UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

2017

Estudo das adaptações morfológicas e funcionais cardíacas promovidas pela abordagem farmacológica em associação ao treinamento físico aeróbio em ratos hipertensos

Suenimeire Vieira

Tese de Doutorado

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LABORATÓRIO DE FISIOLOGIA E FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR

**ESTUDO DAS ADAPTAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS CARDÍACAS
PROMOVIDAS PELA ABORDAGEM FARMACOLÓGICA EM ASSOCIAÇÃO AO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO EM RATOS HIPERTENSOS**

Aluna: Suenimeire Vieira

Orientador: Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza

Programa: Reabilitação e Desempenho Funcional.

Apoio Financeiro: Fundação de Amparo ao Ensino e Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Número do Processo: 2013/02756-5

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO DE PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação

Serviço de Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Vieira, Suenimeire.

Estudo das adaptações morfológicas e funcionais cardíacas promovidas pela abordagem farmacológica em associação ao treinamento físico aeróbio em ratos hipertensos. Ribeirão Preto, 2017.

91p.: il.;30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Reabilitação e Desempenho Funcional.

Orientador: Souza, Hugo Celso Dutra.

1. Hipertensão. 2. Exercício físico. 3. Drogas anti-hipertensivas. 4. Adaptações cardiovasculares.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Suenimeire Vieira

Estudo das adaptações morfológicas e funcionais cardíacas promovidas pela abordagem farmacológica em associação ao treinamento físico aeróbio em ratos hipertensos

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
Pós-Graduação em Reabilitação e
Desempenho Funcional, para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza
-Orientador-

Prof.Dr. Adelino Sanchez Ramos da Silva

Prof.Dr. Marcus Vinicius Simões

Prof.Dr. Evandro José Cezarino

Profa.Dra. Raquel Rodrigues Britto

*Dedico este trabalho à minha família,
o meu retorno, a minha paz!*

Agradecimentos

Ser grato é ser educado, é saber que sozinho não se consegue, não se alcança.

Sou grato à todos que contribuíram de alguma forma, seja nos pequenos detalhes, nos pequenos gestos, com a minha formação pessoal e acadêmica, com o meu aprendizado e a construção de toda essa história.

Desta forma, agradeço primeiramente aos meus pais Lindalva e Humberto, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, que são a razão, o início e o fim.

Às minhas melhores amigas que compartilham sobrenome comigo, minhas irmãs Gê e Naná, agradeço pelo carinho, pelos conselhos, pela proteção, pela cumplicidade e, acima de tudo, pela convivência de toda uma vida.

Ao meu namorado e futuro marido Gilberto, agradeço por colocar cores em minha vida, por construir ao meu lado uma história sincera, por me permitir viver este amor sem medida, sem interesses e, sobretudo, verdadeiro.

À Lilica, nossa companheira canina, por me encher de lambidas em cada retorno para casa, por me receber sempre da mesma forma e com o mesmo entusiasmo.

À minha tia Maria Aparecida e meus primos Cris, Lafaiete e Maria Julia, que me acolheram em Ribeirão Preto e permitiram o início desta trajetória.

Às minhas amigas e companheiras de apartamento, Maria Rita e Nayra, mesmo que por um breve tempo, agradeço pela convivência e por terem feito parte disso tudo.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, Ana Kaline, Camila, Carol, Daniel, Eduardo, Sabrina, Stella, Tábata, Heder e Ana Paula. Obrigada pelas conversas, pela companhia e pela assistência. Em especial, à Carol, minha amiga e companheira de longa data. Mais que o auxílio no trabalho diário, preciso agradecer pela amizade, pelo companheirismo e pela atenção. Agradeço pela sinceridade nas nossas conversas e

cumplicidade na nossa convivência. Carol, teria sido muito difícil sem você! Simplesmente, obrigada por tudo! E, claro, ao Heder, aluno bolsista deste projeto, meu companheiro!

Obrigada pela participação direta neste trabalho, pelo seu empenho e sua dedicação.

Também teria sido muito difícil sem você!

Agradeço aos queridos Chico e Orlando, que tiveram participação especial neste trabalho.

Um agradecimento especial ao Orlando, sempre paciente em passar seu conhecimento, sempre disposto, sempre bem humorado.

Agradeço à Cibele Prado, Técnica em Ecocardiografia, e à Elaine Medeiros, técnica em laboratório, pelo auxílio na coleta do material para análise morfométrica

Agradeço aos queridos Samuel e Maria, secretários do Programa de Pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional, pelo bom atendimento e humanidade no serviço prestado.

Ao Rubinho pelo auxílio no cuidado com os animais.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza, agradeço pela oportunidade, confiança e por me permitir fazer parte de seu grupo.

Por fim, agradeço a Deus, por guiar meus passos, me manter em equilíbrio, de pé e sempre em frente.

“Quando a educação não é libertadora, o sonho do oprimido é ser o opressor.”

(Paulo Reglus Neves Freire, 1921 - 1997)

Resumo

VIEIRA, S. Estudo das adaptações morfológicas e funcionais cardíacas promovidas pela abordagem farmacológica em associação ao treinamento físico aeróbio em ratos hipertensos. 2017. 93p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) mais usual envolve uma abordagem farmacológica baseada, principalmente, na inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Contudo, outras abordagens têm sido utilizadas com excelentes resultados, como a prescrição de exercícios físicos regulares, principalmente o aeróbio, muitas vezes como terapia coadjuvante ao tratamento farmacológico. No entanto, embora a literatura mostre que a associação dos tratamentos promova maiores reduções da pressão arterial (PA), pouco sabemos sobre os efeitos teciduais e funcionais cardíacos. Portanto, o principal objetivo do estudo foi investigar os efeitos dos tratamentos isolados e associados da inibição do SRAA e do treinamento físico aeróbio sobre a hemodinâmica, morfologia e funcionalidade cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), bem como sobre a reatividade do leito coronariano e contratilidade do ventrículo esquerdo. Para tanto, a tese foi dividida em dois estudos; o primeiro abordou os efeitos da hipertensão sobre os parâmetros supracitados, e as adaptações promovidas pelo treinamento físico aeróbio; enquanto que no segundo estudo comparamos os efeitos do treinamento físico aeróbio e da inibição do SRAA prescritos de forma isolada ou associada. Foram utilizados ratos Wistar (N=12) e SHR, machos, com 18 semanas de vida (N=24). Os animais foram distribuídos em três grupos: grupo de ratos Wistar normotensos (N=12), grupo de SHR (N=12) tratados com veículo (água) e grupo de SHR (N=12) tratados com maleato de Enalapril (10mg/kg/dia^{-1}) por 10 semanas. A metade de cada grupo foi submetida ao treinamento físico aeróbio por meio da natação durante 10 semanas. Todos os grupos foram submetidos a dois protocolos experimentais; a avaliação morfofuncional do ventrículo esquerdo por meio da ecocardiografia bidimensional convencional, realizada nos animais vivos; e o estudo da reatividade do leito coronariano e da contratilidade do ventrículo esquerdo em corações isolados por meio da técnica de Langendorff. Nossos resultados mostraram que a associação do treinamento físico com o maleato de Enalapril promoveu as reduções mais expressivas da PA. Os resultados da avaliação ecocardiográfica nos animais vivos evidenciaram que os SHR apresentavam importantes alterações morfológicas quando comparados com os normotensos. O treinamento físico teve pouco efeito sobre essas alterações, ao contrário do maleato de Enalapril que modificou diversos parâmetros avaliados. Por sua vez, os resultados da técnica de Langendorff em corações isolados mostraram que os SHR apresentavam maior reatividade ao fluxo coronariano e menor pressão sistólica intraventricular. O treinamento físico e o maleato de Enalapril aumentaram a pressão sistólica intraventricular, e quando comparados, o treinamento físico apresentou maiores valores. A associação dos tratamentos não potencializou os resultados. Em conclusão, no exame ecocardiográfico o tratamento com maleato de Enalapril apresentou resultados mais proeminentes, enquanto que os efeitos do treinamento físico sobre o coração foram melhores evidenciados pela técnica de Langendorff. A associação dos dois tratamentos não apresentou efeitos adicionais sobre os parâmetros avaliados.

Palavras-chave: Hipertensão; exercício físico; drogas anti-hipertensivas; adaptações cardiovasculares.

Abstract

VIEIRA, S. **Study of morphological and functional cardiac adaptations promoted by the pharmacological approach in association with aerobic physical training in hypertensive rats.** 2017. 93p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

The most common systemic arterial hypertension (HBP) treatment involves a pharmacological approach based mainly on the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). However, other approaches have been used with excellent results, such as the prescription of regular physical exercises, mainly aerobic, often as adjunctive therapy to pharmacological treatment. However, although the literature shows that the combination of treatments promotes greater blood pressure reductions (PA), we know little about the tissue and functional effects of the heart. Therefore, the main objective of the study was to investigate the effects of isolated and associated treatments of RAAS inhibition and aerobic physical training on hemodynamics, morphology and cardiac function in spontaneously hypertensive rats (SHR), as well as on the reactivity of the coronary bed and contractility of the left ventricle. For that, the thesis was divided in two studies; The first addressed the effects of hypertension on the aforementioned parameters, and the adaptations promoted by aerobic physical training; While in the second study we compared the effects of aerobic physical training and inhibition of prescribed RAAS alone or in combination. Male Wistar rats (N = 12) and SHR, 18 weeks of age (N = 24) were used. The animals were divided into three groups: group of normotensive Wistar rats (N = 12), SHR (N = 12) group treated with vehicle (water) and SHR group (N = 12) treated with Enalapril maleate ($10 \text{ mg / Kg / day}^{-1}$) for 10 weeks. Half of each group underwent aerobic physical training by swimming for 10 weeks. All groups were submitted to two experimental protocols; The morphofunctional evaluation of the left ventricle using conventional two-dimensional echocardiography performed on live animals; And the study of coronary bed reactivity and left ventricular contractility in isolated hearts by the Langendorff technique. Our results showed that the association of physical training with Enalapril maleate promoted the most significant reductions in BP. The results of the echocardiographic evaluation in the live animals showed that the SHR had important morphological alterations when compared with the normotensive ones. Physical training had little effect on these alterations, unlike Enalapril maleate that modified several parameters evaluated. In turn, results from the Langendorff technique in isolated hearts showed that SHR presented higher reactivity to coronary flow and lower intraventricular systolic pressure. Physical training and Enalapril maleate increased intraventricular systolic pressure, and when compared, physical training presented higher values. The combination of the treatments did not potentiate the results. In conclusion, in the echocardiographic examination the treatment with Enalapril maleate presented more prominent results, whereas the effects of the physical training on the heart were better evidenced by the technique of Langendorff. The combination of the two treatments had no additional effects on the parameters evaluated.

Keywords: Hypertension; physical exercise; Antihypertensive drugs; Cardiovascular adaptations.

Lista de Abreviaturas

DC		Débito cardíaco
DIVED		Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVES		Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
EPPVED		Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole
ERP		Espessura relativa da parede
ESIVD		Espessura do septo interventricular em diástole
FC		Frequência cardíaca
FE		Fração de ejeção
FENC		Fração de encurtamento
HVE		Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IC		Índice cardíaco
iECA		Inibidor da enzima conversora da angiotensina
MVE		Massa do ventrículo esquerdo
PA		Pressão arterial
PAS		Pressão arterial sistólica
PAD		Pressão arterial diastólica
PAM		Pressão arterial média
SRAA		Sistema renina-angiotensina-aldosterona
VE		Ventrículo esquerdo
VDF		Volume diastólico final
VSF		Volume sistólico final

Lista de Tabelas

Estudo 1

Tabela 1. Valores Hemodinâmicos dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados..... **34**

Tabela 2. Características gerais e parâmetros morfológicos cardíacos, normalizados pelo peso corporal, dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados..... **36**

Tabela 3. Parâmetros de função cardíaca dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados **37**

Estudo 2

Tabela 1. Valores Hemodinâmicos dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e treinados **59**

Tabela 2. Características gerais e parâmetros morfológicos cardíacos, normalizados pelo peso corporal, dos grupos SHR Veículo e Enalapril,, sedentários e treinados **62**

Tabela 3. Parâmetros de função cardíaca dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e treinados **63**

Lista de Figuras

Estudo 1

Figura 1. Resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da Pressão de perfusão coronariana (1a) e Pressão intraventricular esquerda máxima (1b) dos grupos Wistar e SHR, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. *P<0.05 vs. Wistar Sedentário; #P<0.05 vs. Wistar Treinado; †P<0.05 vs. SHR Sedentário. **40**

Figura 2. Curva dose-resposta da pressão intraventricular esquerda após a administração de dobutamina (2a) e salbutamol (2b) e respostas máximas de pressão intraventricular de dobutamina (2c) e salbutamol (2d) dos grupos Wistar e SHR, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. *P<0.05 vs. Wistar Sedentário; #P<0.05 vs. Wistar Treinado; †P<0.05 vs. SHR Sedentário. **41**

Estudo 2

Figura 1. Resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da Pressão de perfusão coronariana (1a) e Pressão intraventricular esquerda máxima (1b) dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * P<0.05 vs. Veículo Sedentário; # P<0.05 vs. Enalapril Sedentário; + P<0.05 vs. Veículo Treinado. ... **66**

Figura 2. Curva dose-resposta da pressão intraventricular esquerda após a administração de dobutamina (2a) e salbutamol (2b) e respostas máximas de pressão intraventricular de dobutamina (2c) e salbutamol (2d) dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * P<0.05 vs. Veículo Sedentário; # P<0.05 vs. Enalapril Sedentário; + P<0.05 vs. Veículo Treinado..... **67**

SUMÁRIO

1- Introdução e Justificativa	14
2- Objetivos	25
3- Métodos	27
Animais.....	27
Grupos Experimentais e Tratamento Farmacológico	27
Treinamento dos Animais.....	28
Protocolos Experimentais	28
Avaliação morfofuncional do ventrículo esquerdo mediante o emprego da ecocardiografia bidimensional convencional	28
Estudo Funcional da Contratilidade Cardíaca	30
Análise Estatística	31
4- Estudo 1	32
Resultados	34
Discussão	43
Conclusão	55
5- Estudo 2.....	57
Resultados	59
Discussão	69
Conclusão	79
Referências Bibliográficas	83

INTRODUÇÃO

1- Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial e multicausal caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA) (VII DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2016). Uma revisão sistemática quantitativa de 44 estudos em 35 países, realizada na década passada, já apontava uma prevalência global de HAS de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres (PEREIRA et al, 2009). Outro estudo, com números menores, mas não menos assustadores, concluiu que no ano 2000 mais de 25% dos adultos da população mundial apresentava HAS, e que esta proporção deverá aumentar para 29% em 2025, atingindo quase 2 bilhões de pessoas em todo o mundo (KEARNEY et al, 2005). No Brasil, a proporção de indivíduos hipertensos cresceu de 21,6% em 2006 para 24,4% em 2009 (DATASUS, 2009), e inquéritos populacionais em cidades brasileiras, nos últimos 20 anos, também apontam uma prevalência de HAS acima de 30% (VII DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2016). Esses dados são preocupantes, pois a HAS é identificada como um dos principais fatores de risco para a falência cardíaca, levando à mortalidade precoce, na maioria das vezes.

