1 ± 0,09%. O tratamento com perindopril (SP) reduziu a área presente de colágeno em 33,8% em relação aos animais sedentários (SC), o treinamento físico (TC) reduziu em 21% e o treinamento associado ao tratamento (TP) 29%. Os tratamentos farmacológico e não farmacológico, foram capazes de reduzir significativamente a densidade de colágeno no VE, porém, nenhum efeito adicional foi observado na associação dos tratamentos.



**Figura 7:** Cortes histológicos do VE (7 µm), corados com Picrosirius Red, representativos de um animal do grupo sedentário controle SC (A), sedentário perindopril SP (B), treinado controle TC (C) e treinado perindopril TP (D), com aumento de 20x.



**Figura 8:** Porcentagem de colágeno presente no ventrículo esquerdo, no grupo Sedentário Controle (SC, n=11), Sedentário Perindopril (SP, n=7), Treinado Controle (TC, n=8) e Treinado Perindopril (TP, n=10). Significância: \* vs controle, + vs sedentário, \$ vs sedentário controle  $p < 0,001$ .

## 5 DISCUSSÃO

Os principais resultados encontrados neste trabalho foram que ambos os tratamentos, farmacológico e não farmacológico, reduziram significativamente a densidade de colágeno no miocárdio, que contribuiu para a redução da PA. A associação dos tratamentos não apresentou efeito adicional.

Entre os mecanismos que contribuem para o aumento da PA, estão o aumento do sistema nervoso simpático (DUCHATSCH et al., 2018; HERRERA et al., 2016), redução da sensibilidade do barorreflexo (CONTI et al., 2014), rarefação no músculo cardíaco (BERNARDO, et al. 2010) e músculos esqueléticos (AMARAL, et al., 2000, HERRERA et al., 2016) e aumento da razão parede/luz nas arteríolas (NEGRÃO, BARRETO, 2006). Além disso, tem sido demonstrado que existe um remodelamento cardíaco associado com a HA, devido a aumento na matriz extracelular e comprometimento da função endotelial (BRIONES et al., 2010), podendo influenciar nos altos níveis de PA e levar o coração à falência com o decorrer do tempo.

O colágeno é uma glicoproteína que representa o componente estrutural mais abundante do tecido conjuntivo (ROSS, PAWLINA, 2012) e tem função fisiológica importante na delimitação da distensão dos vasos e do coração (BRIONES et al., 2010), porém, em algumas situações patológicas como a hipertensão arterial, ocorre uma deposição excessiva de colágeno no miocárdio (BERNARDO, et al. 2010). Neste sentido, observou-se neste presente estudo que os animais SHR apresentaram 129,3% de aumento da densidade de colágeno em relação aos animais Wistar, que pode estar associado com o aumento de PA.

Existem vários tratamentos para a HA, sendo eles farmacológicos e não farmacológicos. Os tratamentos farmacológicos agem em diferentes mecanismos e são divididos em classes: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores dos Canais de  $Ca^{++}$  e inibidores do sistema renina-angiotensina II, dentre outros (MALACHIAS et al., 2016). Entre eles, os iECA, vêm apresentando resultados eficazes na redução de PA e de mortalidade (FERRARI et al., 2005).

Um dos primeiros fármacos descobertos desta classe foi o captopril, no entanto, Pilote et al., (2008) demonstraram que o ramipril e o perindopril foram mais

eficazes quando comparados ao captopril na diminuição do risco de mortalidade de pacientes que sofreram infarto.

Demonstramos recentemente que na redução de PA, tanto o captopril como o perindopril, apresentaram redução similar na PA de ratos SHR (dados não publicados, MACEDO, 2017). No entanto, este trabalho sugeriu que o perindopril poderia ter efeitos mais eficazes no controle da densidade de vasos quando comparado ao captopril.

O perindopril, isoladamente, parece ser eficiente na redução do colágeno do miocárdio de SHR (YAZAWA et al., 2011; JIN-ZI et al., 1999), o que concorda com a redução de 33,8% do grupo sedentário perindopril, comparado ao grupo sedentário controle presente nos resultados do presente estudo. Esse resultado pode ser decorrente de uma redução da atividade local de angiotensina II, reduzindo a fibrose por meio do efeito citotóxico nos miócitos cardíacos (COHN et al., 2000), além de aumento da razão capilar/miócito e aumento de capilares no musculo cardíaco (YAZAWA et al., 2011).

Por outro lado, o treinamento físico aeróbio vem sendo indicado como tratamento coadjuvante da HA. Os resultados do presente estudo mostraram que o TF aeróbio reduziu em 31,8% a PA dos SHR, concordando com os estudos de Lopes et al., (2016); Amaral et al., (2011); Herrera et al., (2017) e Constantino et al., (2017).

