



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**  
**Escola de Farmácia**



**PATRÍCIA YOSHIE WATAI**

**EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO AO EFEITO DO USO DE LOSARTANA  
SOBRE A HIPERTROFIA CARDÍACA EM RATOS ESPONTANEAMENTE  
HIPERTENSOS**

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andrea Grabe Guimarães  
Co-orientadora: Dr.<sup>a</sup>. Quênia Janaína Tomaz de Castro

Ouro Preto – Minas Gerais – Brasil

2020

PATRÍCIA YOSHIE WATAI

**EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO AO EFEITO DO USO DE LOSARTANA  
SOBRE A HIPERTROFIA CARDÍACA EM RATOS ESPONTANEAMENTE  
HIPERTENSOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para a obtenção do  
grau de Bacharel em Farmácia da Universidade  
Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andrea Grabe Guimarães - DEFAR  
Co-orientadora: Dr.<sup>a</sup>. Quênia Janaína Tomaz de Castro - DEFAR

Ouro Preto

2020

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

W324e Watai, Patricia Yoshie .

Exercício físico associado ao efeito do uso de Losartana sobre a hipertrofia cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos.

[manuscrito] / Patricia Yoshie Watai. - 2020.

50 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Grabe Guimarães.

Coorientadora: Dra. Quênia Janaína Tomaz Castro.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.  
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Hipertensão . 2. Coração - Hipertrofia. 3. Pressão arterial -  
Regulação. 4. Exercícios físicos. I. Castro, Quênia Janaína Tomaz . II.  
Guimarães, Andrea Grabe . III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV.  
Título.

CDU 616.12-008.331.1

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Patrícia Yoshie Watai, matrícula 14.1.2160

### EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO AO USO DE LOSARTANA SOBRE A HIPERTROFIA CARDÍACA EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 19 de agosto de 2020

#### Membros da banca

Dra. Andrea Grabe Guimarães - Orientador(a) - DEFAR - Escola de Farmácia - UFOP  
Dr. Wander de Jesus Jeremias - DEFAR - Escola de Farmácia - UFOP  
Dra. Carolina Morais Araújo - PNPd-CiPharma-Escola de Farmácia - UFOP

Andrea Grabe Guimarães, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 07/042021



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Grabe Guimarães, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/04/2021, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0156364** e o código CRC **2A1E3DEE**.

## **Dedicatória**

*Dedico aos que sempre estiveram comigo, torcendo por cada vitória: **Ciro, Tereza e Juliana.***

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente aos meus pais, Ciro e Tereza, por proporcionarem a oportunidade de estudar, sou imensamente grata por todo amor e dedicação.

A minha irmã, Juliana, por todo o apoio, amor e paciência.

Aos meus padrinhos, Ely e Nelson, pelo apoio e carinho.

A família Watai e Oyama, por estarem sempre ao meu lado, torcendo pelas minhas conquistas.

Ao Bruno Ribas Alzamora, por todo amor e companheirismo. Fico feliz por estar compartilhando mais uma conquista com você.

A Taciane Fernandes, minha amiga desde o começo da faculdade, sou muito grata por todos esses anos, obrigada por tudo.

A República Desapego, lugar onde escolhi e fui escolhida, obrigada por todo apoio e amizade durante esses anos de graduação, vida longa a nossa casinha.

A Andrea Grabe Guimarães, por toda a oportunidade que me deu no laboratório, por toda ajuda e por todo ensinamento passado.

A Quênia J.T de Castro, por toda paciência, dedicação, puxões de orelhas, obrigada por esses anos, aprendi muita coisa.

A Carolina Moraes Araújo, obrigada, pelo apoio e conselhos durante a minha graduação.

Ao laboratório de Farmacologia, por tornarem os dias e momentos mais felizes e por todos os ensinamentos compartilhados.

Aos amigos que Ouro Preto me deu, em especial: Pedro Junior, Thayna Vichiato, Dramin, Lince, Jibam, Roia, Lacrado, Scott, Tatiane Santos, Eliana Yeung e Edaiara Souza.

## RESUMO

A hipertensão arterial é uma doença crônica, sendo um dos principais fatores para o surgimento de doenças cardiovasculares. O controle da pressão arterial (PA) contribui, entre outros benefícios, para a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). O presente trabalho teve como objetivo avaliar em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) o efeito da associação entre o exercício físico e o tratamento com o anti-hipertensivo losartana, um antagonista de receptores AT1, sobre a HVE e se esse efeito é dose-dependente. Os animais tiveram a PA sistólica (PAS) mensurada por pletismografia e os SHR com PAS maior que 180 mmHg foram distribuídos nos grupos (n=5–6 cada) sedentários e treinados em esteira. O treino foi realizado em animais tratados por via oral com veículo ou losartana nas doses 2,5, 5 ou 10 mg/kg, em seções de 60 min/dia, 5 dias/semana por 8 semanas, velocidade 18 m/min. Ao final, os animais anestesiados tiveram o eletrocardiograma (ECG) na derivação DII registrado. Foram mensurados a frequência cardíaca (FC), os intervalos PR, QRS, QT e QTc do ECG. Após eutanásia, os corações foram extraídos e os ventrículos esquerdos submetidos a avaliação histológica por hematoxilina-eosina (HE), para identificação de inflamação e determinação da hipertrofia, e tricrômico de Masson para observação de colágeno. Os valores de PR, QRS, QT e QTc do animal SHR veículo sedentário foram  $49,1 \pm 0,7$  ms,  $24,1 \pm 0,65$  ms,  $70,5 \pm 1,61$  ms e  $127,3 \pm 3,90$  ms, respectivamente. O exercício físico isoladamente não promoveu alteração desses parâmetros quando comparado ao SHR sedentário. O tratamento com losartana reduziu o intervalo QT nas doses de 5 e 10 mg/kg em SHR sedentários (9,7% e 8,2%) e treinados (7,8% e 8,9%). Na avaliação histológica, não foi observada alteração do número de núcleos no VE dos animais sedentários e treinados. Por outro lado, o tratamento com losartana 10 mg/kg promoveu redução do comprimento dos cardiomiócitos tanto em animais sedentários (8,0%) quanto em treinados (14,2%). Concluímos que o tratamento com losartana reduziu o intervalo QT do ECG nas doses de 5 e 10 mg/kg e reduziu o comprimento dos cardiomiócitos na dose de 10 mg/kg, em animais SHR sedentários e treinados. Porém a associação com o exercício físico não promoveu efeito adicional ao tratamento farmacológico.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, hipertrofia do ventrículo esquerdo, losartana, exercício físico, ratos espontaneamente hipertensos.

## ABSTRACT

Hypertension is a chronic disease and it is one of the main factors that contribute to the onset of cardiovascular disease. Blood pressure control is important for left ventricular hypertrophy (LVH) regression. The aim of the present work was to verify the association between regular exercise and pharmacological treatment can promote the LVH regression and lower doses of losartan can achieve this effect in spontaneously hypertensive rats (SHR). The animals were distributed in sedentary groups (n=5 or 6 each) and treadmill trained (n=5 or 6 each). The training was performed 60 min a day, 5 days a week, speed 18 m/min during 8 weeks. The animals were treated orally with vehicle, losartan 2.5, 5 or 10 mg/kg. At the end of 8 weeks, the intervals of electrocardiogram PR, QRS, QT, RR and corrected QT (QTc) were evaluated. Subsequently, the animals were euthanized and the hearts were extracted. The left ventricles were used for histological evaluation and the slides were stained with hematoxylin-eosin (HE), they were used to identify the presence of inflammation and to determine cardiac hypertrophy and Masson's Trichrome, they were used to observe the presence of collagen. The electrocardiogram PR, QRS, QT and QTc values of the SHR control animal were  $49.1 \pm 0.7$  ms,  $24.1 \pm 0.65$  ms,  $70.5 \pm 1.61$  ms and  $127.3 \pm 3.90$  ms, respectively. The exercise alone did not reduce ECG parameters when compared to the sedentary SHR. Losartan treatment did not reduce PR and QRS, but reduced the QT interval at doses of 5 and 10 mg/kg, in sedentary (9,7% and 8,2%) and trained (7,8% and 8,9%) groups. In the histological evaluation, no change in the number of nuclei was observed for sedentary and trained animals. On the other hand, treatment with losartan at a dose of 10 mg/kg reduced cardiomyocytes length in sedentary (8.0%) and trained animals (14.2%). We concluded that treatment with losartan reduced the QT interval of ECG at doses of 5 and 10 mg/kg and reduced cardiomyocytes length at a dose of 10 mg/kg in sedentary and trained SHR animals. However, the association with physical exercise did not promote an additional effect to pharmacological treatment.