A incidência de HAS aumenta linearmente com a idade, além de estar relacionada ao sexo, etnia e hereditariedade. Entretanto, sabe-se que há outros fatores que podem predispor uma pessoa à HAS, ou até agravá-la. Alguns deles estão ligados aos hábitos de vida, como o consumo de álcool, dieta rica em sódio e gorduras (WHELTON et al, 2002), sobrepeso, e principalmente, o sedentarismo, que aumenta o risco de desenvolvimento e agravamento da doença (KAHN et al, 2008). Outros fatores como tabagismo, estresse, patologias associadas (e.g. diabetes), disfunções hormonais e fatores genéticos também estão relacionados com o surgimento e desenvolvimento da doença (DICKSON & SIGMUND, 2006).

A grande preocupação em relação à HAS é que frequentemente é acompanhada de prejuízos na função cardiovascular com diferentes níveis de acometimento, como alterações hemodinâmicas e teciduais cardíacas, além de disfunção no controle autonômico cardiovascular, sendo considerados respeitáveis marcadores de prognóstico da evolução da doença (ZHANG et al, 2011; MAIDA et al, 2016). Essas disfunções, se não revertidas ou controladas, podem ser determinantes para a evolução e agravamento da doença, culminando com prejuízos cardiovasculares ainda maiores que podem resultar na falência cardíaca (PRAKASH et al, 2005).

O tratamento usual da HAS envolve uma abordagem farmacológica, caracterizada pela prescrição de uma série de classes de medicamentos, entre eles os betabloqueadores, os diuréticos, os bloqueadores de canais de Ca^{++} , inibidores dos receptores AT_1 da angiotensina II, e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA). Os betabloqueadores possuem ação direta, principalmente pela redução do débito cardíaco, consequente à inibição do inotropismo e cronotropismo cardíaco. (BLACK & STEPHENSON, 1962; LINDHOLM et al, 2005; SCARRETTA et al; 2011). Os diuréticos atuam promovendo a redução direta do volume extracelular associado ao seu efeito natriurético, o que acaba resultando na redução da volemia e, consequentemente, do débito cardíaco (BEYER et al, 1958; REILLY, et al, 2010; LACOURCIÈRE et al, 2010). Os bloqueadores de canais de cálcio promovem efeito anti-hipertensivo por meio da vasodilatação periférica induzida pela diminuição na concentração de Ca^{++} das células musculares lisas dos vasos, reduzindo assim a resistência vascular periférica (LEHMANN et al, 1983; KIZER et al, 2001; KRZESINSKI & SCHEEN, 2007). Os inibidores do receptor AT_1 agem impedindo a vasoconstrição e a secreção adrenal de aldosterona, o que promove a redução da PA (GOTTLIEB et al, 1993; DIMITROVA et al, 1998; BONNER et al, 2009; INABA et al, 2011), enquanto que os iECA bloqueiam a transformação de angiotensina I em angiotensina II, além de aumentar os níveis de

bradicinina, promovendo a vasodilatação arterial, reduzindo a resistência arterial periférica, diminuindo o retorno venoso e, conseqüentemente, reduzindo os valores pressóricos (CUSHMAN et al., 1977; VIJAYARAGHAVAN & DEEDWANIA, 2011). Esta última, merece especial atenção, uma vez que representa uma das classes de medicamentos que mais é utilizada no tratamento da hipertensão.

Efeitos cardiovasculares do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em muitas situações a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está relacionada com a fisiopatologia da hipertensão arterial, remodelamento vascular e remodelamento cardíaco, além de uma série de outras doenças cardiovasculares. Nesse contexto, consequências hemodinâmicas, autonômicas e morfofuncionais têm sido relacionadas à progressão das lesões de órgãos-alvo devido à sua hiperatividade, isto inclui o aumento da atividade simpática, isquemia miocárdica, hipertrofia vascular e ventricular esquerda, arritmias, aumento do estresse oxidativo, aterosclerose e doenças renais, tanto em estudos experimentais com animais, quanto em estudos clínicos com humanos (COZZA et al, 2012; HERICHO & SZANTOOVA, 2013; SAYER & BHAT, 2014; HUSAIN et al, 2015). Ao que tudo indica, essas alterações são exercidas pelo aumento da ação da angiotensina II (Ang-II). Dentre suas ações, destacam-se o aumento da PA, contração do músculo liso vascular, estimulação da síntese e liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais, vasoconstrição arteriolar aferente e eferente, reabsorção de sódio pelos rins, absorção de sódio no intestino, estimulação do apetite ao sódio e sede, liberação de vasopressina no cérebro e potencialização β -adrenérgica (BERMANN et al, 1997; BADER & GANTEN, 2008).

O efeito vasoconstritor da Ang-II ocorre de forma direta ou indiretamente, mediado pelo aumento da liberação de noradrenalina e potencialização do sistema nervoso simpático.

A Ang-II manifesta seus maiores efeitos sobre as artérias e menores efeitos sobre as vênulas. Desse modo, facilita a produção e liberação de substâncias endoteliais vasoativas, como exemplo, a endotelina I, e diminuição da ação vasodilatadora mediada pela bradicinina. A Ang-II também funciona como um modulador da inflamação e da aterosclerose por ativação do protooncogene; regula a resposta às citocinas nos vasos; inibe a fibrinólise; estimula diretamente a hiperplasia miocárdica e hipertrofia; provoca aumento das proteínas da matriz extracelular, como o colágeno e fibronectina e ainda, aumenta a proliferação de fibroblastos nas células vasculares do coração e do músculo liso (SAYER & BHAT, 2014; HERICHOVA & SZANTOOVA, 2013; CROWLEY et al, 2005; UNGER, 2003). Adicionalmente, a formação excessiva de Ang- II leva a geração de espécies reativas de oxigênio, ativação de vias de sinalização apoptóticas e promoção da inflamação, trombose e remodelamento (OLKOWICKS et al, 2015). No sistema nervoso central, a Ang-II aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e inibe a resposta barorreflexa (MCKINLEY et al, 2003).

Portanto, de acordo com as informações apontadas acima, a utilização de bloqueadores do SRAA é muito comum na prática terapêutica para o controle, prevenção e tratamento de doenças e danos cardiovasculares, como é o caso da HAS. Dentre os medicamentos, os mais utilizados são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e os bloqueadores de receptores da angiotensina (ROBLES et al, 2014; MCALISTER, 2012; YUNG et al, 2011). Esses últimos, bloqueiam a ligação da Ang-II ao receptor AT₁ (ROBLES et al, 2014; MCALISTER, 2012; YUNG et al, 2011), enquanto que os iECA reduzem a atividade do SRAA por inibir a atividade da ECA, deixando de converter Ang-I em Ang-II, além de reduzir a degradação enzimática da bradicinina, que ao se ligar ao seu receptor B₂ promove a liberação de óxido nítrico, resultando em proteção tecidual e vasodilatação (ROBLES et al, 2014; DÉZSI, 2014; MILAN et al, 2010).

De fato, os iECA representam uma classe de medicamentos que em muitas condições é a primeira escolha terapêutica para pacientes com HAS, doença renal crônica e insuficiência cardíaca, devido seu sucesso do controle da PA, além de sua eficácia na atenuação do remodelamento cardíaco adverso, redução da fibrose cardíaca e melhora do controle autonômico cardíaco (ROMERO et al, 2015; ROBLES et al, 2014; MCALISTER, 2012; GROBAN et al, 2012; MALFITANO et al, 2012; COZZA et al, 2012; FABRIS et al, 2010; YUNG et al, 2011; GARCÍA et al, 2006; SANTOS et al, 2004). Portanto, essa performance terapêutica justifica a ampla utilização dos iECA como ferramenta farmacológica de grande sucesso no tratamento de doenças cardiovasculares e comorbidades associadas.

Tratamento não farmacológico

Apesar dos comprovados efeitos benéficos do tratamento farmacológico no controle da PA, outras abordagens, ditas não farmacológicas também foram implementadas e utilizadas com excelentes resultados, principalmente envolvendo o estilo de vida, a exemplo da adequação da dieta e redução da ingestão de sódio (TSUCHIHASHI, 2011). Efeitos adicionais também tem sido observados quando ocorre a redução da massa gorda e a cessação de hábitos como tabagismo e alcoolismo (O'KEEFE et al, 2007). No entanto, a abordagem envolvendo o estilo de vida que parece mais promover benefícios para o paciente é a prática regular de exercícios físicos, principalmente os reconhecidos como aeróbios, embora os exercícios resistidos também promovam grandes benefícios (MAIDA, 2016). Nesse sentido, tem sido demonstrado que o exercício físico aeróbio atua como parte fundamental do tratamento da HAS (WHELTON et al, 2002), uma vez que age promovendo a médio e em longo prazo importantes adaptações cardiovasculares que beneficiam a hemodinâmica cardiovascular, atenuando e até prevenindo o desenvolvimento da HAS e seus efeitos

deletérios (ROSSI et al, 2009), inclusive o exercício físico parece também reduzir o processo inflamatório que acompanha essa doença, ao contrário do tratamento farmacológico usual que, na maioria das vezes, age reduzindo apenas a PA (EDWARDS et al, 2007). Portanto, ao que tudo indica o exercício físico aeróbio pode atuar como terapia não farmacológica de fundamental importância na prevenção e controle da HAS (WHELTON et al, 2002). Entre as adaptações, ocorre melhora nos parâmetros hemodinâmicos e morfofuncionais cardiovasculares associadas aos efeitos benéficos sobre o sistema nervoso autonômico (COZZA et al, 2012). Em suma, o exercício físico tem sido utilizado como fator determinante na prevenção da HAS e prescrito como terapia anti-hipertensiva, atenuando os valores da PA de forma aguda e crônica, e reduzindo seus efeitos deletérios para o sistema cardiovascular.

Os mecanismos envolvidos nas diferentes ações observadas ainda não foram suficientemente esclarecidos, sugerindo que além da melhora no balanço autonômico cardíaco, ocorreriam adaptações intrínsecas cardíacas, hormonais e metabólicas, além de uma recuperação da função endotelial vascular (CIOLAC et al, 2010; SCHMIDT-TRUCKSÄSS & WEISSER, 2011; FERNANDES et al, 2012). Neste sentido, apesar dos diversos efeitos benéficos cardiovasculares induzidos pelo exercício físico, pouco sabemos dos seus efeitos sobre a morfologia e funcionalidade cardíaca quando associado ao tratamento farmacológico com um iECA. Nesse caso, é possível que as respostas hemodinâmica, morfológicas e funcionais sejam distintas.

De fato, os apontamentos acima são importantes, uma vez que a terapia farmacológica é aplicada concomitante à prática de exercícios físicos, apesar da prescrição farmacológica sozinha ser a mais usual. Neste contexto, há na literatura alguns resultados sobre as adaptações cardíacas comparando as diferentes abordagens terapêuticas. Um estudo antigo mostrou que a associação de exercício físico aeróbio com o uso de propranolol em ratos hipertensos atenuava os benefícios promovidos pelo exercício (GHAEMMAGHAM et al.,

1987). Em outro estudo foi mostrado que a utilização de um bloqueador dos receptores AT₁, combinado com o exercício físico, também em ratos hipertensos, não causava qualquer potencialização na redução dos níveis da PA. Estes autores sugeriram que o bloqueador dos receptores AT₁, por si só, já reduzia a PA a níveis muito baixos, o que acabava por minimizar os efeitos do exercício físico. Neste mesmo estudo, ambos tratamentos, exercício físico ou bloqueador dos receptores AT₁, melhoraram de forma semelhante a sensibilidade baroreflexa, porém, quando eram combinados, nenhum efeito aditivo era observado. (AZEVEDO et al., 2003). Em relação aos iECA, um estudo que investigou a combinação do exercício físico aeróbio com o tratamento farmacológico com maleato de Enalapril não observou alterações significativas na morfologia e função cardíaca no grupo somente tratado com exercício físico, ao contrário do tratamento farmacológico e combinado (ZIADA et al, 2009).

Um ponto importante é que os estudos mais aprofundados nessa área ainda são incipientes, e até onde nós investigamos não há estudos que tenham abordado e comparado a associação do exercício físico aeróbio com as diferentes terapias farmacológicas no tratamento da HAS, principalmente no que diz respeito à morfologia e funcionalidade cardíaca, o que impossibilita conclusões mais aprofundadas sobre a interação entre estes dois tratamentos, bem como, seus efeitos benéficos.

Desta forma, no intuito de avaliar se as interações entre o exercício físico aeróbio e as diferentes classes medicamentosas trariam resultados semelhantes ou não, foi escolhido um modelo de estudo que permitisse uma investigação mais apropriada, sem um viés terapêutico já estabelecido. Nesse caso, optamos pela utilização do modelo de hipertensão espontânea em ratos.

O modelo de hipertensão espontânea em ratos (*Spontaneously Hypertensive Rats* - SHR) tem sido cada vez mais utilizado na prática científica para estudo da hipertensão arterial sistêmica, isto porque possui grande similaridade fisiopatológica com a hipertensão essencial

do ser humano (TRIPPODO & FROHLICH, 1981). Este modelo foi introduzido por Okamoto e Aoki em 1963, através de uma reprodução genética entre irmãos das linhagens Wistar Kyoto, que por sua vez já possuíam PA média que variava entre 120-140 mmHg. Assim, após a cruzada sucessiva entre irmãos, a partir da 6ª geração, resultou em animais 100% portadores de doença hipertensiva (NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.A.), 1976). Porém, os SHR não nascem com a hipertensão arterial já instalada, mas sim, ela começa a se desenvolver a partir da sua 5ª semana de vida, atingindo níveis de pressão considerados hipertensivos já entre a 7ª e 15ª semanas, chegando a um platô entre a 20ª e 28ª semanas (YAMORI, Y., 1984).

A partir de investigações utilizando este modelo de hipertensão, já foi demonstrado que há uma melhora dos padrões hemodinâmicos cardiovasculares associados às adaptações morfofuncionais e à diminuição da atividade simpática após o tratamento farmacológico ou treinamento físico, além de melhora da sensibilidade barorreflexa representada por uma maior resposta taquicárdica reflexa à hipotensão induzida, o que representa uma regulação mais eficiente da PA (BRUM et al., 2000; KRIEGER et al., 2001; ANGELIS et al., 2004; ROSSI et al., 2009). Outros estudos também demonstraram que SHR submetidos ao treinamento físico aeróbico apresentavam aumento do tônus vagal associado à diminuição do tônus simpático (ANGELIS et al., 2004; ROSSI et al., 2009), além de diminuição da frequência cardíaca (FC) de repouso. Essas adaptações, segundo alguns autores, estão relacionadas com o aumento da expectativa de vida e prevenção de eventos cardíacos (ANGELIS et al., 2004; MEDEIROS et al., 2004). Além de todos estes efeitos, outros estudos em SHR já demonstraram que o exercício físico aeróbico diminui outros efeitos deletérios da HAS, como por exemplo, a hipertrofia ventricular esquerda, muito provavelmente pela redução dos valores pressóricos (ROSSONI et al., 2011).