Dentre os mecanismos responsáveis por reduzir a PA pelo TF, pode-se citar diminuição da frequência cardíaca (FC), melhora da sensibilidade barorreflexa, angiogênese em músculos esqueléticos, redução da atividade nervosa simpática, atenuação da rarefação, diminuição da razão parede/luz das arteríolas da microcirculação (LOPES et al., 2016; AMARAL et al., 2011; HERRERA et al., 2016; HERRERA et al., 2017, CONSTANTINO et al., 2017), melhora na capacidade funcional e na função ventricular (PAGAN et al., 2015) e menores expressões de colágeno (PAGAN et al., 2015; ROSSONI, et. al., 2011). Em relação a densidade de colágeno, os resultados do presente estudo mostraram que o TF foi eficaz em reduzir 21% a densidade do colágeno, mesmo na manutenção do peso do coração, concordando com o estudo de Rossoni et. al., (2011). Essa resposta pode estar associada a redução da produção de colágeno ou um aumento na degradação, além de menor diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos (PORTER, TURNER, 2009).

Pouco se sabia sobre a associação entre perindopril e TF na densidade de colágeno e PA de SHR. O presente estudo mostrou que a associação entre o tratamento farmacológico e não farmacológico, não potencializou os benefícios encontrados quando os mesmos estavam isolados, apenas TF e apenas tratamento com perindopril. Os animais treinados e tratados apresentaram redução de 29% na redução da densidade de colágeno e 34,6% na redução de PA, resultados semelhantes aqueles observados com tratamentos isolados.

## **6 CONCLUSÃO**

Uma vez que a associação entre perindopril com treinamento físico não potencializou as reduções de PA e densidade de colágeno no miocárdio, encontrados após o uso das estratégias isoladas, os resultados do presente estudo nos permitem sugerir que TF seja o tratamento mais indicado para o controle da HA, pois não possui efeitos colaterais que são decorrentes dos tratamentos farmacológicos.

## 7 REFERÊNCIAS

AMARAL, S. L.; ZORN, T. M.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens.** v.18, n.11, p.1563-1572, 2000.

AMARAL, S.L.; MICHELINI, L.C. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. **Braz J Med Biol Res.** v.44 (9), p.814-826, 2011.

BAREL, M.; PEREZ, O.A.; GIOZZET, V.A.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J.R.; AMARAL, S.L. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. **Eur J Appl Physiol.** v.108, n.5, p.999-1007, 2010.

BEN-SHLOMO, Y., SPEARS, M., BOUSTRED, C., MAY, M., ANDERSON, S. G., BENJAMIN, E. J., WILKINSON, I. B. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **Journal of the American College of Cardiology** v.63(7), p. 636–646, 2014.

BERNARDO, B.C.; WEEKS, K.L.; PRETORIUS, L.; McMULLEN, J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiachypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacol Ther.** v.128, n.1, p.191-227, 2010.

BLACHER, J.; SAFAR, M. E.; PANNIER, B.; GUERIN, A. P.; MARCHAIS, S. J.; LONDON GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 11, n. 6, p. 629-34, 2002.

BRIONES, A. M.; ARRIBAS, S. M.; SALAICES, M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** v. 19, p. 187–194, 2010.

COHN, J.N.; FERRARI, R.; SHARPE, N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. **J Am Coll Cardiol.** v.35, n.3, p.569–582, 2000.

CONTI, F. F.; BRITO, J.O; BERNARDES, N.; DIAS, D. S.; SANCHES, I. C.; MALFITANO, C.; LLESUY, S. F.; IRIBOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Cardiovascular

autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. **Cardiovascular Disorders**, 14:185, 2014.

CORNELISSEN, V.A; SMART, N. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc** v.2(1), 2013.

CORRÊA, L.M.A.; SANTOS, T.S.N.P.; MOURA, T.H.P.; NEGRÃO, C.E. Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico. **Rev SOCERJ**. v.21, n.2, p.106-111, 2008.

CONSTANTINO, P. B.; DIONÍSIO, T. J.; DUCHATSCH, F.; HERRERA, N. A.; DUARTE, J. O.; SANTOS, C. F.; CRESTANI, C. C.; AMARAL, S. L. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system. **Steroids**. v. 118, p. 147-154, 2017.

DATASUS - Ministério da Saúde. **Sistema de informações sobre morbidade**. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def> >. Acesso em: 15/12/2017.