**Key words:** hypertension, left ventricular hypertrophy, losartan, physical exercise, spontaneous hypertensive rat.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ang II – Angiotensina II

ARAI – Antagonista do receptor AT1 de angiotensina II

AVE – Acidente vascular encefálico

CEUA - Comitê de Ética no Uso Animal

DCV - Doenças cardiovasculares

DMSO - Dimetilssulfóxido

ECA - Enzima conversora de angiotensina

ECG – Eletrocardiograma

ET I - Endotelina 1

FC - Frequência cardíaca

HA - Hipertensão arterial

HE - Hematoxilina-eosina

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC - Insuficiência cardíaca

IECA - Inibidor da enzima conversora de angiotensina

MCI - Massa corporal inicial

MCF - Massa corporal final

MC - Massa do coração

MVE - Massa do ventrículo esquerdo

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SHR - Ratos espontaneamente hipertensos (*Spontaneous hypertensive rats*)

SRA - Sistema Renina Angiotensina

SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

SUS – Sistema único de saúde

UFOP - Universidade Federal de Ouro Preto

VE - Ventrículo esquerdo

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esteira elétrica adaptada com seis baias para treinamento de exercício físico de pequenos animais.....	15
Figura 2: Esquemas dos protocolos experimentais para animais treinados (A) e sedentários (B).....	16
Figura 3: Traçado representativo do ECG (DII) de um rato SHR adulto e seus intervalos mensurados.....	17
Figura 4: Valores absolutos (media $\pm$ e.p.m) da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos por plestismografia de cauda dos animais antes de iniciar o protocolo experimental.....	19
Figura 5: Valores absolutos (media $\pm$ e.p.m) frequência cardíaca (FC) de ratos SHR em anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.....	20
Figura 6: Valores absolutos (media $\pm$ e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.....	22
Figura 7: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos: Coloração. HE, aumento 40X, microscopia óptica.....	26
Figura 8: Aspecto histológico de corações de animais representativos dos grupos. Coloração: Tricrômio de Masson, aumento 40X, microscopia óptica.....	27
Figura 9: Valores absolutos (media $\pm$ e.p.m) do número de núcleos de células do VE e do comprimento dos cardiomiócitos de SHR sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses .....	28

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Valores absolutos (média $\pm$ e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	21
Tabela 2 : Valores absolutos (média $\pm$ e.p.m.) de QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou losartana em 3 doses.....	23
Tabela 3: Valores absolutos (média $\pm$ e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com losartana em 3 doses .....	25

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO .....	1
2- OBJETIVOS .....	3
2.1 Objetivo geral .....	3
2.2 Objetivo específicos.....	3
3- REFERENCIAL TEÓRICO .....	4
3.1 Hipertensão arterial e doenças cardiovasculares .....	4
3.2 Hipertrofia do ventrículo esquerdo .....	6
3.3. Modelos experimentais de hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo .....	7
3.4. Sistema renina angiotensina aldosterona e a terapêutica da hipertensão arterial e na HVE.....	9
3.5. Exercício físico como terapêutica não medicamentosa da hipertensão arterial ...	12
4- MÉTODOS .....	14
Animais e Protocolos Experimentais.....	14
Análise dos parâmetros do ECG.....	16
Determinação da massa do coração e dos ventrículos.....	17
Avaliação histopatológica.....	17
Análises Estatísticas.....	18
5- RESULTADOS.....	19
6- DISCUSSÃO .....	29
7- CONCLUSÃO .....	33
8- REFERÊNCIAS.....	34
9- ANEXOS .....	43

## 1- INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por aumento sustentado dos níveis pressóricos superiores ou iguais a 140 e 90 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente, sendo um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e para a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), infarto do miocárdio, aneurisma arterial, insuficiência renal e insuficiência cardíaca (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 600 milhões de pessoas tenham HA, com crescimento global de 60% dos casos até 2025, além de cerca de 7,1 milhões de mortes anuais (OMS, 2011). No mundo, estima-se que 18% das mortes (9,4 milhões) e 162 milhões de anos de vida perdidos foram atribuídas ao aumento da pressão arterial em 2010. Cerca de 4 em cada 10 adultos com mais de 25 anos de idade tem hipertensão, e em muitos países 1 em cada 5 pessoas tem pré-hipertensão (OPAS, 2016).

As complicações ocasionadas pela HA, constituem a primeira causa de hospitalização no sistema público de saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). De 2008 a 2014, ocorreram 273.393 internações em homens adultos por HA, respondendo por 6,7/1.000 internações (DANTAS *et al.*, 2015). Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) também mostraram 388,7 mortes por dia em 2017, o que significa 16,2 óbitos a cada hora em decorrência da HA.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) associado a HA é complicador comum na evolução da doença hipertensiva (PIMENTA, 2008). A hipertrofia cardíaca (HC) por sua vez está associada ao aumento do risco de morbimortalidade, por doença cardíaca isquêmica e morte súbita, arritmias cardíacas, e disfunção ventricular sistólica e diastólica (MIL *et al.* 2001).

A HVE se desenvolve na doença hipertensiva por fatores como o estresse pressórico, tendo como um dos principais fatores a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) no sangue circulante e localmente no tecido cardíaco, contribuindo fortemente para aumento do remodelamento cardíaco que culmina na hipertrofia (PIMENTA, 2008).

O objetivo primordial do tratamento da HA é a redução da morbimortalidade cardiovasculares (MALACHIAS *et al.*, 2016). Assim, a inibição do SRAA tem se mostrado eficaz em reduzir a HVE na cardiopatia hipertensiva. (AVANZA *et al.*, 2000).

Estudos como o de Klingbeil *et al.* (2003) demonstram a o uso de antagonista do receptor de angiotensina II (Ang II) promovendo a redução de 13% do índice de massa do ventrículo esquerdo (VE).

A losartana é um medicamento da classe dos antagonistas do receptor tipo AT1 da Ang II (ARAI), utilizados para o tratamento da HA, IC, na prevenção de AVE e nos pacientes com diabetes melito que tenham comprometimento renal (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Uma das opções de tratamento não medicamentoso para a HA é a prática regular de exercício físico (PESCATELLO *et al.*, 2004). O treinamento aeróbico é recomendado como forma preferencial de exercício para a prevenção e o tratamento da HA (MALACHIAS *et al.*, 2016). O efeito protetor do exercício físico vai além da redução da pressão arterial (PA), estando associado à redução dos fatores de risco cardiovasculares e à menor morbimortalidade, quando comparadas pessoas ativas com indivíduos de menor aptidão física, o que explica a recomendação deste na prevenção primária e no tratamento da HA (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

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

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

Neste contexto, e considerando que até o momento poucos estudos sobre esta associação e dosagem foram realizados, este trabalho teve como principal objetivo verificar se a associação entre o exercício físico regular realizado por ratos espontaneamente hipertensos (SHR) tratados com antagonista dos receptores de angiotensina II (ARAI), a losartana, pode contribuir para a maior eficácia de seu efeito

na regressão da HVE, permitindo utilizar menores doses desse fármaco. Sendo assim, o presente estudo pretende trazer informações relevantes sobre a prática de exercício físico como contribuição na eficácia do tratamento com a losartana.

## **2- OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito do tratamento com a losartana em três doses associado ao exercício físico moderado sobre a hipertrofia do ventrículo esquerdo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

### **2.2 Objetivo específicos**

- Avaliar o efeito da associação da losartana e exercício físico sobre os parâmetros do eletrocardiograma de SHR indicadores de alterações cardíacas.
- Avaliar o efeito da associação da losartana e exercício físico sobre os parâmetros histológicos do ventrículo esquerdo de SHR.
- Avaliar se a prática de exercício físico associada a utilização da losartana permite a redução da dose deste fármacos mantendo os benefícios de melhora dos parâmetros do eletrocardiograma e regressão da hipertrofia do ventriculo esquerdo.

### **3- REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Hipertensão arterial e doenças cardiovasculares**

A HA no Brasil atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Existem diversos fatores que influenciam no controle da pressão arterial (PA), entre eles o tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, obesidade, estresse, elevado consumo de sal, níveis altos de colesterol, fatores socioeconômicos e sedentarismo (MALACHIAS, 2016).

A HA pode ser classificada como primária ou secundária. A HA primária tem natureza multifatorial e é influenciada pelos fatores citados anteriormente, sendo responsável pela causa da HA na maioria da população. A HA primária ou essencial representa aproximadamente 95% dos casos de hipertensão e se caracteriza por não possuir etiologia definida, mesmo quando exaustivamente investigada, possuindo importante componente genético e ambiental. A hipertensão arterial secundária, que corresponde a cerca de 5% dos indivíduos hipertensos, apresenta etiologia definida e possibilidade de cura com tratamento da doença primária (CORRÊA *et al.*, 2006). A HA secundária é aquela que possui etiologia específica, como por exemplo doença renal, causas endócrinas, iatrogênicas, dentre outros (THALGAHAGODA *et al.*, 2012), e com o tratamento da causa é possível o melhor prognóstico (CORRÊA *et al.*, 2006).

Entre essas complicações, destaca-se a IC, dados epidemiológicos de 2005 a 2012 mostram que a IC acomete cerca de 26 milhões de indivíduos em nível mundial (PONI-KOWSKI *et al.*, 2014). São 600 mil novos casos de IC na Europa e 500 mil nos Estados Unidos por ano (LOPEZ-SENDÓN *et al.*, 2015). No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2017 foram realizadas cerca de 238 mil internações por IC e 27 mil óbitos por esta causa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O surgimento de IC como a cardiopatia hipertensiva está relacionado a alterações estruturais do coração, como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) (KANNAN *et al.*, 2014), sendo relacionada a gravidade, duração e status de tratamento da HA (DRAZNER, 2011). Em metanálise realizada por Cuspidi *et al.* (2012) com 37.700 indivíduos hipertensos, foi constatado que 10 a 19% dos indivíduos apresentavam HVE e maior prevalência em hipertensos de alto risco (58 a 77%), que consiste em indivíduos com HA grave, eventos prévios de DCV e evidências eletrocardiográficas de HVE.

O desenvolvimento de HVE em portadores de HA é fator complicador comum na evolução da doença hipertensiva, representando fator de risco independente, que tende a aumentar de modo significativo a morbidade e mortalidade (AVANZA *et al.*, 2000). Durante o estágio compensatório da hipertrofia, o aumento da massa e do tamanho do coração são acompanhados por alterações bioquímicas, moleculares, estruturais e metabólicas, afim de manter a função cardíaca. Com o tempo, resulta em dilatação ventricular, queda na função contrátil e, eventualmente, progressão para a IC (THAM, *et al.*, 2015).

Para diagnóstico de doenças cardíacas decorrente da HA não tratada, o eletrocardiograma (ECG) é uma importante ferramenta (HAZARI *et al.*, 2011; KANNEL, 1983). Na HVE pode ser observado depressão do segmento ST ou onda T negativa no ECG (PASTORE *et al.*, 2016). O prolongamento do intervalo QT do ECG pode ser observado em pacientes com HA, independente da presença de HVE, porém quando associada a HVE ocorre com maior frequência (SUN *et al.*, 2019). O prolongamento do intervalo QT está associado a condições como parada cardíaca decorrente da taquicardia ventricular polimórfica, como a *Torsade de Pointes* (TRINKLEY *et al.*, 2013), sendo assim fator preditor de morte súbita (BEINART *et al.*, 2014). A frequência cardíaca (FC) também pode ser avaliada no ECG, utilizando o inverso do intervalo RR, bem como o intervalo QT corrigido (QTc) pela FC, utilizando mais frequentemente as fórmulas de Bazett (BAZZET, 1997) ou de Fridericia (FRIDERICIA, 1920). Os valores normais em humanos para o intervalo QTc são até o máximo de 450 ms para homens e até 470 ms para mulheres utilizando Bazzett (PASTORE *et al.*, 2016).