Neste sentido, sabe-se que uma das consequências da sobrecarga pressórica na HAS é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) acompanhada por alterações da perfusão miocárdica. Uma destas alterações é o aumento da resistência vascular coronariana (FERREIRA FILHO, 2012). Esta maior resistência pode refletir em menor fluxo de nutrientes e oxigênio para o tecido cardíaco (COSMAS et al, 1997; BROWN et al, 2003; CHRYSOHOOU et al, 2003), e desta forma, em menor função cardíaca (CESENA e CHAGAS, 2001). Adicionalmente, devido à hipertrofia do miócito, ocorre redução da contratilidade cardíaca (PIMENTA, 2008).

Como já apontado, alguns dos efeitos promovidos pelo exercício físico podem ser as adaptações morfofuncionais cardíacas, além de uma recuperação da função endotelial (CIOLAC et al, 2010; FERNANDES et al, 2012). E neste contexto, ainda são escassos os trabalhos que abordaram a associação do exercício físico com diferentes terapias farmacológicas no tratamento da HAS, principalmente, os seus efeitos sobre parâmetros, como a função ventricular e contratilidade cardíaca.

Diante do exposto, nossa hipótese é que o exercício físico possa potencializar o efeito da terapia farmacológica sob diversos aspectos. No entanto, muitas vezes os efeitos são de difícil percepção, necessitando de abordagens experimentais que utilizem técnicas que no ser humano a aplicação é impossível. Nesse caso, o estudo da hemodinâmica cardíaca associado à técnica de Langendorff em coração isolado pode trazer importantes informações sobre os processos adaptativos fisiológicos que com certeza contribuirão com subsídios para a prescrição e adequação de um tratamento mais eficaz.

Assim, nosso estudo testou a hipótese de que a associação do exercício físico com um iECA pudesse promover distintos efeitos sobre os parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos quando comparado com os tratamentos isolados. Nesse caso, os resultados

poderiam servir como referência para uma otimização da terapêutica, visando não tão somente o controle da PA, mas também os processos adaptativos intrínsecos cardíacos.

OBJETIVOS

2- Objetivos

Investigar os efeitos isolados e associados da inibição da enzima conversora da angiotensina e do treinamento físico aeróbio sobre a hemodinâmica, morfologia e funcionalidade cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos.

MÉTODOS

3- Métodos

Animais

A tese foi dividida em dois estudos; o primeiro abordou os efeitos da hipertensão sobre a hemodinâmica, morfologia e funcionalidade cardíaca, bem como as adaptações promovidas pelo treinamento físico aeróbio durante 10 semanas; enquanto que no segundo estudo comparamos em SHR os efeitos do treinamento físico aeróbio e do maleato de enalapril, prescritos de forma isolada ou associada sobre os parâmetros avaliados. Para os estudos nós utilizamos ratos Wistar Kyoto (N=12) e SHR (N=24), machos, com 18 semanas de vida. Os animais foram mantidos durante o período experimental no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiovascular do Programa de Reabilitação e Desempenho Funcional, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, onde permaneceram em ambiente com ciclo claro-escuro de 12 horas à temperatura de 21 ± 1 °C e livre acesso à água e comida (Nuvilab CR-1, Nuvital, Colombo, PR, Brasil).

Grupos experimentais e Tratamento Farmacológico

Os animais foram distribuídos em três grupos: grupo de ratos Wistar Kyoto (N=12), grupo SHR (N=12) tratado com veículo (água) e grupo de SHR (N=12) tratado com maleato de enalapril (10mg/kg/dia^{-1}) por 10 semanas (PAHOR, M., et al., 1991). Por fim, a metade de cada grupo foi submetida ao treinamento físico aeróbio por meio da natação durante 10 semanas.

Todos os grupos submetidos ao tratamento farmacológico receberam doses diárias das drogas através da diluição na água de beber, calculadas a partir do peso corporal e do consumo de água, averiguado diariamente por meio de bebedouro graduado. O controle da

ingesta medicamentosa tem por objetivo permitir que os animais sedentários constituintes de cada grupo tenham semelhantes reduções da PAao longo do tratamento farmacológico.

Treinamento dos Animais

Os ratos do grupo treinados foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbio por meio da natação em 02 aquários de vidro (comprimento=120cm; largura=80cm; profundidade=80cm) contendo água aquecida (33°C), divididos em 04 compartimentos (comprimento=60cm; largura=40cm; profundidade=80cm), permitindo o treinamento de 04 animais em cada aquário, entretanto de forma individualizada. O programa de treinamento foi realizado em duas etapas distintas. A primeira etapa correspondeu a um período de adaptação ao treinamento (1ª semana) em que os animais foram treinados 5 vezes por semana, em tempos crescentes até atingirem 30 minutos de treinamento diário.

3.1- Protocolos Experimentais

3.1.1- Avaliação morfofuncional do ventrículo esquerdo mediante o emprego da ecocardiografia bidimensional convencional

Ao completar 28 semanas de idade, os animais foram submetidos ao exame de ecocardiografia. Este protocolo foi realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. O ecocardiógrafo para pequenos animais (Vevo 2100® High-Resolution Imaging System - VisualSonics, Toronto, ON, Canada) contou com um transdutor de alta resolução a 21 MHz. Todos os exames realizados com o equipamento seguem rigorosamente as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al., 1978).

Para o procedimento, a região anterior do tórax do animal foi previamente tricotomizada (Veet ®, Reckitt Benckiser, São Paulo, SP, Brasil), e todos os animais foram anestesiados com isoflurano a 3%, mantidos a 1,5% suplementada e 1% de O₂. Os animais foram colocados em uma plataforma aquecida (37°C) enquanto a temperatura era monitorizada. A realização do exame e das medidas foram feitas sempre pelo mesmo observador. E todos os valores expressos representam a média de três valores consecutivos obtidos para cada animal.

Foram obtidas imagens em modo B e em modo M de alta resolução. As espessuras de parede e as dimensões do ventrículo esquerdo foram obtidas a partir da projeção do eixo curto ao nível dos músculos papilares. As medidas diastólicas foram realizadas no ponto de maior dimensão da cavidade e as medidas sistólicas foram realizadas no ponto de dimensão mínima da cavidade.

A partir das imagens, os seguintes parâmetros foram obtidos: espessura do septo interventricular em diástole (ESIVD), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (EPPVED), diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED) e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVES). A fração de encurtamento (FENC) foi calculada da seguinte maneira: $FENC (\%) = [(DIVED - DIVES \div DIVED) \times 100]$ e a fração de ejeção (FE) foi calculada de acordo com Teicholz da seguinte maneira: $[(VDF - VSF \div VDF) \times 100]$ (TEICCHOLZ et al, 1976).

A massa ventricular esquerda foi obtida a partir da fórmula: $1,047 \times [(DIVED + EPPVED + ESIVD)^3 - DIVED^3]$, onde: 1,047 representa a densidade do miocárdio validada em ratos (FARD et al, 2000; BARAUNA et al, 2007; WICHI et al, 2007).

Por fim, após a obtenção destas medidas, foi obtido o valor corrigido pelo peso corporal (valor absoluto/peso corporal do animal).

3.1.2- Estudo Funcional da Contratilidade Cardíaca

Isolamento e Perfusão do Coração Isolado - Técnica de Langendorff

Para o isolamento e perfusão de corações, os animais foram anestesiados com Ketamina e xilazina (80 mg/kg e 10 mg/kg, i.p., respectivamente) e heparina (5000 UI / kg).

Após a decapitação, os corações foram perfundidos (8ml/g) com uma solução de Krebs-Henseleit contendo (mM/L): NaCl 118.4, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄·7H₂O 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, e glicose 11.2 e piruvato 2.0. A solução de Krebs foi aerada com uma combinação de 95% de O₂ e 5% de CO₂ a 37°C (SKRZPIEC-SPRING et al, 2007).

Dois transdutores de pressão, previamente calibrados, foram utilizados para a quantificação da pressão de perfusão coronariana e da pressão intraventricular esquerda, esta por meio de um balão de látex inserido no ventrículo esquerdo (MLT844, ADInstruments, Bella Vista, Austrália). Os registros foram obtidos utilizando um sistema de aquisição de dados (PowerLab 8/35, Chart8, ADInstruments, Bella Vista, Austrália).

O protocolo experimental durou 1 hora. Assim, de início, após 10 minutos de estabilização basal, a avaliação da reatividade no leito coronariano foi iniciada aumentando-se gradualmente a taxa de fluxo basal em 20% a cada 2 minutos, até atingir 200%.

Posteriormente, após uma estabilização de 10 minutos, foi realizada a avaliação da sensibilidade do receptor β -adrenérgico, pela administração de dobutamina (agonista β 1-adrenérgico) e salbutamol (Agonista β 2-adrenérgico) em bólus (0,25 a 15 nmoles) a intervalos de 2 minutos.

3.2- Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média $\pm$ EPM (erro padrão da média). Os efeitos do tratamento com Maleato de Enalapril e do treinamento físico foram avaliados por meio de análise de variância bidirecional (ANOVA). Quando apropriado, comparações post hoc foram realizadas usando o teste de Student-Newman-Keuls. A reatividade do leito vascular coronariano e as curvas dose-resposta da contratilidade cardíaca, após a administração de dobutamina e salbutamol, foram analisadas com um modelo de medidas repetidas multivariadas e, quando apropriado, foram realizadas comparações post hoc. As diferenças foram consideradas significativas em $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software BioEstat 5.0 e SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc., San José, CA, EUA).

Estudo 1 – Implicações da hipertensão arterial sistêmica sobre as variáveis hemodinâmicas e morfofuncionais cardíacas – efeito do treinamento físico aeróbio.

Nesse primeiro estudo da tese avaliamos as implicações da hipertensão arterial sistêmica em ratos com 28 semanas de vida, bem como os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre os diferentes parâmetros. A elevação da PA nesses animais, assim como no homem, promove crescentes adaptações adversas caracterizadas, principalmente, por alterações teciduais, funcionais e autonômicas, que se não contidas, podem evoluir para a insuficiência cardíaca. Nesse contexto, embora os efeitos da hipertensão sobre o coração já tenham sido muito estudados sob diversos aspectos, os efeitos sobre o fluxo e reatividade do leito coronariano e pressão intraventricular ainda merecem atenção.

RESULTADOS

Resultados

Valores Hemodinâmicos

A Tabela 1 apresenta os valores de pressão arterial (PA) dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados. O grupo SHR Sedentário apresentou maiores valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) quando comparado ao grupo Wistar Sedentário. Por outro lado, o grupo SHR Treinado apresentou menores valores quando comparado ao grupo SHR Sedentário, e maiores valores quando comparado ao grupo Wistar Treinado

Tabela 1: Valores Hemodinâmicos dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados

	Sedentários		Treinados	
	Wistar	SHR	Wistar	SHR
PA Sistólica, mmHg	119 ± 3	214 ± 3 *	118 ± 8	173 ± 6 * ^{#†}
PA Diastólica, mmHg	77 ± 8	174 ± 4 *	76 ± 12	127 ± 20 * ^{#†}
PA Média, mmHg	94 ± 6	190 ± 3 *	93 ± 11	142 ± 18 * ^{#†}

Os valores estão expressos em média ± EPM. PA, pressão arterial; mmHg, milímetros de mercúrio. * P<0,05 vs Wistar Sedentário; # P<0,05 vs SHR Sedentário; † P<0,05 vs Wistar Treinado.

Peso corporal e parâmetros morfológicos

A Tabela 2 apresenta os valores de peso corporal, peso cardíaco e parâmetros morfológicos cardíacos. O grupo SHR Sedentário apresentou menores valores de peso corporal (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}:877$; $p<0.001$) e peso cardíaco (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}:28.3$; $p<0.001$), e maiores valores de todos os parâmetros morfológicos quando comparado ao grupo Wistar Sedentário.

Com relação ao treinamento físico, o grupo Wistar Treinado apresentou somente menor peso cardíaco quando comparado ao seu respectivo grupo controle. Entretanto, o grupo SHR Treinado apresentou maior valor de peso corporal (Fator Treinamento Físico, $F_{(1,28)}: 9.70$; $p=0.004$) e menores valores de peso cardíaco relativo (Fator Treinamento Físico, $F_{(1,28)}: 15.5$; $p<0.001$), DIVED (Fator Treinamento Físico, $F_{(1,28)}: 15.2$; $p<0.001$) e DIVES (Fator Treinamento Físico, $F_{(1,28)}:5.6$; $p=0.024$) quando comparado ao grupo SHR Sedentário.

Parâmetros funcionais

A Tabela 3 apresenta os valores dos parâmetros funcionais cardíacos. O grupo SHR Sedentário apresentou maior valor de frequência cardíaca (FC) (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}: 13$; $p<0.001$) e menores valores de VDF (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}: 42.8$; $p<0.001$), VSF (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}: 4.1$; $p = 0.049$) e débito cardíaco (DC) (Fator Hipertensão, $F_{(1,28)}: 45.2$; $p<0.001$) quando comparado ao grupo Wistar sedentário. Por sua vez, ambos os grupos, Wistar e SHR treinados, não apresentaram alterações significativas nesses parâmetros, em relação aos seus respectivos grupos controle.

Tabela 2. Características gerais e parâmetros morfológicos cardíacos, normalizados pelo peso corporal, dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados.