DUCHATSCH, F.; CONSTANTINO, P. B.; HERRERA, N. A.; FABRÍCIO, M.F.; TARDELLI, L.P.; MARTUSCELLI, A. M.; DIONÍSIO, T. J.; SANTOS, C. F.; AMARAL, S. L. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. **J Am Soc Hypertens.**,12(8), p. 605-613, 2018.

FERRARI, R.; PASANI, G.; NOTARSTEFANO, P.; CAMPO, G.; GARDINI, E.; CECONI, C. Specific properties and effect of Perindopril in controlling the Renin-angiotensin system. **Am J Hypertens**, v.18, p.142S-154S, 2005.

GAHDIEH, A.S.; SAAB, B. HELAL F., LANE ME. Transdermal delivery of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. **Eur. J. Pharm Biopharm**, v.88(1), p. 1-7, 2014.

GUO, Q.; MINAMI, N.; MORI, N.; NAGASAKA, M.; ITO, O.; KUROSAWA, H.; KANAZAWA, M. Effects of estradiol, angiotensin-converting enzyme inhibitor and exercise training on exercise capacity and skeletal muscle in old female rats. **Clin Exp Hypertens**. v. 32(2), p. 76-83, 2010.

HERRERA, N. A.; JESUS, I.; SHINOHARA, A.L.; DIONÍSIO, T.J.; SANTOS, C.F.; AMARAL, S.L. Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. **J Hypertens**. v.34 (10), p.1967-1976, 2016.

HERRERA, N. A.; JESUS, I.; DIONÍSIO, E. J.; DIONÍSIO, T. J.; SANTOS, C. F.; AMARAL, S. L. Exercise Training Prevents Dexamethasone-induced Rarefaction. **J Cardiovasc Pharmacol.** v. 70, n. 3, p.194-201, 2017.

HOWDEN, E. J.; SARMA, S.; LAWLEY, J. S.; OPONDO, M.; CORNWELL, W.; STOLLER, D.; UREY, M. A.; ADAMS-HUET, B.; LEVINE B, D. Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age-A Randomized Controlled Trial: Implications For Heart Failure Prevention. **Circulation.** n. 137, p. 00–00, 2018.

JIN ZI, S. U.; CHEN S. C.; WU, K. G.; CHEN, D.G.; RUI, H. B.; WANG, X. Y.; WANG, H. J.; Effects of perindopril, propranolol, and dihydrochlorothiazide on cardiovascular remodelling in spontaneously hypertensive rat. **Zhongguo Yao Li Xue Bao**, v. 20, p. 923-928, 1999.

JORDÃO, C. P.; FERNANDES, T.; TANAKA, L., Y.; BECHARA, L., R.; GRASSMANN DE SOUZA, L., G.,O.; OLIVEIRA., E.; RAMIRES, P. R. Aerobic Swim Training Restores Aortic Endothelial Function by Decreasing Superoxide Levels in Spontaneously Hypertensive Rats. **Clinics** [online], v.72, n.5, p.310-316, 2017.

KHATTAR, R. S. Effects of ACE inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure. **Minerva Cardioangiol.** V. 51(2), p. 143-154, 2003.

LOPES, P.R.; MOREIRA, M.C.S.; MARQUES, S.M.; PINTO, I.S.J.; MACEDO, L.M.; SILVA, C.C.; FREIRIA-OLIVEIRA, A.H.; REBELO, A.C.S.; REIS, A.A.S.; ROSA, D.A.; FERREIRA-NETO, M.L.; CASTRO, C.H.; PEDRINO, G.R. Association of exercise training and angiotensin converting enzyme 2 activator improves baroreflex sensitivity of spontaneously hypertensive rat. **Braz J Med Biol Res.** v.49 (9), 2016.

MACEDO, A.; G. Papel do exercício físico associado a diferentes Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (iECA) sobre o fator de crescimento endotelial de vasos – VEGF e angiogênese em ratos espontaneamente hipertensos e normotensos. 67 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Carlos, 2017.

MALACHIAS, M.V.B.; SOUZA, W.K.S.B.; PLAVNIK, F.L.; RODRIGUES, C.I.S.; BRANDÃO, A.A.; NEVES, M.F.T.; et. al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol** 2016; 107(3Supl.3):1-83.

MALFITANO, C.; MORRIS, M.; LLESUY,S. F.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v.309, p.1532–1539, 2015.

MARTIN, J.F.; HIGASHIAMA, E.; GARCIA, E.; LUIZON, M.R.; CIPULLO, J.P. Hypertensive crisis profile: prevalence and clinical presentation. **Arq Bras Cardiol.** v.83(2), p. 131-6; 125-30, 2004.