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

### 3.2 Hipertrofia do ventrículo esquerdo

O coração é composto de aproximadamente 75% de massa miocárdica e 25% de interstício, que é composto por vasculatura coronária, fibroblasto, macrófagos e mastócitos (PIMENTA, 2008). Sua principal função é de manter a perfusão dos órgãos periféricos, correspondendo a sua demanda durante as condições normais e de estresse (NAKAMURA *et al.*, 2018). O coração deve bombear sangue continuamente para fornecer oxigênio e nutrientes ao corpo. Para manter o alto consumo de energia exigido por essa função, o coração está equipado com vários sistemas biológicos complexos que permitem a adaptação às mudanças da demanda sistêmica. Em condições como a HA, ocorre sobrecarga de pressão nas paredes dos ventrículos, e a HVE decorrente resulta da adaptação do miocárdio na tentativa de reduzir o estresse imposto nas paredes da câmara ventricular (GAASCH *et al.*, 2011; TOMANEK *et al.*, 1981).

A HVE decorre do aumento das dimensões dos cardiomiócitos, sendo observada também a proliferação de tecido conjuntivo intersticial, dependendo da intensidade do processo hipertrófico (FRANCHINI, 2001). Os cardiomiócitos constituem cerca de 30% do número total de células cardíacas, representando, no entanto, 70 a 80% da massa cardíaca (BERNARDO, *et al.*, 2010). O aumento no estiramento dos cardiomiócitos é o principal fator indutor de crescimento hipertrófico, mas substâncias circulantes – como endotelina 1 (ET I), angiotensina II (Ang II), insulina e catecolaminas, fatores de crescimento, citocinas liberadas localmente pelas células miocárdicas e produtos do estresse oxidativo, como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), também provocam o crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos (SAMAK *et al.*, 2016).

Os processos de crescimento celular, angiogênese, metabolismo e plasticidade estão criticamente envolvidos na manutenção da homeostase cardíaca (SHIMIZU *et al.*, 2016). A hipertrofia é considerada um processo adaptativo do miocárdio a sobrecargas hemodinâmicas crônicas (FRANCHINI, 2001). O aumento da massa cardíaca é em grande parte devido ao aumento do peso ventricular (BERNARDO *et al.*, 2010). O coração aumenta de tamanho e, dependendo dos tipos, força e da duração dos estímulos, resulta na hipertrofia fisiológica ou patológica (SHIMIZU *et al.*, 2016).

A hipertrofia fisiológica e patológica envolvem aumento de cardiomiócitos individuais, mas a característica de cada tipo dessas hipertrofias é diferente. A hipertrofia fisiológica é caracterizada por um leve aumento da massa cardíaca (10-20%) e possui um crescimento individual de cardiomiócitos em comprimento e largura, preservam ou aumentam a função contrátil, sem fibrose ou morte celular, sendo essa hipertrofia

totalmente reversível e não evolui para a IC (MAILLET; *et al.*, 2013; NAKAMURA; *et al.*, 2018). A hipertrofia patológica está associada a taxas aumentadas de morte de miócitos, remodelação fibrótica e redução da função sistólica e diastólica, que geralmente progredem para a IC (MAILLET *et al.*, 2013; NAKAMURA *et al.*, 2018).

Na doença cardíaca hipertensiva, os miócitos e os componentes do interstício sofrem hiperplasia, hipertrofia e remodelamento. Ocorre ainda produção excessiva de colágeno pelos fibroblastos, principalmente colágeno tipos I e III, que causam aumento do espaço intersticial e fibrose periarteriolar, contribuindo para a redução do relaxamento miocárdico (PIMENTA, 2008). As células musculares lisas sofrem hiperplasia e hipertrofia, resultando em hipertrofia da camada média, remodelamento da parede da artéria coronária e aumento da relação parede-lúmen das artérias coronárias, diminuindo sua capacidade vasodilatadora (PIMENTA, 2008).

### **3.3. Modelos experimentais de hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo**

Modelos experimentais são amplamente utilizados em estudos para o conhecimento da fisiopatologia, desenvolvimento e terapêutica da HA. Um modelo experimental amplamente usado para o estudo de DCV são os ratos espontaneamente hipertensos (SHR), muitas vezes com o rato Wistar Kyoto (WKY) normotensos, como controles. É um modelo para hipertensão crônica apresentando sintomas que são previsíveis e controláveis (YAMORI *et al.*, 1973) assim como na hipertensão essencial humana, o aumento da PA se dá de forma progressiva, e a HA se associa a outros fatores de risco, como a HVE, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e intolerância à glicose (CESARETTI *et al.*, 2006).

A partir da 5ª semana de vida os SHR começam a desenvolver a HA, que é considerada espontânea entre a 7ª e 15ª semana e torna-se constante entre a 20ª e 28ª semana. Foi constatado que nestes animais existe um aumento da resistência periférica total e diminuição ou ausência de alteração no débito cardíaco (FAZAN *et al.*, 2001; ZAMO, *et al.*, 2010).

A semelhança entre a HA humana e a observada no SHR, inclui a predisposição genética, aumento da resistência periférica total sem expansão de volume e igual resposta aos tratamentos com fármacos (LEONG *et al.*, 2015; TRIPPODO *et al.*, 1981). Por apresentar curto período de vida, ser de pequeno porte, ter relativamente baixo custo e ser de fácil manutenção em biotérios, os SHR são utilizados para estudo da história natural,

determinantes genéticos, alterações fisiopatológicas (FAZAN J *et al.*, 2001) e para avaliação da eficácia terapêutica de fármacos para o tratamento da HA (LEONG *et al.*, 2015).

Em relação a HVE associada a HA, os SHR apresentam alterações na morfologia do miocárdio como hipertrofia cardiomiocítica, miocitólise focal e fibrose ventricular (BING *et al.*, 1995). Apresentam ainda alteração nos potenciais de ação dos miócitos ventriculares, apoptose (DOGGRELL *et al.*, 1998) e aumento da contratilidade frente à estimulação adrenérgica aumentada, característica do aumento da atividade simpática nesse modelo (COOTE *et al.*, 1997).

No estudo realizado por Klimas *et al.* (2012), foi observado que o modelo SHR possui o intervalo QT do eletrocardiograma (ECG) mais prolongado. Desde o desenvolvimento do SHR, por Okamoto e Aoki em 1968, esta linhagem está entre as mais estudadas como modelo para HA. A sua importância tem sido creditada à similaridade da sua fisiopatogenia com a hipertensão essencial (primária) do homem. (FAZAN J. *et al.*, 2001).

Do ponto de vista histológico, Iliev *et al.* (2018), compararam corações de SHR com idades de um e seis meses, e observaram aqueles com um mês de vida apresentavam cardiomiócitos como células eosinofílicas, com estriações cruzadas bem expressas e um ou dois núcleos basofílicos centralmente posicionados, presença de núcleos fibroblásticos e fibrocíticos, e a abundância de fibras de colágeno nas zonas perivasculares a parede do VE. Já com seis meses foi observada alteração estrutural, como estreitamento dos lúmens dos capilares, indicativo de hipertrofia cardiomiocítica, aumento do número de cardiomiócitos binucleados, presença de infiltração de neutrófilos e fibras de colágeno mais grossas do que no grupo de animais jovens. A espessura da parede do VE aumentou mais de 40% no grupo SHR de seis meses comparado ao grupo de um mês de vida. Esse aumento foi ainda maior, 60%, no ventrículo direito.

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

### **3.4. Sistema renina angiotensina aldosterona e a terapêutica da hipertensão arterial e na HVE**

O tratamento da HA pode ser não-medicamentoso ou medicamentoso, ou ambos. Para o tratamento medicamentoso, diversas classes farmacológicas de anti-hipertensivos são utilizadas, cujo objetivo primário é o controle da pressão arterial (PA). Como primeira escolha tem-se os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas de angiotensina II e antagonistas de canais de cálcio. Para o tratamento não-medicamentoso as recomendações são a adoção de dieta rica em fibras, com baixos níveis de açúcares, gorduras e sal em geral, redução do consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos, principalmente aeróbico de intensidade leve a moderada, e controle do estresse (MALACHIAS *et al.*, 2016).

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) tem um papel preponderante na manutenção da homeostase cardiovascular. Através das suas múltiplas ações contribui para a proteção do tecido endotelial, cardíaco, cerebral e renal. Tem sido reconhecida como elemento de importância na progressão de lesões de órgãos-alvo, como HVE, IC congestiva, hipertrofia vascular, remodelamento ventricular após infarto do miocárdio e doenças renais (OIGMAN *et al.*, 2000; GIESTAS *et al.*, 2010).

Fisiologicamente, quando a PA reduz, o organismo ativa mecanismos que são capazes de retomar os níveis pressóricos normais, ou seja, mecanismos regulatórios, como por exemplo, o sistema barorreflexo, acionado batimento a batimento, e o SRAA que atua em médio e longo prazo. Quando o fluxo sanguíneo chega aos rins com uma pressão menor que a normal e os níveis de excreção de sódio aumentam, a renina é liberada pela mácula densa do aparelho justaglomerular. Na circulação, ela catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, esta, por sua vez, é convertida em Ang II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) nos pulmões. A Ang II tem efeito vasoconstritor na musculatura lisa, através de sua interação com o receptor AT1, promovendo, desta forma, aumento da PA, também é responsável por estimular a liberação de aldosterona, hormônio que promove reabsorção de sódio tubular, contribuindo para a elevação da PA, através do aumento da osmolaridade plasmática e, conseqüentemente, da volemia (RIET *et al.*, 2015). A Ang II produzida localmente no rim ativa múltiplas vias de sinalização intracelular e induz inflamação, crescimento de células renais, mitogênese, apoptose, migração e diferenciação. Esses efeitos da Ang II também são mediados pela ativação do receptor AT1 e desempenham um papel importante na patogênese da lesão do tecido renal (KOBORI *et al.*, 2013).