	Wistar		SHR		Fator Hipertensão		Fator Treinamento Físico		Interação	
	Sedentário	Treinado	Sedentário	Treinado	F(DF)	P	F(DF)	p	F(DF)	p
Parâmetros										
Peso corporal, g	555 ± 7	541 ± 14	245 ± 1 ^{*#}	314 ± 7 ^{*#†}	F _(1,28) :877	<0.001	F _(1,28) :9.70	0.004	F _(1,28) :20.8	<0.001
Peso cardíaco, g	2.5 ± 0.1	2.2 ± 0.1 [*]	1.9 ± 0.1 [*]	2.0 ± 0.1 ^{*#}	F _(1,28) :28.3	<0.001	F _(1,28) :3.70	NS	F _(1,28) :2.65	NS
Peso cardíaco relativo, mg/kg	4.6 ± 0.1	4.2 ± 0.2	8.1 ± 0.2 [*]	6.4 ± 0.3 ^{*#†}	F _(1,28) :125	<0.001	F _(1,28) :15.5	<0.001	F _(1,28) :5.3	0,029
Morfologia cardíaca										
EPPVED, mm	3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1	7.5 ± 0.2 ^{*#}	7.0 ± 0.5 ^{*#}	F _(1,28) :152	<0.001	F _(1,28) :0.7	NS	F _(1,28) :0.1	NS
ESIVD, mm	3.3 ± 0.1	2.7 ± 0.1	6.2 ± 0.1 ^{*#}	6.0 ± 0.6 ^{*#}	F _(1,28) :64.8	<0.001	F _(1,28) :1.3	NS	F _(1,28) :1.1	NS
DIVED, mm	15.6 ± 0.3	16.6 ± 0.2	28.7 ± 0.6 ^{*#}	22.8 ± 0.9 ^{*#†}	F _(1,28) :243	<0.001	F _(1,28) :15.2	<0.001	F _(1,28) :30.8	<0.001
DIVES, mm	10.3 ± 0.2	10.6 ± 0.1	19.8 ± 0.4 ^{*#}	16.1 ± 1.2 ^{*#†}	F _(1,28) :115	<0.001	F _(1,28) :5.6	0,024	F _(1,28) :8.4	0.007
ERP, mm	0.8 ± 0.02	0.7 ± 0.04	2.1 ± 0.05 ^{*#}	2.0 ± 0.2 ^{*#}	F _(1,28) :86.2	<0.001	F _(1,28) :0.1	NS	F _(1,28) :0.1	NS
MVE, mg	2.4 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.3 ± 0.2 ^{*#}	3.4 ± 0.1 ^{*#}	F _(1,28) :35.8	<0.001	F _(1,28) :0.1	NS	F _(1,28) :0.7	NS

Todos os valores estão apresentados como média ± EPM. g, gramas; mg, miligramas; kg, kilogramas; mm, milímetros; EPPVED, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole; ESIVD, espessura do septo interventricular em diástole; DIVED, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; DIVES, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; ERP, espessura relativa da parede; MVE, massa do ventrículo esquerdo. ^{*}P<0.05 vs. Wistar Sedentário; [#]P<0.05 vs. Wistar Treinado; [†]P<0.05 vs. SHR Sedentário; NS, não significativo.

Tabela 3. Parâmetros de função cardíaca dos grupos Wistar e SHR, sedentários e treinados.

	Wistar		SHR		Fator Hipertensão		Fator Treinamento Físico		Interação	
	Sedentário	Treinado	Sedentário	Treinado	F(DF)	P	F(DF)	p	F(DF)	p
Função cardíaca										
FC da Ecocardiografia, bpm	329 ± 11	316 ± 7	366 ± 7 ^{*#}	344 ± 8 ^{*#}	F _(1,28) :13	<0.001	F _(1,28) :4	NS	F _(1,28) :0.2	NS
VE, µL	588 ± 54	707 ± 51	265 ± 26 [#]	294 ± 49 ^{*#}	F _(1,28) :60,6	<0.001	F _(1,28) :2,46	NS	F _(1,28) :0,91	NS
DC, mL/min	195 ± 21	222 ± 16	96 ± 9 ^{*#}	100 ± 16 ^{*#}	F _(1,20) :45	<0.001	F _(1,20) :0.9	NS	F _(1,20) :0.5	NS
ÍC, mL/g	0.35 ± 0.04	0.40 ± 0.02	0.39 ± 0.03	0.31 ± 0.04	F _(1,28) :0.5	NS	F _(1,28) :0.1	NS	F _(1,28) :3.3	NS
FE, %	76 ± 3	80 ± 2	74 ± 1	71 ± 4 [#]	F _(1,28) :4.2	0.049	F _(1,28) :0.1	NS	F _(1,28) :1.2	NS
FENC, %	33 ± 2	35 ± 2	30 ± 1	29 ± 2	F _(1,28) : 3.7	NS	F _(1,28) :0.1	NS	F _(1,28) :0.5	NS
VDF, µL	758 ± 47	886 ± 72	358 ± 34 ^{*#}	440 ± 89 ^{*#}	F _(1,28) :42	<0.001	F _(1,28) :2.6	NS	F _(1,28) :0.1	NS
VSF, µL	170 ± 22	179 ± 25	92 ± 9 ^{**}	146 ± 41	F _(1,28) :4.1	0.049	F _(1,28) :1.3	NS	F _(1,28) :0.6	NS

Todos os valores estão apresentados como média ± EPM. bpm, batimentos por minuto; µL, microlitros; mL, mililitros; min, minutos; g, gramas; %, porcentagem; FC, frequência cardíaca; VE, volume de ejeção; DC, débito cardíaco; IC, índice cardíaco; FE, fração de ejeção; FENC, fração de encurtamento; VDF, volume diastólico final; VSF, volume sistólico final. *P<0.05 vs. Wistar Sedentário; #P<0.05 vs. Wistar Treinado; †P<0.05 vs. SHR Sedentário; NS, não significativo.

Reatividade do leito coronariano induzido pelo fluxo

As Figuras 1a e 1b mostram os resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da pressão de perfusão coronariana e da pressão intraventricular esquerda, respectivamente. O grupo SHR Sedentário mostrou maiores valores de pressão de perfusão em menores valores de fluxo (100 e 120%) e, menores valores de pressão intraventricular esquerda, em todos os valores de fluxo, quando comparado ao grupo Wistar Sedentário. Por sua vez, o grupo SHR Treinado apresentou maiores valores de pressão de perfusão em maiores valores de fluxo (140, 160, 180 e 200%) e, maiores valores de pressão intraventricular, em todos os valores de fluxo, quando comparado ao grupo SHR Sedentário.

Sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos

As Figuras 2a e 2b mostram as curvas dose-resposta da pressão intraventricular esquerda (Δ) após a administração de dobutamina e salbutamol, respectivamente, enquanto que as Figuras 2c e 2d mostram as respostas máximas de pressão intraventricular para cada agonista. O grupo SHR Sedentário apresentou menores respostas em todas as doses de dobutamina e nas doses 2,5; 5 e 15 nmol de salbutamol, quando comparado ao grupo Wistar Sedentário.

O grupo Wistar Treinado apresentou menores respostas nas doses 5 e 15 nmol de salbutamol, quando comparado ao seu respectivo grupo controle. Enquanto que o grupo SHR Treinado apresentou maiores respostas em todas as doses de dobutamina e nas maiores doses de salbutamol (1; 2,5; 5; 15 nmol) quando comparado ao seu respectivo grupo controle.

Por fim, o grupo SHR Sedentário apresentou menor pressão intraventricular máxima, em resposta a ambos os agonistas, quando comparado ao grupo Wistar Sedentário. O grupo

Wistar Treinado apresentou menor pressão intraventricular máxima, em resposta ao salbutamol, quando comparado ao seu respectivo grupo controle. E, o grupo SHR Treinado apresentou maior pressão intraventricular máxima, em resposta a ambos os agonistas, quando comparado ao grupo SHR Sedentário.

Figura 1: Resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da Pressão de perfusão coronariana (1a) e Pressão intraventricular esquerda máxima (1b) dos grupos Wistar e SHR, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * $P < 0.05$ vs. Wistar Sedentário; # $P < 0.05$ vs. SHR Sedentário; † $P < 0.05$ vs. Wistar Treinado.

Figura 2: Curva dose-resposta da pressão intraventricular esquerda após a administração de dobutamina (2a) e salbutamol (2b) e respostas máximas de pressão intraventricular de dobutamina (2c) e salbutamol (2d) dos grupos Wistar e SHR, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * $P < 0.05$ vs. Wistar Sedentário; # $P < 0.05$ vs. SHR Sedentário; † $P < 0.05$ vs. Wistar Treinado.

DISCUSSÃO

Discussão

Valores Hemodinâmicos

O presente estudo mostrou que o treinamento físico foi eficaz em reduzir os valores pressóricos no grupo hipertenso enquanto não produziu efeito no grupo normotenso. Neste sentido, existem poucas dúvidas quanto ao efeito benéfico do exercício físico crônico na hipertensão arterial, seja na sua prevenção ou como intervenção terapêutica (NEGRÃO e RONDON, 2001; POWERS et al, 2002). Isso tem sido freqüentemente descrito na literatura, tanto em animais de experimentação quanto no homem (NEGRÃO e RONDON, 2001).

Há na literatura muitos estudos que mostram resultados semelhantes aos nossos. Um exemplo é o estudo de Guo et al, (2008), no qual foi avaliado os efeitos de duas drogas anti-hipertensivas, associadas ou não ao treinamento físico aeróbio. Neste, o grupo tratado apenas com o exercício físico apresentou queda de PA de forma semelhante aos grupos tratados apenas com as drogas.

Da mesma forma, Agarwal et al (2009) realizaram um protocolo de treinamento físico em esteira, com duração de 16 semanas, com ratos normotensos e hipertensos. Neste, o exercício crônico reduziu significativamente os valores de PAS, PAD e PAM dos ratos hipertensos e, de maneira interessante, não afetou a pressão arterial dos ratos normotensos.

Adicionalmente, no estudo de Renna et al (2007), após um protocolo de exercício físico aeróbio com duração de 24 semanas, a PAS de SHR sedentários e treinados foi semelhante. E, de forma não esperada, no estudo de Pagan et al (2015) a pressão arterial foi maior no grupo de SHR submetido ao treinamento físico quando comparado ao grupo de SHR sedentário.

Assim, afim de compreender esta divergência de resultados podemos considerar as diferenças de protocolo, ou seja, o tipo de exercício, a duração, a intensidade e o grau de estresse envolvido (ZIADA et al, 2009).

Além disso, é necessário justificar estes resultados com base nos mecanismos que norteiam os efeitos do exercício na HAS. Nesta perspectiva, sabe-se que o exercício físico regular, realizado de forma adequada, é capaz de ajustar a PA por meio de mecanismos hemodinâmicos, autonômicos ou reflexos que regulam o sistema cardiovascular (NEGRÃO e RONDON, 2001).

Do ponto de vista hemodinâmico, a explicação para os menores valores pressóricos dos ratos hipertensos submetidos ao treinamento físico, poderia ser baseada na queda da resistência vascular periférica total ou por uma redução no débito cardíaco (Fazan et al, 2001).

No estudo de Gava et al (1995) ficou demonstrado que a diminuição inicial da pressão arterial em SHR após treinamento físico de baixa intensidade não se deve à queda da resistência vascular periférica total, mas sim à queda do débito cardíaco. Isto foi atribuído à diminuição da frequência cardíaca de repouso, devida à expressiva redução do tônus simpático sobre o coração, pois nem o tônus vagal, nem a frequência cardíaca intrínseca foram modificados.

No presente estudo, ao comparar o grupo SHR Sedentário e SHR Treinado, não há diferença significativa para os valores de frequência cardíaca e índice cardíaco, assim, neste caso, a redução da PA poderia ser atribuída à menor resistência vascular periférica. Neste sentido, Yamori (1984) descreveu o modelo SHR ainda na década de 80 e atribuiu a gênese hipertensiva ao aumento da resistência vascular periférica total (RVP), associado a um débito cardíaco normal ou diminuído.

Além disso, sabemos que um desequilíbrio no balanço simpático e parassimpático, tanto em SHR quanto em humanos, sobre o sistema cardiovascular, prejudica a regulação da pressão arterial, e que esta diminuição do tônus simpático representa uma normalização do tônus simpático do coração (NEGRÃO e RONDON, 2001). No estudo de Bertagnolli et al (2014) foi demonstrada uma melhora significativa da variabilidade da pressão arterial em SHR treinados. Os autores concluíram que o treinamento físico teria diminuído a modulação simpática e a concentração de noradrenalina cardíaca.

De maneira semelhante, Cozza et al (2012) em um estudo com humanos demonstraram que o exercício físico aeróbio foi capaz de promover efeitos benéficos sobre a modulação autonômica cardíaca e assim, reduzir a pressão arterial em voluntários hipertensos não tratados farmacologicamente.

Com relação à intensidade do treinamento, é importante salientar que o exercício físico de baixa intensidade, como o que foi realizado no presente estudo, tem maiores chances de atenuar a hipertensão arterial de ratos com hipertensão genética (NEGRÃO e RONDON, 2001). Desta forma, segundo Seo (2014) o exercício aeróbio, por meio de natação, é considerado de baixa intensidade realizado na frequência de 5 vezes por semana, com duração máxima de 1 hora por dia.

Peso corporal, parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos dos grupos sedentários

No presente estudo foram apresentados os efeitos da hipertensão arterial sobre parâmetros morfofuncionais cardíacos, bem como os resultados de um tratamento baseado em exercício físico aeróbio, por meio de natação, sobre tais alterações.

Ao observar o efeito da hipertensão, nossos resultados mostraram que o grupo SHR Sedentário apresentou menor valor de peso corporal e, maiores valores de todos os parâmetros

morfológicos cardíacos quando comparado ao grupo Wistar Sedentário. Em relação ao peso corporal, vale ressaltar que ambos os grupos possuíam a mesma idade e estudos experimentais já encontraram esta diferença de peso corporal entre ratos hipertensos e normotensos pareados por idade e sexo (MARZAC et al., 2014). Além disso, um estudo relatou que esta diferença de peso corporal poderia ser explicada pelas alterações metabólicas subjacentes à doença hipertensiva (DUPONT et al., 2012).

Com relação aos parâmetros morfológicos, observamos que a hipertensão promoveu um remodelamento cardíaco, caracterizado por maiores valores de todas as espessuras, massa do ventrículo esquerdo e do peso cardíaco relativo. Isto corrobora com os resultados de estudos com ratos hipertensos, os quais apresentaram maiores valores de massa do ventrículo esquerdo, espessura de septo interventricular e espessura da parede posterior em SHRs em comparação aos ratos normotensos nas idades de 28 e 43 semanas de idade (MARZAC et al., 2014).

De maneira semelhante, outro estudo avaliou as alterações morfofuncionais cardíacas em função do tempo, em ratos SHR entre 4 e 24 semanas de idade. Neste, observaram que os SHR já apresentavam hipertrofia cardíaca a partir da quarta semana de vida. Neste sentido, a hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo foi aparentemente a primeira alteração estrutural cardíaca em SHR. Após 6 semanas, a espessura relativa da parede aumentou progressivamente e assim a geometria cardíaca caminhou para uma hipertrofia concêntrica. Os autores pontuam que estas alterações cardíacas precoces são responsáveis por compensar e manter a função sistólica esquerda por determinado tempo (KOKUBO et al., 2005).

Neste sentido, apesar da doença hipertensiva estar associada ao remodelamento cardíaco, e a sobrecarga pressórica ser um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertrofia concêntrica, caracterizada pelo espessamento de paredes e aumento transversal do miócito (KOKUBO et al, 2005; LEGRICE et al, 2012), deve-se ressaltar que já foi

demonstrado em alguns estudos que as alterações estruturais cardíacas, em SHR, podem anteceder a própria hipertensão arterial. Isto, devido ao fator genético como causa da doença hipertensiva (Yamori et al, 1979).