MINAMI, N.; LI, Y., GUO, Q.; KAWAMURA, T.; MORI, N.; NAGASAKA, M.; OGAWA, M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and exercise training on exercise capacity and skeletal muscle. **J Hypertens.** v. 25 (6), 1241-1246, 2007.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 133 (4), p. e38-360, 2016.

NEGLIA, D.; FOMMEIA, E.; VARELA-CARVERB, A.; MANCINIC, M.; GHIONEIA, S.; LOMBARDIA, M.; PISANIA, P.; PARKERB, H.; D'AMATIC, G.; DONATOA, L.; CAMICIB, P. G. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 29, p. 364–372, 2011.

NEGRÃO, C. E.; BARRETTO, Antonio Carlos Pereira. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata.* [S.l: s.n.], 2006.

PAGAN, L.U.; DAMATTO, R.L.; CEZAR, M.D.; LIMA, A.R.; BONOMO, C.; CAMPOS, D.H.; Gomes M.J.; MARTINEZ, P.F.; OLIVEIRA, S.A.Jr.; GIMENES, R.; ROSA, C.M.; GUIZONI, D.M.; MOUKBEL, Y.C.; CICOGNA, A.C.; OKOSHI, M.P.; OKOSHI, K. Long-Term Low Intensity Physical Exercise Attenuates Heart Failure Development in Aging Spontaneously Hypertensive Rats. **Cell Physiol Biochem.** v.36 (1), p.61-74, 2015.

PILOTE, L.; ABRAHAMOVICZ, M.; EISENBERG, M. HUMPHRIES, K.; BEHOULI, H.; TU, J.V. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. **CMAJ**, v.178(10), p.1303-1311, 2008.

PLAVINIK, F.L. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. **Rev Bras Hipertens.** V. 9, p. 185-191, 2002.

PORTER, K. E.; TURNER, N., A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. **Pharmacol Ther.** v. 123, p 255-278, 2009.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas em correlação com a biologia celular e molecular.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

ROSSONI, L.V.; OLIVEIRA, R.A.; CAFFARO, R.R.; MIANA, M.; SANZ-ROSA, D.; KOIKE, M.K.; DO AMARAL, S.L.; MICHELINI, L.C.; LAHERA, V.; CACHOFEIRO,

V. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens.** v.29 (12) , p.2349-2358, 2011.

SAFAR, M. E. et al. Endothelium-dependent changes in arterial diameter in old normotensive rats. **Clin. And. Experim. Pharm. And Phys.** v.28, p.371-375, 2001.

SUMUKADAS, D.; BAND, M.; MILLER, S.; CVORO, V.; WITHAM, M.; STRUTHERS, A.; MCCONNACHIE, A.; LOYD, S.M.; MCMURDO, M. Do ACE Inhibitors Improve the Response to Exercise Training in Functionally Impaired Older Adults? A Randomized Controlled Trial. **Journals of Gerontology: MEDICAL SCIENCES.** v.69(6), p.736–743, 2014.

TEIXEIRA, R.B.; ZIMMERA, A.; CASTRO, A.L.; CARRARO, C.C.; CASALI, K.R.; DIAS, I.G.M.; GODOYC, A.E.G.G; LITVINC, I.E.; BELLO-KLEINA, A.; ARAUJO, A.S.R. Exercise training versus T3 and T4 hormones treatment: The differential benefits of thyroid hormones on the parasympathetic drive of infarcted rats. **Life Sciences.** v. 196, p.93-101, 2018.

YOSHIZAKI, A.; ANTONIO, E. L.; SILVA JUNIOR, J. A.; CRAJOINAS, R. O.; SILVA, F.A.; GIRARDI, A.C.C; BOCALINI, D.S; PORTES, L.A.; DOS SANTOS, L.F.N.; CARLOS, F.P; CAMILO DE CARVALHO, P.T.; TUCCI, P.J.F.; SERRA, A.J. Swimming Training Improves Myocardial Mechanics, Prevents Fibrosis, and Alters Expression of Ca<sup>2+</sup> Handling Proteins in Older Rats. **Journals of Gerontology: Biological Sciences.** v.0, p.1-7, 2017.

YAZAWA, H.; MIYACHI, M.; FURUKAMA, M.; TAKAHASHI, K.; TAKATSU, M.; TSUBOI, K. Angiotensin-converting enzyme inhibition promotes coronary angiogenesis in the failing heart of Dahl salt-sensitive hypertensive rats. **J Card Fail,** v.17 (12), p. 41-50, 2011.

---

**Orientador**

**Profa Assoc. Sandra Lia do Amaral Cardoso**

---

**Co-orientador**

**Lidieli Pazin Tardelli**

---

**Aluno**

**Melissa Ganeko Ligeiro**