O eixo clássico do SRAA, formado pela enzima conversora de angiotensina, Ang II e receptor AT1, ativa várias funções celulares e quando hiperativado causa efeitos deletérios, incluindo hipertensão, fibrose, hipertrofia cardíaca e vascular, disfunção endotelial e vasoconstrição. Por outro lado, o eixo contra-regulatório composto pelos receptores ACE2, Ang- (1-7) e receptor Mas, exerce efeitos adversos, como efeitos anti-hipertroficados e antifibróticos, melhora da função endotelial, liberação de óxido nítrico e vasodilatação em diversos leitos vasculares (BADER, 2010; LAZARTIGUES; FENG; LAVOIE, 2007; SANTOS et al., 2013).

O sistema renina angiotensina (SRA) tecidual, também chamado de local, tem sido encontrado em muitos órgãos e tecidos e contém todos os componentes necessários para a produção de Ang II, outras angiotensinas, seus respectivos receptores e também os receptores de renina/pró-renina. Enquanto o SRA circulante é tido como um regulador do volume sistêmico, do balanço eletrolítico e da homeostase da PA, os efeitos do SRA local envolvem a proliferação e crescimento celular, a síntese proteica e, até mesmo, a função de vários órgãos com coração, rins, cérebro, órgãos reprodutivos e pâncreas (SANJULIANI *et al.*, 2001). Estes dois sistemas, o SRA local e o SRA sistêmico, podem atuar de forma independente como se verifica no do cérebro ou nas glândulas adrenais, ou de forma complementar como no caso dos rins e coração. Em qualquer dos casos nunca atuam de forma antagônica dependendo de fatores regulatórios para que a sua interação seja benéfica para os diversos sistemas orgânicos (FYHRQUIST *et al.*, 2008).

Quando ocorre hiperativação do SRAA, a PA se eleva, sendo assim um dos fatores para a gênese e manutenção da HA (THALGAHAGODA *et al.*, 2012). A hipertrofia ventricular esquerda, em resposta à sobrecarga pressórica, não é um fenômeno adaptativo isolado. Outras alterações biológicas tomam parte nele, tais como: expressão de protooncogenes e outros genes, que regulam o crescimento, a diferenciação celular, os estímulos à produção de colágeno com estruturas anômalas e a alteração em função do crescimento dos fibroblastos. O octapeptídeo Ang II substância efetora fundamental do SRA, é derivado da reação catalítica sequencial iniciada pela ação da renina sobre o seu substrato, o angiotensinogênio. A Ang II promove HVE tanto por meio indireto (sobrecarga pressórica) quanto diretamente pelo receptor AT1 mediando estímulos no miócito cardíaco e nas células adjacentes. Este estímulo determina a síntese de um número de fatores de crescimento que ativam enzimas e genes que induzem a síntese de proteínas e DNA. Além disso, a Ang II pode atuar como um fator próprio de crescimento estimulando a expressão de genes que regulam o crescimento celular e proliferação, além

da geração de mensageiros intracelulares com propriedades tróficas e mitogênicas (OIGMAN *et al.*, 2000).

As classes farmacológicas que interferem no SRAA envolvido na fisiopatologia da HA e HVE, são os inibidores da ECA (IECA), os ARAII, como a losartana, e os inibidores de renina (MA *et al.*, 2010). Além de promover o controle da PA, são utilizados na terapêutica da HVE (AVANZA J. *et al.*, 2000), da IC, na prevenção do remodelamento cardíaco induzido por insuficiência coronariana, na prevenção do AVE e na prevenção do comprometimento renal em pacientes com diabetes melitus (SBC, 2018). É primeira escolha para o tratamento de pacientes hipertensos com doença renal crônica (MALACHIAS *et al.*, 2016). Seu efeito benéfico na doença renal se deve a vasodilatação renal, aumento do fluxo sanguíneo renal, levando a melhora da isquemia renal e da hipóxia. Também são eficazes na redução da excreção urinária de albumina (KOBORI, *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação dos ARAII consiste na ligação competitiva e seletiva ao receptor AT1, resultando em uma elevação compensatória dos níveis de renina e angiotensina I. Liga-se com alta afinidade ao receptor AT1 bloqueando assim os efeitos fisiológicos induzidos principalmente pela Ang II (MULLA *et al.*, 2019). Um metabólito ativo, o E3174, contribui substancialmente para seu efeito anti-hipertensivo, que persiste ao longo de 24 h após administração oral, permitindo sua administração uma vez ao dia (AL-MAJED *et al.*, 2015).

No Brasil, a losartana está padronizada na RENAME, sendo disponibilizado pelo SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). É comercializado na forma de comprimido revestido, nas doses de 12,5 mg indicada apenas para pacientes que apresentam IC, 50 mg indicada para o início do tratamento, podendo essa ser aumentada até 100 mg (SBC, 2010). É bem tolerado, tendo como vantagem não apresentar tosse, como a observada em pacientes que usam IECA. Além disso, não há relatos de efeitos adversos relacionados aos seus metabólitos ou alterações em exames laboratoriais; há preservação da função renal em pacientes com ou sem IC (AL-MAJED *et al.*, 2015).

Assim como na HA, o SRAA tem papel importante no desenvolvimento da HVE. Em ratos SHR pode ser observado atividade aumentada da ECA; aumento da concentração de Ang II, que resulta em alterações funcionais e estruturais dos vasos de resistência coronariana; aumento da concentração de aldosterona, relacionada ao desenvolvimento da fibrose miocárdica (VARAGIC *et al.*, 2002). Fármacos que atuam

sobre SRAA, como os IECA e ARAII, demonstraram ser capazes de reduzir a morbimortalidade cardiovascular dos pacientes hipertensos (COWAN *et al.*, 2009).

A utilização da losartana sobre a HVE foi estudada por Avanza Jr. *et al.* (2000), na dose de 175mg/dia, em pacientes com HA moderada, tendo como resultado a redução eficaz na PA e do índice de massa ventricular esquerdo. Gerds *et al.* (2006), também avaliou PA e HVE, esta comprovada por eletrocardiograma, em 51 pacientes hipertensos e observaram redução da PA e regressão da HVE durante 1 ano da utilização de losartana.

Em ratos SHR, Hernán Gómez Llambí *et al.* (2017) realizou estudo com objetivo de avaliar a HVE e a progressão para a IC e observou que o tratamento com losartana 30 mg/kg promoveu normalização da PA, impediu a progressão da HC e promoveu aumento da angiogênese, desde o início do tratamento, tendo efeito máximo da 16ª semana de tratamento.

### **3.5. Exercício físico como terapêutica não medicamentosa da hipertensão arterial**

Para o tratamento não medicamentoso para a HA recomenda-se a prática regular de exercício físico (PESCATELLO *et al.*, 2004). O exercício físico consiste de atividade física planejada, estruturada e repetitiva, que tem como objetivo final ou intermediário aumentar ou manter a saúde e a aptidão física, podendo propiciar benefícios agudos e crônicos. O efeito protetor do exercício físico vai além da redução da PA, estando associado à redução dos fatores de risco cardiovasculares e à menor morbimortalidade, quando comparadas pessoas ativas com indivíduos de menor aptidão física, o que explica a recomendação deste na prevenção primária e no tratamento da hipertensão (NOGUEIRA, 2012).

O exercício físico como parte do tratamento da HA é preconizado pelas Diretrizes do American College of Sports Medicine - ACSM (2014, cap. 10:276) de forma que seja realizado “exercício aeróbico preferencialmente todos os dias da semana, de intensidade moderada, de 30 a 60 min por dia” (PESCATELLO *et al.*, 2014). A Sociedade Brasileira de Cardiologia, recomenda treinamento aeróbico pelo menos 3 vezes/semana, por pelo menos 30 minutos, sendo o ideal 5 vezes/semana de 40 e 50 minutos (MALACHIAS, 2016).

A adoção de um estilo saudável de vida é fundamental no tratamento de hipertensos. A prática regular de exercícios físicos é recomendada para todos os hipertensos, inclusive aqueles sob tratamento medicamentoso, porque reduz a PA sistólica/diastólica em 6,9/4,9 mmHg. Além disso, o exercício físico pode reduzir o risco

de doença arterial coronária, acidentes vasculares cerebrais e mortalidade geral (SBH, 2007)

Os mecanismos propostos para explicar o efeito hipotensor e protetor cardiovascular do exercício regular resultam de adaptações neurohormonais e estruturais a nível dos vasos, músculos e adipócitos. Os fatores neuro-endocrinológicos implicados incluem a redução dos níveis de noradrenalina circulante e seus receptores, Ang II, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, da capacidade anti-oxidante, e da insulinosensibilidade e expressão de fatores cardioprotetores, como a apelina. As adaptações estruturais incluem remodelagem vascular (aumento do comprimento, lúmen vascular, número de esfíncteres precapilares), e neoangiogênese. (RUIVO, *et al*, 2012).

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

A prática do exercício físico regular como parte da rotina de pacientes hipertensos deve ser estimulada, tanto na prevenção da gênese da HA quanto no seu tratamento, auxiliando no tratamento medicamentoso, ou podendo ser a forma principal do controle da PA, isentando o paciente da necessidade de tratamento medicamentoso (RONDON; BRUM, 2003), como demonstrado no estudo de Oliveira *et al.* (2010), em que 23 indivíduos hipertensos se submeteram a exercício físico com duração de 60 minutos, três vezes por semana, e foi observado a suspensão da medicação de 2 pacientes e diminuição na quantidade de medicamentos de 5 deles.

Fármacos da classe dos ARA II também tem sido alvos de estudos em associação com exercício físico. Estudos como Martins-Meneses *et al.* (2015), analisaram mulheres que utilizavam medicamentos anti-hipertensivos, sendo o principal medicamento utilizada a losartana, e que praticavam Pilates, demonstrando que a associação, foi capaz de reduzir a PA clínica e ambulatorial.