Adicionalmente, estudos mostram que o remodelamento cardíaco decorrente da hipertensão poderia ser explicado por alguns mecanismos específicos, dentre eles: a hiperatividade simpática, tanto central quanto periférica, bem como a influência de vias celulares envolvendo o sistema renina-angiotensina (KOKUBO et al, 2005;) e o aumento da atividade da calcineurina (ZHANG et al., 2002). Mecanismos celulares envolvidos na ativação dos genes de crescimento incluem aumento de Ca^{2+} intracelular, angiotensina II e endotelina (Pimenta, 2008). Neste sentido, deve ser lembrado que, especificamente nos SHR há um aumento da Angiotensina II circulante (FOLKOW, 1975; MULVANY, 1990; POTTS et al, 1998). Desta forma, acredita-se que muitas das alterações encontradas nestes animais podem ser atribuídas a este aumento.

Em relação aos parâmetros funcionais cardíacos, os resultados mostraram que a hipertensão promoveu maiores valores de frequência cardíaca (FC) e menores valores de volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF) e débito cardíaco (DC), em comparação ao grupo controle, sem promover alterações na fração de ejeção (FE) e fração de encurtamento (FENC).

Com relação à frequência cardíaca, esta se encontra mais elevada nos SHR em comparação com os ratos wistar, e se correlaciona, positivamente, com os níveis de pressão atingidos até a 6ª semana de vida. Alguns autores consideram esta taquicardia como resultado de um aumento na frequência intrínseca de marcapasso (DICKOUT e LEE, 1998; FAZAN et al, 2001).

Por outro lado, um estudo citado anteriormente destaca que, para os animais hipertensos com idades de 28, 43 e 53 semanas, foi observado elevados valores de pressão

arterial associados à taquicardia, ambos ligados à hiperatividade simpática bem como à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. E, de forma semelhante à presente pesquisa, houve uma aparente preservação da função sistólica do ventrículo esquerdo (MARZAC et al., 2014).

Assim, alguns estudos afirmam que, com o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a primeira alteração funcional seria a alteração na capacidade de relaxamento, com fração de ejeção preservada (GAASCH & ZILE, 2004; KOKUBO et al, 2005; LEGRICE et al, 2012). A progressão é caracterizada pela dilatação do ventrículo esquerdo e redução da fração de ejeção.

Adicionalmente, mesmo com diferença significativa para os valores de débito cardíaco, não houve diferença significativa para os valores de índice cardíaco quando comparados os grupos hipertensos e normotensos, sedentários. Podemos sugerir então, como causa de menor débito cardíaco no grupo hipertenso, o menor peso corporal destes animais. Outra hipótese seria menor valor de volume de ejeção em virtude de menores valores de volume diastólico final e sistólico final.

Peso corporal, parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos dos grupos treinados

Com relação aos efeitos do treinamento físico aeróbio sobre peso corporal, peso cardíaco e parâmetros morfológicos cardíacos, o grupo Wistar Treinado não apresentou diferenças significativas quando comparado ao seu respectivo grupo controle.

No entanto, o grupo SHR Treinado apresentou maior valor de peso corporal, menor valor de peso cardíaco relativo e menores valores de diâmetro interno do ventrículo esquerdo, tanto em sístole quanto em diástole, quando comparado ao seu grupo controle, diferindo de um estudo citado anteriormente, onde os autores observaram que o exercício físico aeróbio,

por meio de esteira, foi capaz de reduzir o peso corporal dos grupos normotenso e hipertenso (AGARWAL et al., 2009).

Adicionalmente, um estudo com exercício físico, por meio de natação, mostrou exacerbação da hipertrofia cardíaca em SHRs, demonstrada pelo aumento da razão: massa do ventrículo esquerdo/comprimento da tíbia, e aumento do índice de massa do VE. Os autores indicam uma modificação geométrica da câmara cardíaca com tendência à hipertrofia excêntrica, demonstrada pela redução na relação entre espessura da parede livre do VE e raio da cavidade. Neste estudo, houve aumento do valor do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole. Por fim, não houve diferença significativa para peso corporal (GARCIARENA et al., 2009).

Em relação aos parâmetros funcionais cardíacos, ambos os grupos, Wistar e SHR treinados, não apresentaram alterações significativas quando comparado aos seus respectivos grupos controle. De maneira semelhante, no estudo citado anteriormente, não foi observado alteração da função sistólica após o treinamento físico em esteira, de início com 7 semanas de idade e duração de 16 semanas (AGARWAL et al., 2009).

Por outro lado, foi relatado melhora da função sistólica em animais hipertensos submetidos à natação, no período de 10 semanas. Entretanto, cabe ressaltar que o protocolo do estudo foi iniciado com 20 semanas de idade, 90 minutos/dia, 5 vezes por semana (GARCIARENA et al., 2009).

No presente estudo, os animais iniciaram o treinamento com 18 semanas de idade, e treinaram por 10 semanas, sendo 30 minutos/dia de natação, 5 vezes por semana. Assim, os diferentes protocolos de treinamento físico, idades dos animais e modelos de hipertensão podem ser fatores que contribuem para diversidades de resultados encontrados na literatura acerca dos parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos, dificultando a comparação dos resultados.

Em suma, nossos resultados mostram que a hipertensão causou um importante remodelamento cardíaco, caracterizado pelos maiores valores de espessura e massa do VE, porém tais alterações não foram repercutidas sobre a função cardíaca. Em relação ao modelo de treinamento físico utilizado, foi encontrado menor valor de peso cardíaco relativo, porém acompanhado de menores valores de diâmetro interno do ventrículo esquerdo, tanto em sístole quanto em diástole, sem alteração funcional. Isto sugere que há um remodelamento em processo, mas não se pode afirmar qual seja.

De qualquer forma, sabemos que o exercício de natação recruta um grande volume de massa muscular e resulta consequentemente, em vasoconstrição reduzida de músculos inativos. Adicionalmente, quanto maiores forem os grupos musculares ativos, mais pronunciada será a dilatação dos vasos de resistência e menor será a resistência periférica. Esta é refletida em PA mais baixa (PÁSSARO, 1997). Assim, é confiável para induzir a hipertrofia cardíaca fisiológica (WANG et al. 2010), que é associada com menos fibrose cardíaca e função sistólica e diastólica melhor, quando comparada à hipertrofia patológica (MCMULLEN e JENNINGS 2007; TOSIC et al, 2015).

Reatividade do leito coronariano induzido pelo fluxo

A avaliação cardíaca in vitro dos parâmetros funcionais e vasculares, utilizando a técnica de Langendorff, mostrou que a hipertensão arterial promoveu maior pressão de perfusão coronariana induzida pelo fluxo, indicando maior resistência do leito vascular, e consequentemente, menor pressão intraventricular esquerda, indicando menor força contrátil cardíaca.

Considerando as condições in vivo, os fatores que modulam a resistência coronária são a taxa de metabolismo, a regulação miogênica, o endotélio e as influências neurohumorais

(FELICIANO e HENNING, 1999; PRIES et al, 2015). Neste sentido, considerando o experimento in vitro, somente a regulação miogênica e a endotelial poderiam explicar os achados do presente estudo. Adicionalmente, há de se atentar que estes fatores estariam acometidos, uma vez que a HAS promove alterações estruturais e funcionais nos vasos sanguíneos, limitando assim a modulação adequada do fluxo coronário (CESENA e CHAGAS, 2001).

Com relação à disfunção endotelial associada à HAS, pode-se resumir em diminuição da produção de óxido nítrico sintase, aumento da inativação do óxido nítrico ou sensibilidade reduzida a este em células musculares lisas e por fim, redução da vasodilatação dependente do endotélio em resposta à acetilcolina ou ao aumento de fluxo (STRAUER, 1998; PERTICONE et al, 2001).

É importante salientar que no presente estudo foi possível observar, por meio da Ecocardiografia, que a hipertensão causou um importante remodelamento cardíaco, caracterizado pelos maiores valores de espessura e massa do VE, sem alterações na função cardíaca. Adicionalmente, a técnica de coração isolado, Languendorff, possibilitou constatar que, como esperado, associado a este remodelamento, há maior resistência vascular coronariana e conseqüentemente, menor pressão intraventricular esquerda.

Por sua vez, no presente estudo, o treinamento físico em ratos hipertensos promoveu maiores valores de pressão intraventricular esquerda às custas de altos valores de pressão de perfusão.

Sabe-se que o treinamento físico é talvez a abordagem mais fisiológica para explorar a capacidade adaptativa do leito vascular coronariano e evocar uma série de mudanças funcionais e estruturais. Todas estas adaptações atuam para aumentar o fluxo sanguíneo e conseqüentemente a capacidade de troca capilar (PRIES, 2015). Porém, de forma não esperada, não houve redução de resistência coronariana. Neste caso, as causas ainda precisam

ser esclarecidas, no entanto, a hipótese é que o treinamento físico pode ter promovido uma maior força contrátil devido a um aumento no número de capilares sanguíneos nos cardiomiócitos, aumento do número de mitocôndrias e atividade de enzimas antioxidantes, permitindo assim maior fluxo de oxigênio e o fornecimento de nutrientes ao tecido do coração (COSMAS et al., 1997, BROWN et al., 2003; CHRYSOHOOU et al., 2003).

Alguns estudos experimentais sugerem o aumento do número de capilares sanguíneos em cardiomiócitos após treinamento físico aeróbio. Assim, durante fases iniciais do programa de treinamento físico, a angiogênese capilar é capaz de ultrapassar o aumento de massa do ventrículo esquerdo, mas em fases mais crônicas do treinamento a angiogênese é correspondente à hipertrofia do ventrículo esquerdo (LAUGHLIN et al, 2012).

Sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos

Sabe-se que os receptores β -adrenérgicos presentes no sistema cardiovascular, promovem inotropismo e cronotropismo positivo cardíaco e relaxamento vascular (SILVA e ZANESCO, 2010).

No presente estudo, com relação à sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos, a hipertensão promoveu menores respostas (inotrópica) para ambos os agonistas, dobutamina e salbutamol, repercutindo em menores valores de pressão sistólica intraventricular esquerda. Enquanto que o protocolo de treinamento físico foi capaz de aumentar consideravelmente estas respostas.

Os menores valores de pressão sistólica intraventricular esquerda, induzida pela administração de dobutamina e salbutamol, pode indicar uma baixa sensibilidade e/ou uma baixa expressão de receptores β 1-adrenérgicos e β 2-adrenérgicos, respectivamente.

Neste sentido, sabe-se que a hipertrofia concêntrica induzida por sobrecarga pressórica está associada à redução da responsividade de receptores β -adrenérgicos e consequentemente, à alteração da contratilidade miocárdica (MACDONNEL et al, 2005). Adicionalmente, estudos tem demonstrado que no modelo SHR, a resposta inotrópica deprimida para o estímulo beta-adrenérgico não está relacionada com a regulação negativa do receptor β -adrenérgico e sim ao declínio no número de receptores beta-adrenérgicos, que neste caso, não é secundário à elevação da pressão arterial e pode estar relacionado a um aumento do drive simpático em ratos espontaneamente hipertensos (ATKINS et al, 1995; CASTELHANO e BÖHM, 1997).

De forma interessante, no presente estudo o exercício físico aeróbio promoveu maiores respostas de receptores β_1 e β_2 – adrenérgicos, e estes achados corroboram com os resultados de outros estudos.

Um estudo recente mostrou que após uma única sessão de exercício físico com SHR machos, a resposta inotrópica foi potencializada no coração isolado após administração de isoproterenol, um agonista não-seletivo com potente ação em receptores beta-adrenérgicos, (FERNANDES et al, 2015).

MacDonnell et al. (2005) mostraram que o treinamento aeróbio, por meio de esteira em SHR fêmeas, melhorou a responsividade inotrópica à estimulação Beta-adrenérgica e consequentemente, a recaptação de Ca^{2+} e posterior liberação pelo retículo sarcoplasmático.

Assim, os benefícios do treinamento físico na função cardíaca parecem estar relacionados, pelo menos em partes, às alterações na expressão das proteínas envolvidas na homeostase de Ca^{2+} nos cardiomiócitos (BRUM et al, 2011; LOCATELLI et al, 2013).

CONCLUSÃO

Conclusão

No presente estudo foram apresentados os efeitos da hipertensão arterial sobre parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos, bem como os resultados de um tratamento baseado em exercício físico aeróbio, por meio de natação, sobre tais alterações.

Foi possível observar, por meio da Ecocardiografia, que a hipertensão causou um importante remodelamento cardíaco, caracterizado pelos maiores valores de espessura e massa do VE, porém não foi possível observar alterações sobre a função cardíaca. Em relação ao modelo de treinamento físico utilizado, foi encontrado menor valor de peso cardíaco relativo, porém acompanhado de menores valores de diâmetro interno do ventrículo esquerdo, tanto em sístole quanto em diástole, sem alteração funcional. Isto sugere que há um remodelamento em processo, mas não se pode afirmar qual seja.

A avaliação cardíaca *in vitro* dos parâmetros funcionais e vasculares, utilizando a técnica de Langendorff, mostrou que a hipertensão arterial promoveu maior pressão de perfusão coronariana induzida pelo fluxo, indicando maior resistência do leito vascular, e consequentemente, menor pressão intraventricular esquerda, indicando menor força contrátil cardíaca. Por sua vez, o treinamento físico em ratos hipertensos promoveu maiores valores de pressão intraventricular esquerda às custas de altos valores de pressão de perfusão.

Com relação à sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos, a hipertensão promoveu menores respostas (inotrópica) para ambos os agonistas, dobutamina e salbutamol, repercutindo em menores valores de pressão sistólica intraventricular esquerda. Enquanto que o protocolo de treinamento físico foi capaz de aumentar consideravelmente estas respostas.

Assim, fica claro que ambos os protocolos foram eficazes em detectar as alterações morfológicas e funcionais cardíacas promovidas pela hipertensão arterial. Porém, os

benefícios promovidos pelo exercício físico foram mais evidentes após a análise dos resultados da técnica de coração isolado.

As vantagens deste método, estabelecido em 1897 por Oscar Langendorff (TAEGTMEYER, 1995; ZIMMER, 1998; ZIMMER, 2000), estão relacionadas às características da pesquisa in vitro, uma vez que no coração isolado não há ação de outros tecidos, como pulmões, e o coração não está sujeito ao controle do sistema autonômico (CHEN et al, 1987). Desta forma, a função cardíaca e, consequentemente, a relação entre a atividade mecânica, o consumo de oxigênio e a utilização de substratos pelo coração pode ser melhor estudada (NEELY ET AL, 1967; GUTTERMAN e COWLEY, 2006).

Estudo 2: Efeitos da associação entre terapia farmacológica, por meio de um iECA, e treinamento físico aeróbio sobre as variáveis hemodinâmicas e morfofuncionais cardíacas de ratos espontaneamente hipertensos.

No segundo estudo investigamos as implicações do tratamento farmacológico com maleato de enalapril e do treinamento físico aeróbio, isolados e associados, sobre a hemodinâmica, morfologia e funcionalidade cardíaca. Nesse aspecto, avaliamos se a associação dos dois tratamentos promove benefícios sobre o remodelamento cardíaco e sobre a função avaliada por meio de duas ferramentas distintas. A primeira é o exame ecocardiográfico que permite investigar diferentes parâmetros funcionais e morfológicos cardíacos com o animal vivo; e a segunda é a Técnica de Langendorff, que permitiu avaliarmos efeitos do maleato de enalapril e do treinamento físico aeróbio sobre diversos parâmetros cardíacos em coração isolado, sem a interferência de outros mecanismos fisiológicos que controlam a função cardíaca.

RESULTADOS

Resultados

Valores Hemodinâmicos

A Tabela 1 apresenta os valores de pressão arterial (PA) dos grupos Veículo e Enalapril, sedentários e treinados. O grupo Enalapril Sedentário apresentou menores valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) quando comparado ao grupo Veículo Sedentário. Ainda, os grupos Treinados, apresentaram menores valores de PAS, PAD e PAM, quando comparados aos seus respectivos grupos controle. Por fim, o grupo Enalapril Treinado apresentou menores valores de PAS, PAD e PAM quando comparado ao grupo Veículo Treinado.

Tabela 1: Valores hemodinâmicos dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e treinados.

	Sedentários		Treinados	
	Veículo	Enalapril	Veículo	Enalapril
PA Sistólica, mmHg	214 ± 3	138 ± 5 *	173 ± 6 [#]	114 ± 7 ^{##†}
PA Diastólica, mmHg	174 ± 2	108 ± 7 *	127 ± 6 [#]	80 ± 1 ^{##†}
PA Média, mmHg	190 ± 1	120 ± 6 *	142 ± 8 [#]	91 ± 2 ^{##†}

Os valores estão expressos em média ± EPM. PA, pressão arterial; mmHg, milímetros de mercúrio. * P<0,05 vs Veículo Sedentário; [#] P<0,05 vs Enalapril Sedentário; [†] P<0,05 vs Veículo Treinado.

Peso corporal e parâmetros morfológicos

A Tabela 2 apresenta os valores de peso corporal, peso cardíaco e parâmetros morfológicos cardíacos. O grupo Enalapril Sedentário apresentou menores valores de peso cardíaco, peso cardíaco relativo, EPPVED e MVE, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

Com relação ao treinamento físico, o grupo Veículo Treinado apresentou maior valor de peso corporal e menores valores de peso cardíaco relativo e DIVED, quando comparado ao seu respectivo grupo controle. O grupo Enalapril Treinado apresentou somente menor valor de DIVES, quando comparado ao grupo Enalapril Sedentário.

Ao comparar os grupos treinados, o grupo Enalapril Treinado apresentou menores valores de peso corporal e peso cardíaco, e, maior valor de DIVED, quando comparado ao grupo Veículo Treinado.

Parâmetros funcionais

A Tabela 3 apresenta os valores dos parâmetros funcionais cardíacos.

O grupo Enalapril Sedentário apresentou menores valores de VE, DC, FE e FENC, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

Com relação ao treinamento físico, o grupo Veículo Treinado não apresentou diferença significativa nos valores dos parâmetros funcionais cardíacos quando comparado ao seu respectivo grupo controle. Por sua vez, o grupo Enalapril Treinado apresentou menores valores de FC, e, maiores valores de FE e FENC, quando comparado ao seu respectivo grupo controle.

Ao comparar os grupos treinados, o grupo Enalapril Treinado apresentou menores valores de FC e VE, quando comparado ao grupo Veículo Treinado.

Tabela 2. Características gerais e parâmetros morfológicos cardíacos, normalizados pelo peso corporal, dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e treinados.

	Sedentários		Treinados	
	Veículo	Enalapril	Veículo	Enalapril
Parâmetros				
Peso corporal, g	245 ± 1	234 ± 8	314 ± 7 ^{*#}	239 ± 9 [†]
Peso cardíaco, g	1,9 ± 0,06	1,6 ± 0,08 [*]	1,9 ± 0,05	1,6 ± 0,07 [†]
Peso cardíaco relativo, mg/kg	8,1 ± 0,2	6,8 ± 0,3 [*]	6,2 ± 0,2 [*]	6,9 ± 0,4
Morfologia cardíaca				
EPPVED, mm/kg	7,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2 [*]	7,0 ± 0,5	6,8 ± 0,5
ESIVD, mm/kg	6,2 ± 0,1	6,2 ± 0,2	6,0 ± 0,6	5,8 ± 0,3
DIVED, mm/kg	28,7 ± 0,6	28,2 ± 1,1	22,8 ± 0,9 ^{*#}	29,4 ± 0,8 [†]
DIVES, mm/kg	19,8 ± 0,4	20,7 ± 0,6	16,1 ± 1,2	18,5 ± 0,6 [#]
ERP, mm/kg	2,1 ± 0,05	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,1
MVE, mg/kg	3,3 ± 0,2	2,6 ± 0,1 [*]	3,4 ± 0,1	2,9 ± 0,2

Todos os valores estão apresentados como média ± EPM. g, gramas; mg, miligramas; kg, kilogramas; mm, milímetros; EPPVED, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole; ESIVD, espessura do septo interventricular em diástole; DIVED, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; DIVES, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; ERP, espessura relativa da parede; MVE, massa do ventrículo esquerdo. ^{*} P<0.05 vs. Veículo Sedentário; [#] P<0.05 vs. Enalapril Sedentário;

[†] P<0.05 vs. Veículo Treinado.

Tabela 3. Parâmetros de função cardíaca dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e treinados.

	Sedentários		Treinados	
	Veículo	Enalapril	Veículo	Enalapril
Função cardíaca				
FC da Ecocardiografia, bpm	366 ± 7	367 ± 5	344 ± 8	274 ± 24 ^{*#†}
VE, µL	265 ± 26	182 ± 12 [*]	294 ± 49	279 ± 18 [†]
DC, mL/min	96 ± 9	66 ± 4 [*]	100 ± 16	75 ± 3
IC, mL/g	0,4 ± 0,03	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,01
FE, %	74 ± 1	67 ± 2,3 [*]	71 ± 4	81 ± 1,3 [#]
FENC, %	30 ± 1	26 ± 1,4 [*]	29 ± 2	37 ± 1,3 ^{*#}
VDF, µL	358 ± 34	272 ± 17	440 ± 89	344 ± 26
VSF, µL	92 ± 9	90 ± 10	146 ± 41	65 ± 9

Todos os valores estão apresentados como média ± EPM. bpm, batimentos por minuto; µL, microlitros; mL, mililitros; min, minutos; g, gramas; %, porcentagem; FC, frequência cardíaca; VE, volume de ejeção; DC, débito cardíaco; IC, índice cardíaco; FE, fração de ejeção; FENC, fração de encurtamento; VDF, volume diastólico final; VSF, volume sistólico final. ^{*} P<0.05 vs. Veículo Sedentário; [#] P<0.05 vs. Enalapril Sedentário; [†] P<0.05 vs. Veículo Treinado.

Reatividade do leito coronariano induzido pelo fluxo

As Figuras 1a e 1b mostram os resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da pressão de perfusão coronariana e da pressão intraventricular esquerda, respectivamente.

O grupo Enalapril Sedentário mostrou menores valores de pressão de perfusão e maiores valores de pressão intraventricular, em todos os valores de fluxo, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

O grupo Veículo Treinado apresentou maiores valores de pressão de perfusão, em maiores valores de fluxo, e, maiores valores de pressão intraventricular, em todos os valores de fluxo, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

O grupo Enalapril Treinado apresentou maiores valores de pressão de perfusão, em todos os valores de fluxo, e, maiores valores de pressão intraventricular, nos fluxos 180 e 200%, quando comparado ao grupo Enalapril Sedentário.

Sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos

As Figuras 2a e 2b mostram as curvas dose-resposta da pressão intraventricular esquerda (Δ) após a administração de dobutamina e salbutamol, respectivamente, enquanto que as Figuras 2c e 2d mostram as respostas máximas de pressão intraventricular para cada agonista.

O grupo Enalapril Sedentário apresentou maiores respostas, (Δ), em todas as doses de dobutamina e na última dose de salbutamol (15 nmol) quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

Com relação ao fator treinamento, o grupo Veículo Treinado apresentou maiores respostas, (Δ), em todas as doses de dobutamina e nas maiores doses de salbutamol (1; 2,5; 5 e 15 nmol) quando comparado ao seu respectivo grupo controle. No entanto, o grupo Enalapril Treinado apresentou nenhuma diferença para as doses de dobutamina e maior resposta na dose 2,5 nmol de salbutamol, quando comparado ao seu respectivo grupo controle.

Por fim, o grupo Enalapril Sedentário apresentou maior pressão intraventricular máxima em resposta a dobutamina, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário. E, o grupo Veículo Treinado apresentou maior pressão intraventricular máxima, em resposta a ambos os agonistas, quando comparado ao grupo Veículo Sedentário.

Figura 1: Resultados do aumento, induzido pelo fluxo, da Pressão de perfusão coronariana (1a) e Pressão intraventricular esquerda (1b) dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * $P < 0.05$ vs. Veículo Sedentário; # $P < 0.05$ vs. Enalapril Sedentário; † $P < 0.05$ vs. Veículo Treinado.

Figura 2: Curva dose-resposta da pressão intraventricular esquerda após a administração de dobutamina (2a) e salbutamol (2b) e respostas máximas de pressão intraventricular de dobutamina (2c) e salbutamol (2d) dos grupos SHR Veículo e Enalapril, sedentários e Treinados. Todos os valores estão apresentados como média $\pm$ EPM. * $P < 0.05$ vs. Veículo Sedentário; # $P < 0.05$ vs. Enalapril Sedentário; † $P < 0.05$ vs. Veículo Treinado.

DISCUSSÃO

Discussão

Valores hemodinâmicos

Com relação aos efeitos da associação entre a terapia farmacológica anti-hipertensiva e o treinamento físico aeróbico sobre os parâmetros hemodinâmicos do presente estudo, pode ser observado que, de forma independente, o treinamento físico e a terapia anti-hipertensiva por meio de iECA, foram eficazes em reduzir os valores pressóricos, e além disso, a associação das terapias demonstrou potencial efeito sobre esta redução.

Neste sentido, Da Costa Rebelo et al (2012), após aplicar um protocolo de exercício físico aeróbico a SHR_s fêmeas, encontrou que a PAS em SHR_s sedentários tratados com captopril foi menor que no grupo SHR sedentário tratado apenas com água. Porém, diferentemente do presente estudo, a PAS não foi significativamente diferente entre os SHR_s treinados tratados com captopril e os SHR_s treinados tratados com água.

No estudo de Frank et al (2016), ao investigarem a influência da associação entre exercício físico e enalapril sobre distúrbio do sono relacionada à hipertensão, mostraram que tanto o exercício físico como o enalapril reduziram a PAS e a PAD dos SHR_s, e como no nosso estudo, o enalapril obteve respostas mais rápidas do que o exercício físico. Porém, de maneira diferente, os valores de PAS e PAD dos grupos SHR treinado e tratado com enalapril e SHR treinado sem tratamento farmacológico apresentaram valores similares.

Adicionalmente, Ziada (2009) ao investigar um possível efeito adicional da combinação do treinamento físico com um inibidor da enzima conversora da angiotensina sobre o sistema cardiovascular de SHR_s machos, encontrou que o exercício físico, por meio de esteira, de forma independente ou combinado à terapia farmacológica, não alterou a PAS.

Como dito no primeiro estudo, o exercício físico regular, realizado de forma adequada, é capaz de ajustar a PA por meio de mecanismos hemodinâmicos, autonômicos ou reflexos que regulam o sistema cardiovascular (NEGRÃO e RONDON, 2001). Do ponto de vista hemodinâmico, a explicação para os menores valores pressóricos dos ratos hipertensos submetidos ao treinamento físico, poderia ser baseada na queda da resistência vascular periférica total ou por uma redução no débito cardíaco (Fazan et al, 2001). Como observado na tabela 2, não houve diferença significativa para os valores de índice cardíaco dos grupos SHR, sedentário e Treinado, então, neste caso, a redução da resistência vascular periférica pode ser um dos mecanismos. Adicionalmente, uma diminuição do tônus simpático sobre o coração, atribuída à prática regular de exercício físico, tende a reduzir a pressão arterial (BERTAGNOLLI et al, 2014).

Por sua vez, a gênese hipertensiva do modelo SHR pode ter contribuído para que o Enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, tenha provocado um efeito satisfatório sobre a redução da PA destes animais. Pois, mesmo não totalmente estabelecido, o modelo SHR possui sua gênese hipertensiva no aumento da resistência vascular periférica total (RVP), que está fortemente associada a um aumento da espessura da camada média da parede arterial e a um aumento da deposição da matriz extracelular. Assim, todos estes fatores, segundo alguns estudos, estão associados ao aumento da Angiotensina II circulante nestes animais (FOLKOW, 1975; MULVANY, 1990; POTTS et al, 1998).

Em suma, sugere-se que a associação das terapias demonstrou potencial efeito sobre a redução dos valores pressóricos por contribuírem, juntas, para a redução da resistência vascular periférica.

Peso corporal, parâmetros morfológicos e parâmetros funcionais dos grupos sedentários

No presente estudo foram apresentados os efeitos da associação entre a terapia farmacológica anti-hipertensiva e o treinamento físico aeróbio, por meio de natação, sobre os parâmetros morfofuncionais cardíacos.

Ao comparar os grupos sedentários, a terapia farmacológica isolada promoveu menores valores de peso cardíaco, peso cardíaco relativo, espessura de parede posterior em diástole e massa do ventrículo esquerdo.

De maneira semelhante, no estudo de Ziada (2009) o grupo SHR tratado somente com lisinopril apresentou menores valores de espessura de parede posterior em diástole, espessura de septo interventricular em diástole, massa do ventrículo esquerdo e espessura relativa da parede. Desta forma, o autor considera que a terapia com IECA foi bem sucedida na reversão da HVE dos SHRs. Segundo Onodera et al (2002), o IECA reverte a hipertrofia cardíaca por reduzir, principalmente, a área de secção transversa do miócito do VE.

Dahlöf et al (1992), por meio de uma metanálise com 109 estudos, investigou os quatro medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados na clínica diária (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e os IECAs), e verificou graus distintos de regressão da HVE. Neste estudo, um IECA, o enalapril, era o melhor medicamento para reduzir a massa do VE hipertrofiado.

Neste sentido, ainda não existe um consenso sobre qual das drogas anti-hipertensivas reduz em maior grau a massa cardíaca no coração hipertrofiado, porém, diversos estudos sugerem os iECAs como tratamento de primeira escolha na regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Nestes estudos, a mudança na estrutura cardíaca e a superioridade dos iECAs é atribuída principalmente pelo bloqueio do sistema renina-

angiotensina-aldosterona (SRAA) que pela redução da PA em si. (DAHLÖF et al, 1992; DE ROSA et al, 2002; PÓVOA e BOMBIG, 2008).