Estudos com animais, como o de Azevedo *et al.* (2003) investigaram a associação do tratamento com losartana (10mg/kg) com a prática de exercício físico em esteira motorizada, 60min por dia, 5 dias por semana por 18 semanas. Observaram que a losartana foi capaz de promover redução da PA média, da HVE e aumentou a bradicardia barorreflexa e sensibilidade à taquicardia em comparação aos animais tratados com placebo, mas a associação não foi capaz de promover efeito adicional. Maida *et al.* (2016) investigaram os efeitos autonômicos cardiovasculares da associação entre exercício físico

de natação, por 10 semanas, e o tratamento com enalapril (10 mg/kg) ou losartana (5 mg/kg) em SHR uma vez ao dia. Observaram que ambos os fármacos promoveram melhoria da função autonômica, caracterizada pela redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal cardíaco, porém apenas a associação do exercício físico com o enalapril potencializou esses efeitos.

Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo verificar se a associação entre o exercício físico regular realizado por SHR tratados com losartana, pode contribuir para normalização dos parâmetros do ECG e regressão da HVE, e se a prática de exercício físico permite a redução da dose dos fármacos mantendo os mesmos benefícios.

#### **4- MÉTODOS**

##### **Animais e Protocolos Experimentais**

Foram utilizados ratos da linhagem SHR, machos com 16 semanas de vida, fornecidos pelo Centro de Ciência Animal da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de ética em experimentação animal (CEUA/UFOP) sob número 2015/05. Os grupos experimentais utilizados (n= 5 a 6, cada) foram: 1) sedentário SHR tratado com veículo; 2, 3 e 4) sedentários tratados com losartana respectivamente nas doses 2,5, 5 e 10 mg/kg; 5) treinado SHR tratado com veículo; 6, 7 e 8) treinados tratados com losartana respectivamente nas doses 2,5, 5 e 10 mg/kg.

Inicialmente todos os animais foram submetidos à medida indireta da PAS, utilizando o método de pletismografia. Cada rato foi colocado individualmente em um contentor acrílico e a cauda foi exposta à luz quente para promover dilatação da artéria caudal. Em seguida um manguito foi colocado na cauda sendo inflado e desinflado automaticamente por uma bomba insufladora de ar a uma pressão máxima estipulada de 240 mmHg acoplada ao pletismógrafo (Eletro-esfignomanômetro, Narco Bio-Systems) (IBRAHIM; BERK; HUGHES, 2006). Nesse registro ocorre a perda e o retorno dos sinais de pulso, sendo a PAS o primeiro sinal de pulso de retorno. Os valores mensurados foram utilizados para a confirmação da presença de HA nos animais SHR.

O protocolo de treino utilizado foi adaptado de Carneiro-Júnior *et al.* (2010). Para realização do protocolo de exercício físico, foi utilizada uma esteira elétrica adaptada (figura 1).

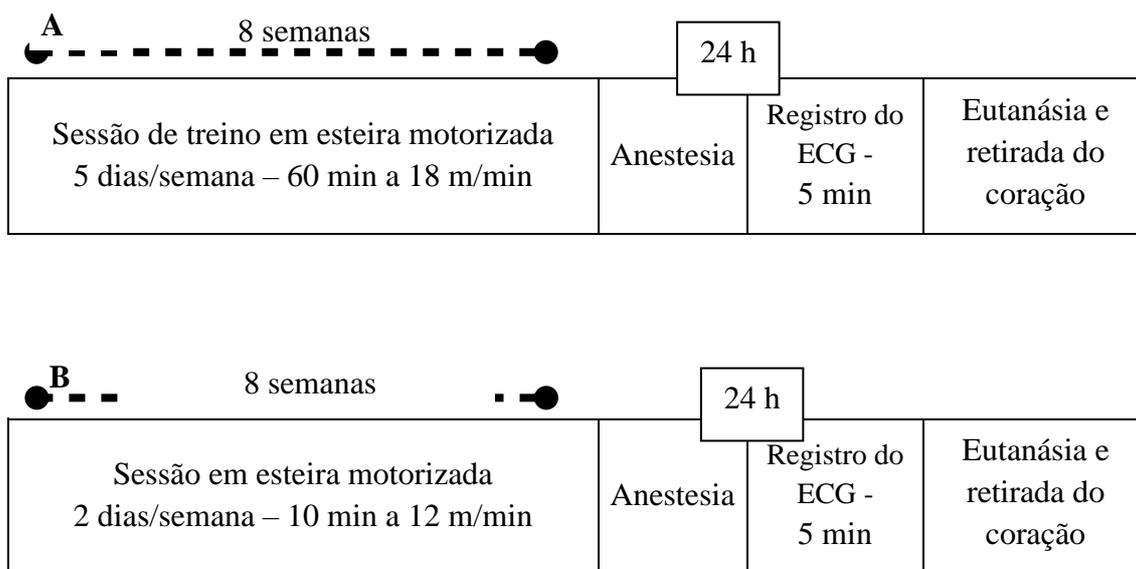


**Figura 1** - Esteira elétrica adaptada para pequenos animais.

Os animais foram tratados com losartana (Sigma- Aldrich), solubilizado em água (3 mg/ml), nas doses citadas acima por via oral (gavagem), uma vez ao dia, 5 minutos antes do treinamento sempre no mesmo horário, durante 8 semanas. O grupo treinado foi submetido ao exercício físico de intensidade moderada em esteira motorizada, 5 dias por semana, durante 8 semanas. A duração e a velocidade de corrida da esteira foram aumentadas progressivamente ao longo do protocolo, a fim de adaptá-los, de tal forma que até o 12º dia do experimento, os animais estavam aptos a realizar o exercício por 60 minutos a 18 m/min. A adaptação dos grupos treinados ocorreu da seguinte forma: na primeira semana treinamento com duração de 15 minutos/dia, velocidade mínima 12 m/min; na segunda semana treinamento com duração de 30 minutos/dia por três dias, velocidade 15 m/min e nos outros dias desta semana duração de 45 minutos/dia na mesma velocidade; na terceira semana, treinamento de 60 minutos/dia, velocidade 18 m/min, condições mantidas até o fim do protocolo (figura 2A). Os animais dos grupos sedentários também foram submetidos ao exercício na esteira dois dias/semana, 10 minutos/dia, velocidade 12 m/min (figura 2B). Ao término das 8 semanas, 24 horas após o último dia de treinamento, os animais foram anestesiados e o ECG registrado na derivação DII.

Para possibilitar a medição da diferença de potencial relativa à derivação periférica II (DII) do ECG, os animais foram anestesiados com cetamina (100 mg/kg) e xilazina (14 mg/kg), por via intraperitoneal, e agulhas hipodérmicas de aço inoxidável foram inseridas no tecido subcutâneo dos animais, braço direito, perna esquerda e perna direita. Os sensores de ECG foram acoplados a um sistema condicionador que forneceu sinais em tempo real a uma frequência de 1200 Hz e eram processados por uma placa conversora analógico-digital (DaqBoard/2001, EUA).

Ao final os animais foram submetidos a eutanásia por decapitação sob anestesia, os corações foram retirados, e armazenados para realização da análise histológica posteriormente

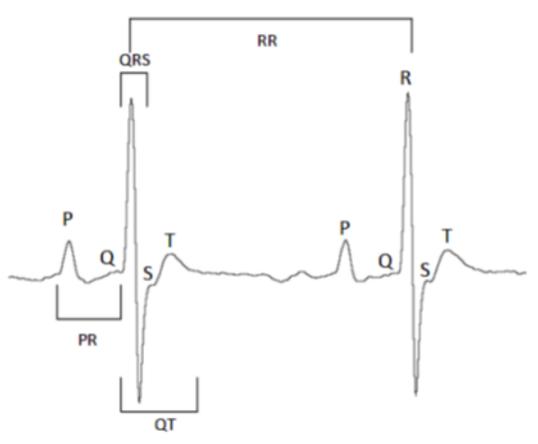


**Figura 2** - Esquemas dos protocolos experimentais para animais treinados (A) e sedentários (B).

### Análise dos parâmetros do ECG

Os registros dos sinais do ECG dos animais foram convertidos pelo software Matlab 7.0 (MathWorks, EUA) para a análise utilizando o software WinDag Waveform (DATAQ Instruments, EUA). A partir de cada registro de 5 minutos de ECG de cada animal, três segmentos de 2 segundos foram selecionados para a análise, perfazendo de 6 a 12 batimentos por segmento, sendo a média dos valores utilizados como valor unitário de cada segmento. Os seguintes parâmetros foram extraídos do sinal de ECG: intervalo RR, utilizado para o cálculo da FC, intervalo PR, que representa a condução atrial desde o nó sinusal até a despolarização das primeiras fibras do septo interventricular (MAGNAMI, *et al.*2011), complexo QRS, que representa a despolarização ventricular, intervalo QT, que representa duração total da atividade elétrica ventricular (PASTORE,

*et al.* .2009), e intervalo QT corrigido pela FC, QTc (figura 3), utilizando a fórmula de Fridericia (1920):  $QTc = QT/(RR)^{1/3}$ .



**Figura 3:** Traçado normal representativo do ECG (DII) de um rato SHR adulto e os intervalos mensurados.

### **Determinação da massa do coração e dos ventrículos**

Após a eutanásia e remoção do coração através da toracotomia, esse foi lavado em solução salina para retirada do excesso de sangue, o excesso de líquido foi removido com o auxílio de papel filtro e imediatamente pesado em balança de precisão (Shimadzu – modelo AY 220), para avaliar a massa do coração e do VE dos SHR. O peso relativo do coração foi calculado pela razão entre a massa do coração (mg) e a massa corporal (g), e o peso relativo do VE foi calculado pela razão entre a massa do VE (mg) e a massa corporal (g). O VE foi armazenado em solução de metanol/DMSO 80:20 para a posterior confecção das lâminas e colorações histológicas.

### **Avaliação histopatológica**

Para avaliar as alterações histopatológicas do coração características da HA em SHR, os VE coletados de todos os animais foram submetidos à desidratação em banhos de álcool sucessivos para a fixação do tecido. Em seguida, foram incluídos em parafina, utilizando dois banhos de parafina para penetração da mesma nos vasos e espaços intercelulares. Os blocos de parafina contendo os tecidos impregnados foram submetidos à microtomia, os cortes colocados em banho-maria e em seguida sobre as lâminas de vidro que foram mantidas em estufa a 60°C para secagem.