De fato, o coração possui um SRAA bastante importante, no qual o estiramento por si só aumenta a produção de angiotensina II por um processo de retroalimentação positiva e, à partir disto, ocorre síntese protéica de cardiomiócitos. Assim, a inibição do SRAA é bastante eficiente na reversão da hipertrofia cardíaca, mesmo no uso de doses que produzem pouca redução da pós-carga ou da pressão arterial (MILL et al, 2004).

Além disso, como discutido anteriormente, há nos SHRs um aumento da Angiotensina II circulante (FOLKOW, 1975; MULVANY, 1990; POTTS et al, 1998). Desta forma, acredita-se que a redução deste peptídeo no organismo deste animal promova efeitos benéficos, principalmente relacionados à morfologia cardíaca.

Com relação aos parâmetros funcionais, ao comparar os grupos sedentários, a terapia anti-hipertensiva com iECA promoveu menores valores de volume de ejeção, débito cardíaco, fração de ejeção e fração de encurtamento.

No estudo de Ziada foi observado que os SHR sedentários e sem tratamento, quando comparado ao grupo Wistar, apresentavam uma disfunção sistólica atribuída ao baixo valor de fração de encurtamento. E, a terapia com lisinopril não promoveu alterações nesse índice. No presente estudo, como demonstrado no artigo 1, os SHR sedentários, quando comparado ao grupo Wistar, apresentaram menores valores de volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF) e débito cardíaco (DC), sem alterações na fração de ejeção (FE) e fração de encurtamento (FENC). E, a terapia com enalapril promoveu menores valores de função sistólica, atribuída neste caso à redução de frações. Acredita-se que, ao inibir o SRAA com o uso de enalapril, ocorra uma redução de parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos.

Assim, sabe-se que a função do SRAA é responder a uma instabilidade hemodinâmica e evitar a redução na perfusão tecidual sistêmica. Um aumento nos níveis de angiotensina

circulante promoveria vasoconstrição arteriolar periférica e aumento da volemia, ao induzir a retenção renal de sódio e água (AIRES, 2008). Ao inibir este sistema espera-se que ocorra uma redução na volemia e uma vasodilatação, que resultam em menor retorno venoso e, consequentemente, em menor volume e fração de ejeção.

Com isso, por meio desta pré-carga, agora reduzida, há menor estresse diastólico da parede e consequentemente, menor contratilidade. No coração, esta auto-regulação é mais comumente conhecida como lei de Frank-Starling. Este mecanismo está baseado na propriedade do músculo de variar sua capacidade de encurtar e desenvolver tensão em função de seu comprimento de repouso (AIRES, 2008).

Peso corporal, parâmetros morfológicos e parâmetros funcionais dos grupos treinados

Com relação aos efeitos do treinamento físico aeróbio, o grupo Veículo Treinado apresentou maior valor de peso corporal, menores valores de peso cardíaco relativo e diâmetro interno do ventrículo esquerdo, tanto em sístole quanto em diástole, sem diferença significativa nos valores dos parâmetros funcionais cardíacos, quando comparado ao seu respectivo grupo controle.

Neste sentido, e como citado anteriormente, no estudo de Agarwal et al (2009) foi encontrado menor peso corporal e, de maneira semelhante ao presente estudo, não foi observado alteração da função sistólica no grupo hipertenso treinado, quando comparado ao seu respectivo grupo controle. No estudo de Garcarena (2009) houve aumento do valor do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, melhora da função sistólica e por fim, não houve diferença significativa para valores de peso corporal em animais hipertensos submetidos à natação no período de 10 semanas.

Assim, a hipertrofia miocárdica é uma resposta adaptativa, adequada ou não, do coração diante de situações patológicas, como a hipertensão arterial sistêmica por exemplo, ou resultante da prática de exercícios físicos (FERREIRA FILHO, 2012). Neste caso, temos ambos os fatores contribuindo para este remodelamento.

Além disso, mesmo o exercício físico tendo controlado os níveis pressóricos, não se pode ignorar as alterações geométricas cardíacas, conseqüentes à sobrecarga pressórica, ocorridas durante toda a vida deste animal hipertenso (FERREIRA FILHO, 2012).

Por sua vez, o grupo Enalapril Treinado, quando comparado ao seu respectivo grupo controle, apresentou menor valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole e frequência cardíaca, e, maiores valores de fração de ejeção e fração de encurtamento.

É importante ressaltar que no presente estudo houve menor valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole pois, quando em diástole houve uma tendência a ser maior. Desta forma, percebe-se uma capacidade maior destas fibras de se encurtarem, e isto é confirmado pelo maior valor de fração de encurtamento. Com isto, acredita-se que há uma melhor fração de ejeção. Com relação ao menor valor de frequência cardíaca, acredita-se que seja devido à redução da hiperatividade simpática, aumento da atividade parassimpática, ou mesmo, como demonstrado, pela melhora da função sistólica (Diretriz de Reabilitação Cardíaca, 2005). Estes resultados demonstram os efeitos benéficos de associar à terapia com enalapril, o exercício físico aeróbio.

Por fim, o grupo Enalapril Treinado, quando comparado ao grupo Veículo Treinado, apresentou menores valores de peso corporal e peso cardíaco, maior valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, e, menores valores de frequência cardíaca e volume de ejeção.

Neste caso pode ser observado que há maior raio de cavidade ventricular esquerda, representada por maior diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, acompanhada de

uma tendência à redução nos valores de espessura de parede posterior do VE e MVE. Este remodelamento pode sugerir uma tendência à hipertrofia excêntrica (GARCIARENA et al, 2009). Com relação ao menor valor de frequência cardíaca, acredita-se que seja o mesmo mecanismo explicado anteriormente, ou seja, menor atividade simpática (Diretriz de Reabilitação Cardíaca, 2005). E por fim, pelo fato de não ser observado menores valores de fração de ejeção ou de encurtamento que sugerissem uma disfunção sistólica (FERREIRA FILHO, 2012), atribui-se ao menor valor de volume de ejeção a redução de pré-carga, uma vez que o enalapril contribui para menor resistência vascular periférica e, conseqüentemente, menor retorno venoso.

Reatividade do leito coronariano induzido pelo fluxo

A avaliação cardíaca in vitro dos parâmetros funcionais e vasculares, utilizando a técnica de Langendorff, mostrou que a terapia farmacológica anti-hipertensiva, por meio de um IECA, o Enalapril, promoveu, de forma isolada, menores valores de pressão de perfusão e maiores valores de pressão intraventricular, em todos os valores de fluxo.

Estes resultados sugerem uma melhor contratilidade cardíaca por meio de uma menor resistência coronariana e um fornecimento eficiente de oxigênio e nutrientes ao tecido contrátil (COSMAS et al, 1997; BROWN et al, 2003; CHRYSOHOOU et al, 2003).

Desta forma, alguns estudos demonstram uma melhora no remodelamento vascular e na função endotelial após o tratamento com inibidores da ECA (GARCÍA et al, 2006; YUNG et al, 2011), provavelmente devido ao aumento de fatores vasodilatadores, incluindo o óxido nítrico (BROSNIHAN et al, 1997; PECHÁNOVÁ et al, 1997).

Por sua vez, o exercício físico aeróbio, de forma isolada, também promoveu maiores valores de pressão intraventricular esquerda, porém, às custas de altos valores de pressão de perfusão.

Neste caso, as causas ainda precisam ser esclarecidas, no entanto, a hipótese é que o treinamento físico pode ter promovido um aumento no número de capilares sanguíneos nos cardiomiócitos, aumento do número de mitocôndrias e atividade de enzimas antioxidantes, permitindo assim maior fluxo de oxigênio e o fornecimento de nutrientes ao tecido do coração, resultando em maior força contrátil (COSMAS et al., 1997, BROWN et al., 2003; CHRYSOHOOU et al., 2003).

Sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos

No presente estudo, com relação à sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos cardíacos, a terapia farmacológica por meio de um IECA e o exercício físico, promoveram, de forma isolada, maiores respostas, (inotrópica), em todas as doses de dobutamina.

Com relação às doses de salbutamol, de forma isolada, o exercício físico promoveu melhores respostas que a terapia farmacológica.

Neste sentido, outros estudos verificaram melhora da resposta dos receptores β -adrenérgicos cardíacos após um programa de treinamento físico (MACDONNELL et al, 2005; FERNANDES et al, 2015). E estes benefícios parecem estar relacionados, pelo menos em partes, às alterações na expressão das proteínas envolvidas na homeostase de Ca^{2+} nos cardiomiócitos (BRUM et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013).

Adicionalmente, há estudos em que o tratamento diário com enalapril, por dez ou vinte dias, não alterou o desempenho contrátil cardíaco basal ou a resposta inotrópica, por

estimulação beta-adrenérgica com isoproterenol, na preparação de Langendorff (GÓMEZ LLAMBÍ et al, 1992; MAZZADI et al, 1998).

Por outro lado, Sethi et al (2004) investigaram os efeitos do imidapril, um inibidor da ECA, sobre a transdução do sinal beta-adrenérgico no coração em falência. Os resultados indicaram que o imidapril não apenas atenuou a disfunção cardíaca, mas também evitou alterações na transdução do sinal dos receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Os autores atribuíram estes efeitos benéficos ao bloqueio do SRAA.

CONCLUSÃO

Conclusão

No presente estudo foram apresentados os efeitos da associação entre terapia farmacológica, por meio de um iECA, e treinamento físico aeróbio sobre as variáveis hemodinâmicas e morfofuncionais cardíacas de ratos espontaneamente hipertensos.

Foi possível observar que o tratamento farmacológico isolado promoveu redução de parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos. Desta forma, acredita-se que, ao inibir o SRAA e reduzir os níveis de angiotensina II circulante, ocorra efeitos benéficos sobre a morfologia do coração hipertrofiado, além de reduzir a volemia e causar uma vasodilatação periférica, que resultam em menor retorno venoso e, conseqüentemente, em menor volume e fração de ejeção.

O treinamento físico isolado promoveu pequenas alterações morfológicas, sem diferença significativa nos valores dos parâmetros funcionais cardíacos.

Por sua vez, a associação das terapias demonstrou ser benéfica. Assim, o grupo Enalapril Treinado, quando comparado ao grupo Enalapril Sedentário, apresentou menor valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole e frequência cardíaca, e, maiores valores de fração de ejeção e fração de encurtamento. E, quando comparado ao grupo Veículo Treinado, apresentou menores valores de peso corporal e peso cardíaco, maior valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, e, menores valores de frequência cardíaca e volume de ejeção.

Neste sentido, é importante ressaltar que na primeira comparação houve menor valor de diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole, mas uma tendência de maior valor em diástole. Desta forma, percebe-se uma capacidade maior destas fibras de se encurtarem, e isto é confirmado pelo maior valor de fração de encurtamento e melhor fração de ejeção.

Na segunda comparação pode ser observado que há maior raio de cavidade ventricular esquerda, representada por maior diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, acompanhada de uma tendência à redução nos valores de espessura de parede posterior do VE e MVE.

Em suma, estes resultados demonstram os efeitos benéficos de associar à terapia com enalapril, o exercício físico aeróbico. Pois, a terapia farmacológica demonstrou ser eficaz em reduzir parâmetros de espessura e assim, a HVE, enquanto o exercício físico demonstrou eficácia em manter e/ou aumentar parâmetros de função cardíaca.

Sob outro aspecto, a avaliação cardíaca *in vitro* dos parâmetros funcionais e vasculares, utilizando a técnica de Langendorff, mostrou que o Enalapril, promoveu, de forma isolada, menores valores de pressão de perfusão e maiores valores de pressão intraventricular, em todos os valores de fluxo. Enquanto o exercício físico aeróbico, de forma isolada, também promoveu maiores valores de pressão intraventricular esquerda, porém, às custas de altos valores de pressão de perfusão. Isto demonstra a existência de diferentes mecanismos que ocorrem, seja por meio de terapia farmacológica ou por meio de exercício físico, ao aumentar a contratilidade cardíaca.

Assim, de forma geral, para a terapia com iECA, os mecanismos sugeridos relacionam-se com a inibição do SRAA e consequente redução dos níveis de angiotensina II circulante, além da redução da volemia e vasodilatação periférica. Além disso, o aumento de fatores vasodilatadores, incluindo o óxido nítrico, responsáveis pela melhora no remodelamento vascular e na função endotelial.

Com relação ao treinamento físico, sugere-se a redução da resistência vascular periférica, também presente na terapia farmacológica, além da diminuição do tônus simpático sobre o coração, o aumento no número de capilares sanguíneos nos cardiomiócitos, aumento do número de mitocôndrias e atividade de enzimas antioxidantes. Outros benefícios parecem

estar relacionados às alterações na expressão das proteínas envolvidas na homeostase de Ca^{2+} nos cardiomiócitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

1. AIRES, M.M. Fisiologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
2. AGARWAL, D. et al. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, v. 54, n. 6, p. 1393-400, Dec 2009.
3. ATKINS, F. L. et al. Modulation of left and right ventricular beta-adrenergic receptors from spontaneously hypertensive rats with left ventricular hypertrophy and failure. *Hypertension*, v. 26, n. 1, p. 78-82, Jul 1995.
4. AZEVEDO, L.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. 1595-1603, 2003.
5. BARAUNA, V.G., ROSA, K.T., IRIGOYEN, M.C., de OLIVEIRA, E.M. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res*. 5(2):114-20, 2007.
6. BERTAGNOLLI, M. et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*, v. 51, p. 65-73, Jan 2014.
7. BEYER, K.H. The mechanism of action of chlorothiazide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 71, n.4, p. 363-379, 1958.
8. BLACK, J.W. , STEPHENSON, J.S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet*, v. 2, n.7251, p. 311-314, 1962.
9. BONNER, .TJ. et al. Management of a complex hind foot war injury with negative pressure wound therapy: a case study. *The Foot*, v.19, n.3, p.177-180, 2009.
10. BROSNIHAN, K. B. et al. Effects of chronic hormone replacement on the renin-angiotensin system in cynomolgus monkeys. *J Hypertens*, v. 15, n. 7, p. 719-26, Jul 1997.
11. BROWN, D. A. et al. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *J Appl Physiol (1985)*, v. 95, n. 6, p. 2510-8, Dec 2003.
12. BRUM, P. C. et al. Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res*, v. 44, n. 9, p. 827-35, 2011.
13. CASTELLANO, M.; BÖHM, M. The cardiac β -adrenoceptor-mediated signaling pathway and its alterations in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 29:715-722, 1997.

14. CESENA, F.H.Y.; CHAGAS, A.C.P. Circulação coronária na hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca conseqüente. *Rev Bras Hipertens*. v.8, p.431-39, 2001.
15. CHEN, V.; CHEN, Y. H.; DOWNING, S. E. An improved isolated working rabbit heart preparation using red cell enhanced perfusate. *Yale J Biol Med*, v. 60, n. 3, p. 209-19, 1987.
16. CHRYSOHOOU, C. et al. The association between physical activity and the development of acute coronary syndromes in treated and untreated hypertensive subjects. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, v. 5, n. 2, p. 115-20, 2003.
17. COSMAS, A. C. et al. Exercise and dietary cholesterol alter rat myocardial capillary ultrastructure. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 75, n. 1, p. 62-7, 1997.
18. CIOLAC, E.G., et al, 2010. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertension Research*, v.33, n.8, p. 836-843, 2010.
19. COZZA, I.C. et al. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Hypertension Research*, v. 35, p.82–87, 2011.
20. CUCHMAN, D.W., et al. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry*, v. 16, n.25, p. 5484-5491, 1977.
21. DA COSTA REBELO, R. M.; SCHRECKENBERG, R.; SCHLÜTER, K. D. Adverse cardiac remodelling in spontaneously hypertensive rats: acceleration by high aerobic exercise intensity. *J Physiol*, v. 590, n. 21, p. 5389-400, 2012.
22. DAHLÖF, B.; PENNERT, K.; HANSSON, L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, v. 5, n. 2, p. 95-110, 1992.
23. DE ROSA, M. L. et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, v. 16, n. 2, p. 133-40, 2002.
24. DICKHOUT, J. G.; LEE, R. M. Blood pressure and heart rate development in young spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*, v. 274, n. 3 Pt 2, p. H794-800, 1998.
25. DICKSON, M.E.; SIGMUND, C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension Research*, v.48, p. 14-20, 2006.
26. DIMITROVA, A. et al. Treatment of moderate or severe arterial hypertension with losartan. *Folia Medica (Plovdiv)*, v.40, n.3, p. 43-45, 1998.

27. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, v.84, n.5, p.431-440, 2005.
28. DUPONT, S. et al. The onset of left ventricular diastolic dysfunction in SHR rats is not related to hypertrophy or hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 302: H1524–H1532, 2012.
29. EDWARDS, K.M., ZIEGLER, M.G., MILLS, P.J. The potential anti-inflammatory benefits of improving physical fitness in hypertension. *Journal of Hypertension*. v.25, n.8, 2007.
30. FARD, A., WANG, C.Y., TAKUMA, S., SKOPICKI, H.A., PINSKY, D.J., DI TULLIO, M.R, HOMMA, S. Noninvasive assessment and necropsy validation of changes in left ventricular mass in ascending aortic banded mice. *J Am Soc Echocardiogr*. 13 (6):582-7, 2000.
31. FAZAN JR, R.; SILVA, V.J.D.; SALGADO, H.C. Modelos de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. v.8, p.19-29, 2001.
32. FELICIANO, L.; HENNING, R. J. Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation. *Clin Cardiol*, v. 22, n. 12, p. 775-86, 1999.
33. FERNANDES, T., et al. Exercise Training Prevents the Microvascular Rarefaction in Hypertension Balancing Angiogenic and Apoptotic Factors: Role of MicroRNAs-16, -21, and -126. *Hypertension*, 2012.
34. FERNANDES, A. A. et al. A single resistance exercise session improves myocardial contractility in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*, v. 48, n. 9, p. 813-21, 2015.
35. FERREIRA FILHO, P.R.P. Padrões de Hipertrofia e Geometria do Ventrículo Esquerdo pela Ecocardiografia Transtorácica. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. v.25, n.2, p.103-115, 2012.
36. FOLKOW, B. Central neurohormonal mechanisms in spontaneously hypertensive rats compared with human essential hypertension. *Clin Sci Mol Med Suppl*, v.2, p.205-214, 1975.
37. FRANK, M. K. et al. Sleep-related movement disorder symptoms in SHR are attenuated by physical exercise and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Physiol Behav*, v. 154, p. 161-8, 2016.
38. GARCÍA, M. P. et al. Effect of estrogen and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Menopause*, v. 13, n. 3, p. 397-403, 2006.
39. GARCIARENA, C. D. et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*, v. 53, n. 4, p. 708-14, 2009.

40. GAVA NS, VÉRAS-SILVA AS, NEGRÃO CE, KRIEGER EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac b-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 26 (Pt 2): 1129-33, 1995.
41. GÓMEZ LLAMBÍ, H. et al. Effect of enalapril on the inotropic response to isoproterenol in renal hypertensive rats. *Hypertension*, v. 19, n. 2 Suppl, p. II125-8, 1992.
42. GOTTLIEB, S.S. et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation*, v. 88, n.4, p. 1602-1609, 1993.
43. GUO, Q.; MINAMI, N.; MORI, N.; NAGASAKA, M.; ITO, O.; KUROSAWA, H.; KANAZAWA, M.; KOHZUKI, M. Effects of Antihypertensive Drugs and Exercise Training on Insulin Sensitivity in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertens Res.* v.31, n.3, p.525-533, 2008.
44. GUTTERMAN, D. D.; COWLEY, A. W. Relating cardiac performance with oxygen consumption: historical observations continue to spawn scientific discovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 291, n. 6, p. H2555-6, Dec 2006.
45. INABA, S. et al. Temporary treatment with AT1 receptor blocker, valsartan, from early stage of hypertension prevented vascular remodeling. *American Journal of Hypertension*, v.24, n.5, p. 550-556, 2011.
46. KAHN, J.K. et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Canadian Journal of Cardiology*, v.24, n.6, p.465-475, 2008.
47. KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, v. 365, p.217-23, 2005.
48. KIZER, J.R. et al. Epidemiologic Review of the Calcium Channel Blocker Drugs. *Archives of Internal Medicine*, v. 161, p.1145-1158, 2001.
49. KOKUBO, M. et al. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. *Hypertens Res*, v. 28, n. 7, p. 601-9, 2005.
50. KRZESINSKI, J.M. , SCHEEN, A.J. A first drug combination for the treatment of arterial hypertension with a calcium channel antagonist (amlodipine besylate) and an angiotensin receptor blocker (valsartan): Exforge. *Revue medicale de Liege* , v.62, n.11, p.688-694, 2007.
51. LACOURCIÈRE, Y. et al. Increasing the doses of both diuretics and angiotensin receptor blockers is beneficial in subjects with uncontrolled systolic hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, v.26, n.8, p.313-319, 2010.
52. LAUGHLIN, M.H.; BOWLES, D.K.; DUNCKER, D.J. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 302: H10-H23, 2012.

53. LEGRICE, I. J. et al. Progression of myocardial remodeling and mechanical dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 303, n. 11, p. H1353-65, 2012.
54. LEHMANN, H.U., et al. Hemodynamic effects of calcium antagonists. Review. *Hypertension*, v. 5, n.2, p.66-73, 1983.
55. LINDHOLM, L.H.; CARLBERG, B.; SAMUELSSON, O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, v.366, n.9496, p.1545-1553, 2005.
56. LOCATELLI, J.; DE ASSIS, L. V.; ISOLDI, M. C. Calcium handling proteins: structure, function, and modulation by exercise. *Heart Fail Rev*, v. 19, n. 2, p. 207-25, 2014.
57. MACDONNELL, S. M. et al. Improved myocardial beta-adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. *Circulation*, v. 111, n. 25, p. 3420-8, 2005.
58. MARZAK, H. et al. Old spontaneously hypertensive rats gather together typical features of human chronic left-ventricular dysfunction with preserved ejection fraction. *J Hypertens*, v. 32, n. 6, p. 1307-16, 2014.
59. MAZZADI, A.; GOMEZ LLAMBI, H.; BASSO, N. Effect of enalapril treatment on the heart of normal rats. *Clin Exp Hypertens*, v. 20, n. 8, p. 867-84, 1998.
60. MCMULLEN, J. R.; JENNINGS, G. L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 34, n. 4, p. 255-62, 2007.
61. MILL, J.G.; PIMENTEL, E.B.; LEMOS, D.M.; LEITE, C.M. Hipertrofia Cardíaca: Mecanismos Bioquímicos. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*. n.3, 2004.
62. Ministério da Saúde. Acesso à base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade. DATASUS 2009. [citado 29 abr 2009]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2010/g02.def>.
63. MULVANY, M. J. Structure and function of small arteries in hypertension. *J Hypertens Suppl*, v.8, n.7, p.S225-32, 1990.
64. NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens*. v.8, p.89-95, 2001.
65. NEELY, J. R. et al. Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol*, v. 212, n. 4, p. 804-14, 1967.
66. ONODERA, T. et al. Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertens Res*, v. 25, n. 1, p. 85-90, 2002.

67. PAGAN, L. U. et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*, v. 36, n. 1, p. 61-74, 2015.
68. PAHOR, M. et al. Enalapril Prevents Cardiac Fibrosis and Arrhythmias in Hypertensive Rats. *Hypertension*. v.18, p.148-157, 1991.
69. PÁSSARO, L.C. Resposta cardiovascular na prova de esforço: pressão arterial sistólica. *Rev Bras Med Esport*. v.3, n.1, 1997.
70. PECHÁNOVÁ, O. et al. Protein remodelling of the heart in NO-deficient hypertension: the effect of captopril. *J Mol Cell Cardiol*, v. 29, n. 12, p. 3365-74, 1997.
71. PEREIRA, M., et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of Hypertension*, v. 27, n.5, p.963–975, 2009.
72. PERTICONE, F. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*, v. 104, n. 2, p. 191-6, 2001.
73. PIMENTA, E. Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens*. v.15, n.2, p.66-70, 2008.
74. POTTS, J. T.; MCKEOWN, K. P.; SHOUKAS, A. A. Reduction in arterial compliance alters carotid baroreflex control of cardiac output in a model of hypertension. *Am J Physiol*, v.274, n.4, p.H1121-31,1998.
75. PÓVOA, R.; BOMBIG, M.T.N. Regressão da hipertrofia ventricular esquerda e a terapia anti-hipertensiva. *Rev Bras Hipertens*. v.15, n.2, p.90-93, 2008.
76. POWERS, S. K. et al. Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol*, v. 17, n. 5, p. 495-502, 2002.
77. PRAKASH, E.S. et al. Cardiovascular autonomic regulation in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure and recent-onset hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.32, n.5-6, p.488-494, 2005.
78. PRIES, A. R. et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*, v. 36, n. 45, p. 3134-46, 2015.
79. REILLY, R.F., PEIXOTO, A.J., DESIR, G.V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v.5, n.10, p.:1893-903, 2010.
80. RENNA, B. F. et al. Relative systolic dysfunction in female spontaneously hypertensive rat myocardium. *J Appl Physiol (1985)*, v. 103, n. 1, p. 353-8, 2007.

81. ROSSI, B.R.O. et al. O exercício físico atenua o déficit autonômico cardíaco induzido pelo bloqueio da síntese do óxido nítrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v..92, n.1, p. 29-36 , 2009.
82. SAHN, D.J., DEMARIA, A., KISSLO, J., WEYMAN, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 58(6):1072-1083, 1978.
83. SCHMIDT-TRUCKSÄSS, A.; WEISSER, B. Vascular aging, arterial hypertension and physical activity. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, v.136, n.46, p.2367-2371, 2011.
84. SCHWARTZKOPFF, B. et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*, v. 88, n. 3, p. 993-1003, 1993.
85. SCIARRETTA, S. et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Archives of Internal Medicine*, v. 171, n.5, p. 384-394, 2010.
86. SEO, D. Y. et al. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch*, v. 466, n. 9, p. 1673-87, 2014.
87. SETHI, R. et al. Changes in β -adrenoceptors in heart failure due to myocardial infarction are attenuated by blockade of renin-angiotensin system. *Mol Cell Biochem*, v. 263, n. 1, p. 11-20, 2004.
88. SILVA, A.S.; ZANESCO, A. Exercício físico, receptores β -adrenérgicos e resposta vascular. *J Vasc Bras*. v.9, n.2, 2010.
89. SKRZYPIEC-SPRING, M. et al. Isolated heart perfusion according to Langendorff--still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods*, v. 55, n. 2, p. 113-26, 2007.
90. STOJANOVIC TOSIC, J. T. et al. Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol Biophys*, v. 34, n. 3, p. 301-10, 2015.
91. STRAUER, B. E.; SCHWARTZKOPFF, B.; KELM, M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens*, v. 16, n. 9, p. 1221-33, 1998.
92. TAEGTMEYER, H. One hundred years ago: Oscar Langendorff and the birth of cardiac metabolism. *Can J Cardiol*, v. 11, n. 11, p. 1030-5, 1995.
93. TEICHHOLZ, L.E., KREULEN,T., HERMAN, M.V., GORLIN, R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic- angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 37(1):7-11, 1976.
94. TSUCHIHASHI, T. Lifestyle modification in the management of hypertension. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi*, v.69, n.11, p.1977-1981, 2011.

95. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Hipertensão. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, v.95, n.1 supl.1, p.1-51, 2010.
96. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Hipertensão. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, v.107, n.3 supl.3, p.1-83, 2016.
97. Vigitel Brasil 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [Internet]. [Citado em 2016 Maio 10]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>. Acesso em 05/01/2017.
98. VIJAYARAGHAVAN, K., DEEDWANIA, P. Renin-angiotensin-aldosterone blockade for cardiovascular disease prevention. *Cardiology Clinics*, v. 29, n.1, p. 137-156, 2011.
99. WANG, Y.; WISLOFF, U.; KEMI, O. J. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res*, v. 59, n. 5, p. 633-44, 2010.
100. WHELTON, P.K. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure. Education Program. *JAMA*, v.;288, n.15, p.1882-1888, 2002.
101. WICHI, R., MALFITANO, C., ROSA, K., DE SOUZA, S.B., SALEMI, V., MOSTARDA, C., DE ANGELIS, K., IRIGOYEN, M.C. Noninvasive and invasive evaluation of cardiac dysfunction in experimental diabetes in rodents. *Cardiovasc Diabetol*. 6:14, 2007.
102. YAMORI, Y. Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications. *Handbook of Hypertension*, 224-239 p. 1984.
103. YAMORI, Y. et al. Cardiac hypertrophy in early hypertension. *Am J Cardiol*, v. 44, n. 5, p. 964-9, 1979.
104. YUNG, L. M. et al. Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats. *PLoS One*, v. 6, n. 3, p. e17437, 2011.
105. ZHANG, W. Old and new tools to dissect calcineurin's role in pressure-overload cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*, v. 53, n. 2, p. 294-303, 2002.
106. ZHANG, Y. et al. Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study. *Hypertension Research*, online publication, December, 1, 2011.
107. 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. *J Hypertens*. v.27, n.6, p.1309-16, 2009.

108. ZIMMER, H. G. The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers. *News Physiol Sci*, v. 13, p. 203-210, 1998.
109. _____. Modifications of the isolated frog heart preparation in Carl Ludwig's Leipzig Physiological Institute: relevance for cardiovascular research. *Can J Cardiol*, v. 16, n. 1, p. 61-9, 2000.