As lâminas foram submetidas às colorações HE, para identificação da presença de inflamação e determinação da hipertrofia dos miócitos, e Tricrômico de Masson serão para observação do colágeno.

As lâminas foram escaneadas em microscópio digital, a saber scanner de lâminas 3D HISTECH do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Posteriormente foram selecionadas 10 imagens aleatórias de cada lâmina com aumento de 40x utilizando o programa *CaseViewer2.3* (3DHISTECH Ltd.) para análise.

Para a avaliação da presença de processo inflamatório no tecido cardíaco, o número total de células presentes nos campos analisados foi determinado pela contagem automática de núcleos celulares (LEITE *et al.*, 2017), com o auxílio do *software* Leica Qwin V.3.2.1 (Leica *Switzerland*). Foi avaliado também o comprimento dos cardiomiócitos, através de medidas interativas, pelo traço de uma reta ligando os limites celulares (EVANGELISTA *et al.*, 2003). Somente cardiomiócitos com núcleos e limites celulares visíveis foram incluídas, perfazendo o total de 100 células analisadas por VE de cada animal, utilizando o *software ImageJ* versão 1.32j.

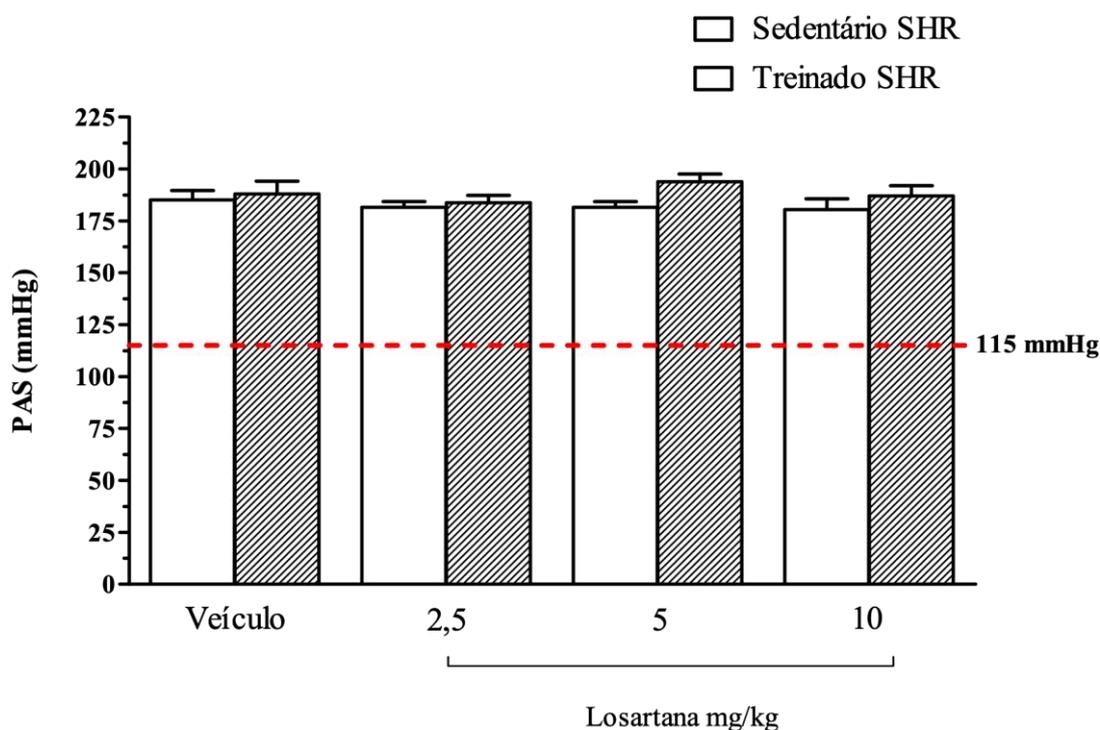
### **Análises Estatísticas**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software GraphPad Prism*® 5.0 (GraphPad Software, EUA). Os dados foram submetidos ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal, foram submetidos à análise de variância *one-way* ANOVA seguida do pós-teste de Tukey.

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m), sendo utilizado intervalo de confiança de 95 % e as diferenças foram consideradas significativas quando o valor de P foi menor ou igual a 0,05 ( $P < 0,05$ ).

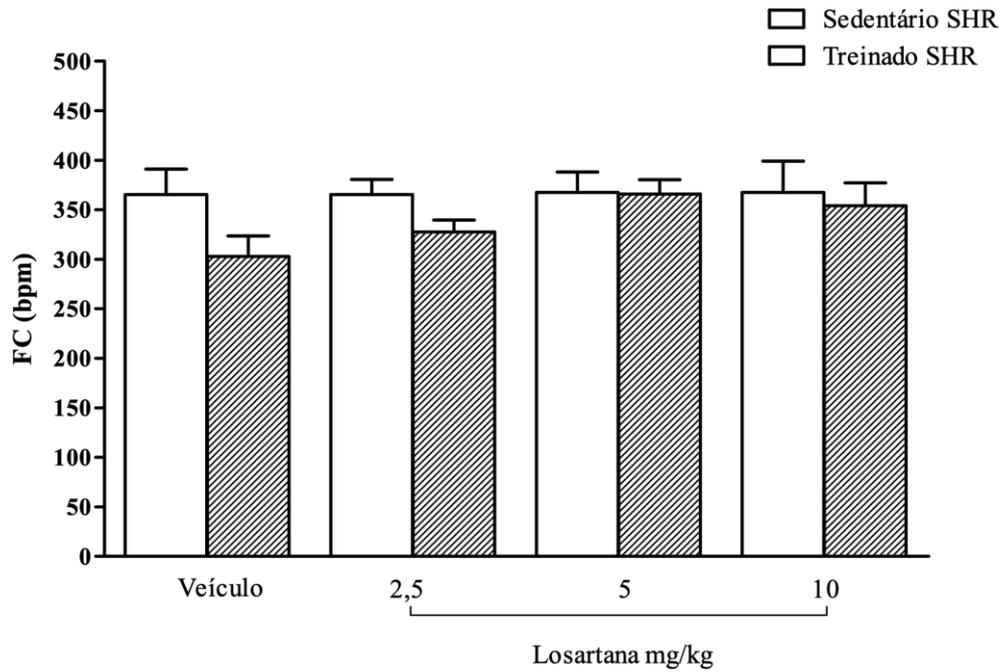
## 5- RESULTADOS

A HA foi confirmada nos SHR pela mensuração da PAS por pletismografia de cauda. Os animais ( $n= 6$  por grupo) apresentaram PAS média de  $185 \pm 1,5$  mmHg,(figura 4). Após a confirmação da HA, os animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais.



**Figura 4:** Valores absolutos (media  $\pm$  e.p.m) da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos por pletismografia de cauda dos animais antes de iniciar o protocolo experimental.

Para os animais tratados com losartana (figura 5), o tratamento associado ao exercício físico não foi capaz de promover redução significativa da FC em comparação aqueles apenas tratados com losartana.



**Figura 5:** Valores absolutos (media  $\pm$  e.p.m) frequência cardíaca (FC) de ratos SHR em anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.

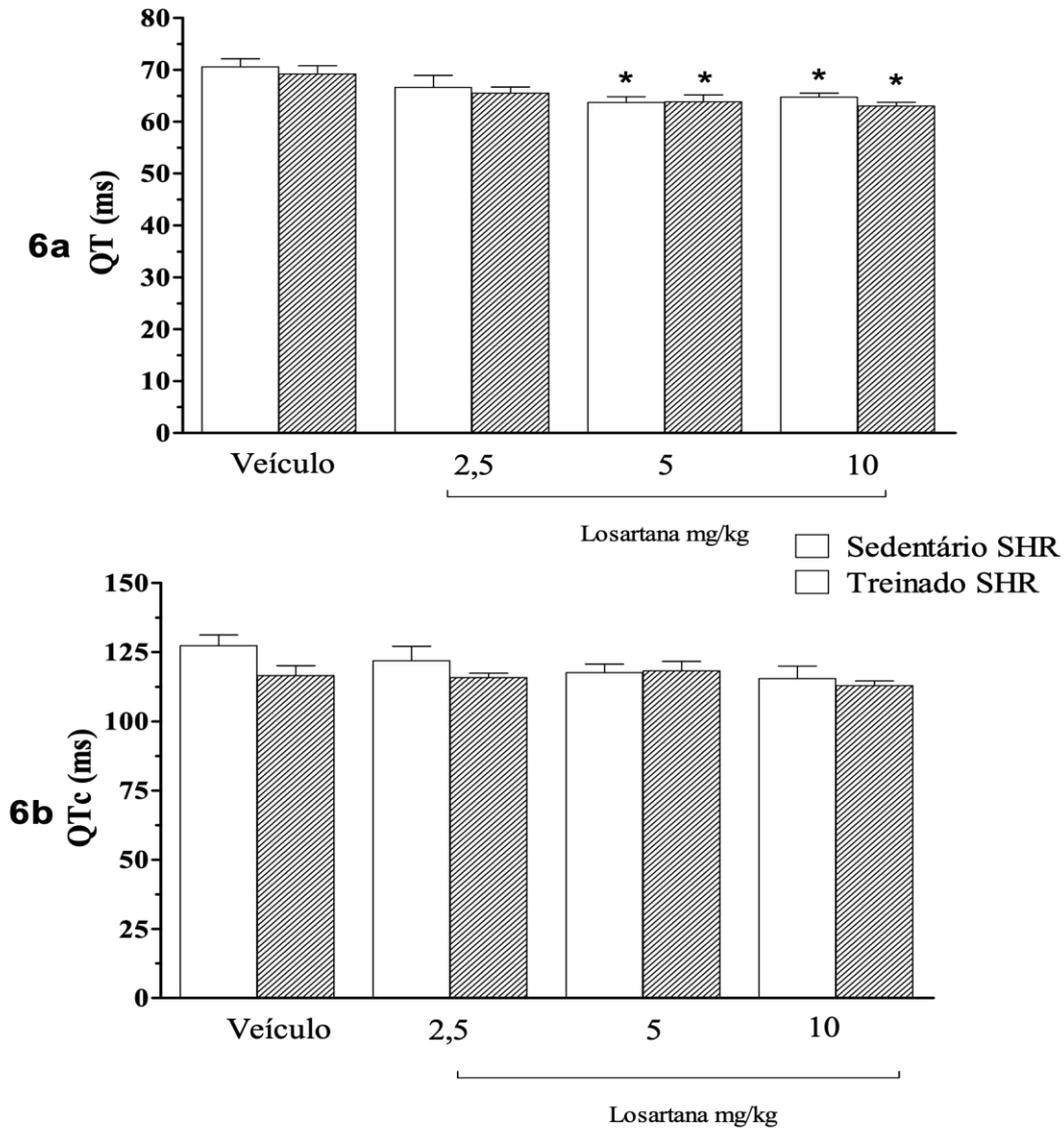
Os valores dos intervalos PR e QRS do ECG, obtidos após 8 semanas de treinamento físico associado ao tratamento com losartana e seus grupos controles, estão apresentados na tabela 1. Estes intervalos não apresentaram diferença nos animais tratados com losartana quando comparados aos animais tratados com veículo, treinados ou sedentários.

**Tabela 1:** Valores absolutos (média  $\pm$  e.p.m.) dos intervalos PR e QRS do ECG de SHR sedentários ou treinados tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos		PR (ms)	QRS (ms)
Sedentários	Veículo	49,1 $\pm$ 0,70	24,1 $\pm$ 0,65
	Losartana	2,5 mg/kg	49,1 $\pm$ 0,10
		5 mg/kg	45,8 $\pm$ 1,04
		10 mg/kg	46,8 $\pm$ 1,10
Treinados	Veículo	47,4 $\pm$ 1,24	23,2 $\pm$ 1,08
	Losartana	2,5 mg/kg	48,9 $\pm$ 1,58
		5 mg/kg	50,2 $\pm$ 1,21
		10 mg/kg	48,8 $\pm$ 1,29

n= 5-6 animais por grupo

Para os intervalos QT e QTc do ECG (figura 6, valores detalhados na tabela 2, em anexo), os animais SHR tratados com veículo e sedentários (controle) apresentaram valores de 70,5  $\pm$  1,61 ms e 127,3  $\pm$  3,90 ms, respectivamente, sendo então considerados como valores padrão para SHR sem intervenção. O exercício físico nos animais tratados com veículo não reduziu os intervalos QT e QTc. O tratamento com losartana reduziu o intervalo QT nos grupos treinados em 7,8% e 8,9%, para as doses de 5 e 10 mg/kg, respectivamente, comparado ao tratamento com veículo. A associação com exercício físico não promoveu melhor resposta para tais parâmetros, sendo observadas redução do intervalo QT de 9,7% para dose de 5 mg/kg e de 8,2% para a dose de 10 mg/kg, comparado ao tratamento com veículo em ratos sedentários (figura 6a). Em relação ao intervalo QTc, em ratos sedentários, não foram observadas reduções significativas comparadas ao tratamento com veículo, sendo o resultado similar para a associação com exercício físico ( figura 6b).



**Figura 6:** Valores absolutos (média  $\pm$  e.p.m.) dos intervalos QT (6a) e QTc (6b) de SHR anestesiados, sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses. \* Diferença significativa comparado aos grupos tratados com veículo.  $P < 0,05$ , *One-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*.

**Tabela 2:** Valores absolutos (média  $\pm$  e.p.m.) dos intervalos QT e QTc de SHR treinados e sedentários tratados com veículo ou losartana em 3 doses.

Grupos		QT (ms)	QTc (ms)
Sedentários	Veículo	70,5 $\pm$ 1,61	127,3 $\pm$ 3,90
	2,5 mg/kg	66,7 $\pm$ 2,33	121,8 $\pm$ 5,21
	Losartana 5 mg/kg	63,7 $\pm$ 1,100*	117,6 $\pm$ 3,07
	10 mg/kg	64,7 $\pm$ 0,74*	115,4 $\pm$ 4,46
Treinados	Veículo	69,2 $\pm$ 1,64	116,5 $\pm$ 3,54
	2,5 mg/kg	65,5 $\pm$ 1,21	115,8 $\pm$ 1,54
	Losartana 5 mg/kg	63,8 $\pm$ 1,32*	118,2 $\pm$ 3,42
	10 mg/kg	63,0 $\pm$ 0,74*	112,9 $\pm$ 1,73

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

Na tabela 3 estão apresentados os resultados referentes à massa corporal final, massa do coração, massa do VE (MVE), massa relativa do VE em relação ao peso corporal, dos SHR treinados ou sedentários. Não foram observadas diferenças na massa corporal final ao fim do protocolo de treinamento. Em relação ao peso úmido dos corações, cujo aumento pode ser usado como indicador de hipertrofia cardíaca e hipertrofia ventricular, não foram observadas alterações significativas entre os grupos estudados, indicando ausência de benefícios do exercício físico e do tratamento com losartana, associados ou não, sobre o desenvolvimento da HVE.

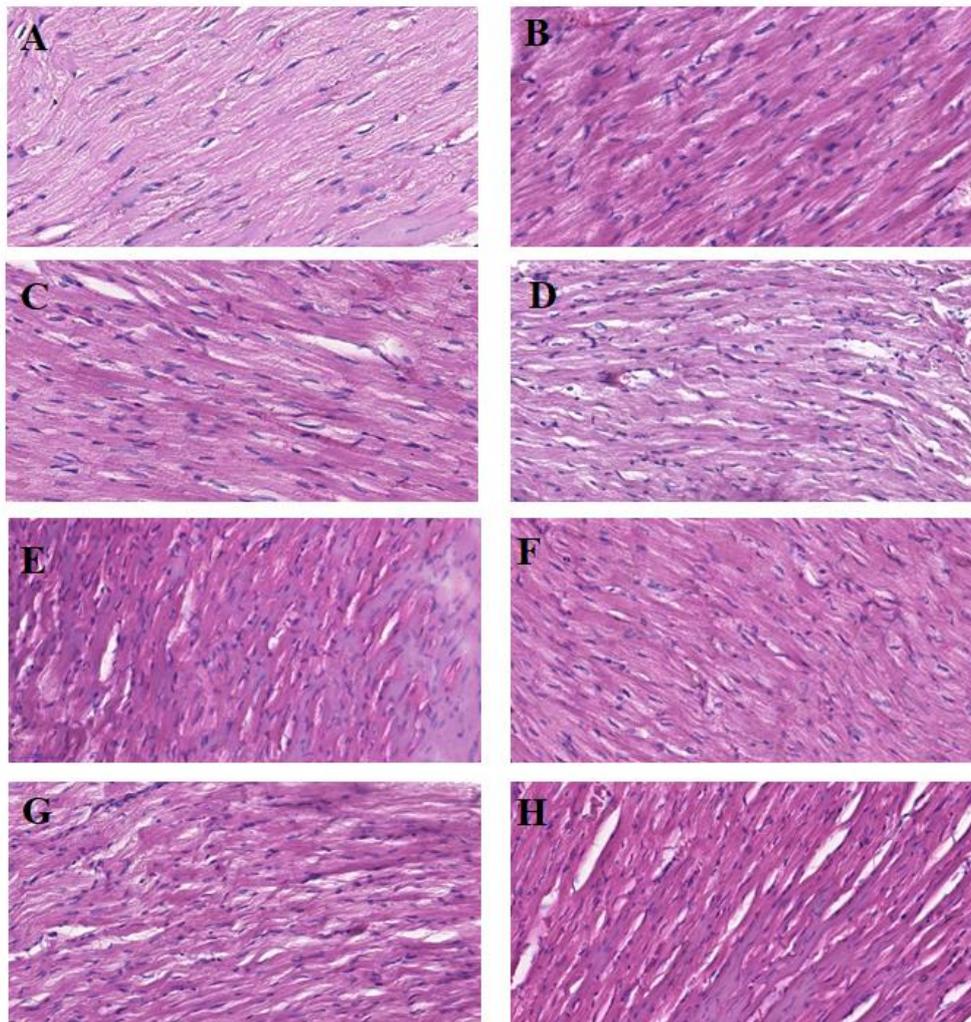
Utilizando a coloração HE (figura 7), foi realizada a avaliação do infiltrado inflamatório pela contagem de núcleos. O número de núcleos representa o número de cardiomiócitos e, principalmente, o número de fibroblastos. Também foi realizada a determinação da hipertrofia concêntrica, pela mensuração do comprimento do cardiomiócito. A presença de colágeno foi avaliada na coloração Tricrômico de Masson (figura 8).

Os animais sedentários tratados com veículo apresentaram  $120,5 \pm 11,32$  núcleos/campo e  $13,2 \pm 0,14$   $\mu\text{m}$  de comprimento dos cardiomiócitos. O exercício isoladamente não reduziu o infiltrado inflamatório do VE ( $114,6 \pm 4,55$  núcleos/campo) e não alterou significativamente o comprimento dos cardiomiócitos ( $13,9 \pm 0,72$   $\mu\text{m}$ ). O tratamento com losartana nas doses de 2,5 e 5 mg/kg não alterou a contagem de núcleos e o comprimento de cardiomiócitos, tanto com o tratamento farmacológico isoladamente quanto na associação da losartana com o exercício físico (figura 9). Assim como nas doses menores, o tratamento com a dose de 10 mg/kg não alterou a contagem de núcleos, indicativa de inflamação, porém reduziu o comprimento dos cardiomiócitos em 8,0% e 14,2%, para o grupo sedentário e treinado respectivamente. Quanto a área de fibrose, não foram observadas diferenças do depósito de colágeno entre os grupos estudados.

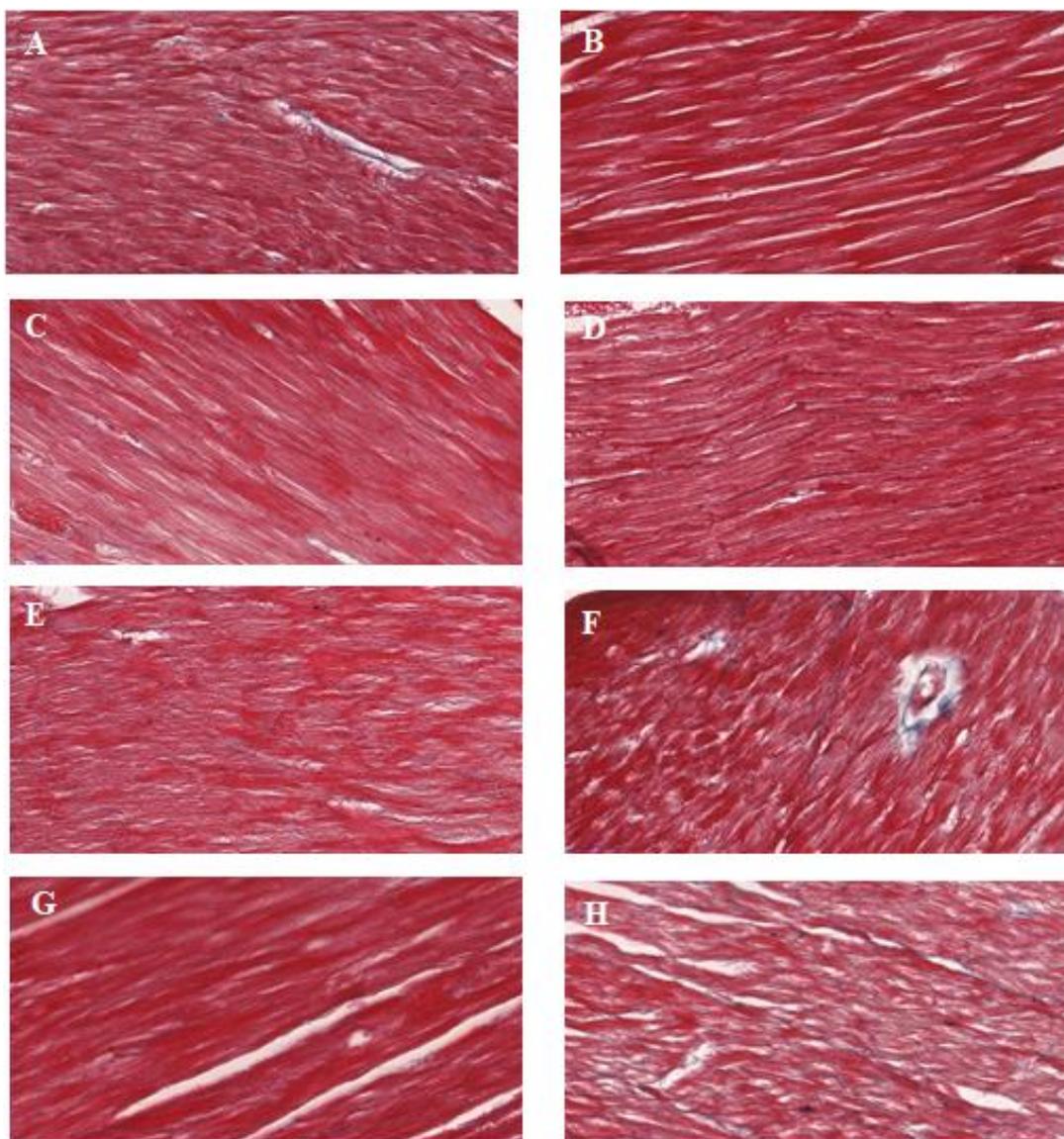
Tabela 3: Valores absolutos (média  $\pm$  e.p.m.) de massa corporal, massa do coração, massa do ventrículo esquerdo e massas relativas nos animais sedentários e treinados tratados com losartana em 3 doses.

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

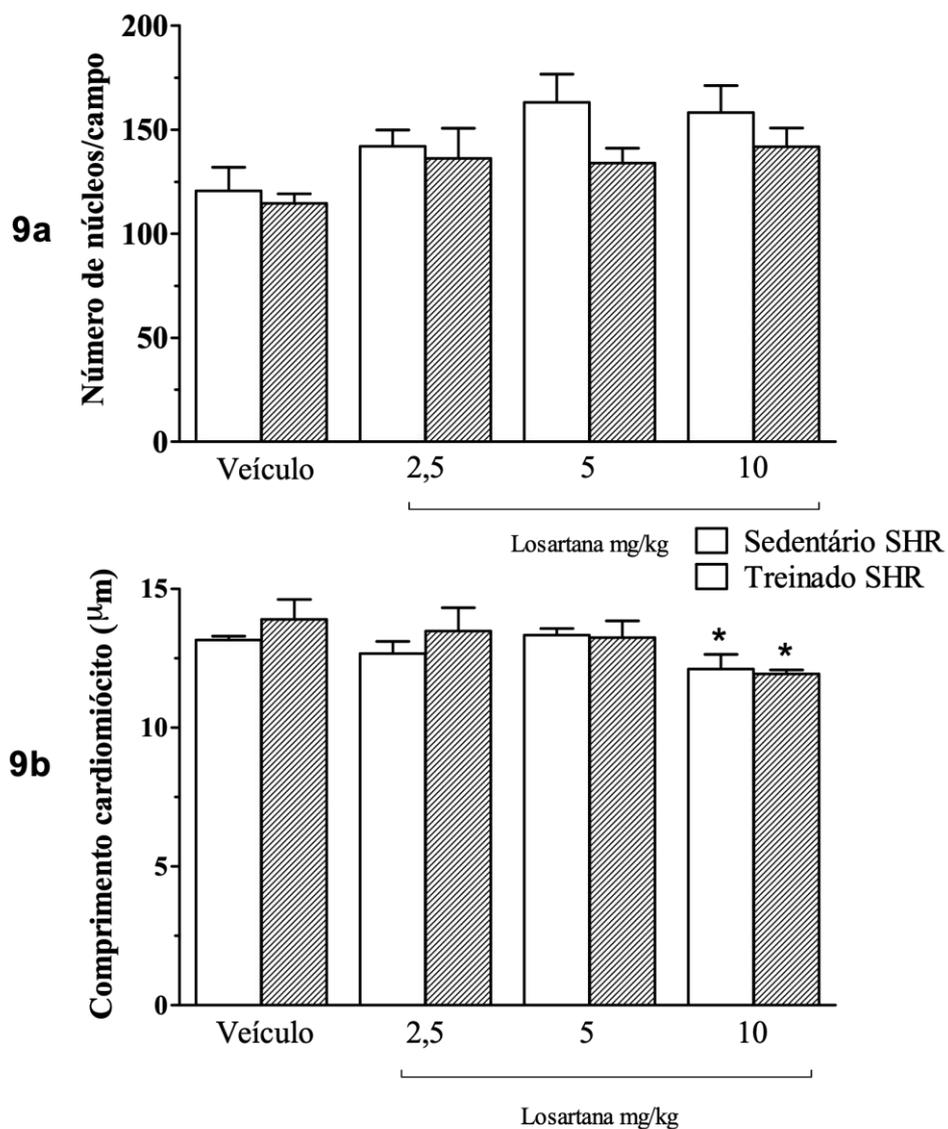
n= 6 animais de cada grupo. MCF, Massa Corporal Final. MC, Massa do Coração. MVE, Massa do Ventrículo Esquerdo.



**Figura 7:** Aspecto histológico do ventrículo esquerdo de corações de animais SHR representativos dos grupos sedentários e treinados, respectivamente, tratados com veículo (A e B); losartana 2,5 mg/kg (C e D); losartana 5 mg/kg (E e F); losartana 10 mg/kg (G e H). Coloração: HE, aumento 40X, microscopia óptica.



**Figura 8:** Aspecto histológico do ventrículo esquerdo de corações de animais SHR representativos dos grupos sedentários e treinados, respectivamente, tratados com veículo (A e B); losartana 2,5 mg/kg (C e D); losartana 5 mg/kg (E e F); losartana 10 mg/kg (G e H). Coloração: Tricrômio de Masson, aumento 40X, microscopia óptica.



**Figura 9:** Valores absolutos (media  $\pm$  e.p.m) do número de núcleos de células do ventrículo esquerdo (9a) e do comprimento dos cardiomiócitos (9b) de SHR sedentários ou treinados, tratados com losartana em 3 doses.  $P < 0,05$ , *One-way* ANOVA seguido de teste de *Tukey*. \*comparado ao grupo tratado com veículo

## 6- DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência do exercício físico regular de intensidade moderada associado ao uso do fármaco anti-hipertensivo losartana, administrado em três doses crescentes por via oral em SHR adultos ( 2,5, 5 e 10mg/kg), sobre os parâmetros do ECG e sobre as alterações histológicas do VE. O estudo de Simão *et al.* (2008), com 40 indivíduos, na qual 20 deles realizaram treinamento aeróbio, de força e flexibilidade durante 4 meses, concluindo que para aqueles que utilizavam medicamentos de uso crônico, ocorreu potencialização do efeito hipotensor em 9% na PAS e 2,2% na PAD. Sendo assim, o exercício físico pode trazer benefícios consideráveis para o paciente hipertenso e ganho no tratamento anti-hipertensivo.

A escolha do fármaco losartana, antagonista do receptor AT1, foi baseada na importância da modulação do SRAA na regressão da HVE. A redução da massa ventricular esquerda com fármacos anti-hipertensivos é associada à melhora dos desfechos clínicos e, este benefício é independente do controle da PA (DEVEREUX *et al.*, 2004). Isto aponta outros fatores, além dos hemodinâmicos, para o desenvolvimento da HVE e que podem ser contrapostos por fármacos anti-hipertensivos.

A Ang II é um dos estímulos para a hipertrofia celular e aumento na síntese e deposição de colágeno pelos fibroblastos cardíacos, levando ao remodelamento cardíaco (FORBES *et al.*, 2013). Paradis *et al.* (2000) utilizaram camundongos transgênicos que super-expressam o receptor AT1 em cardiomiócitos e observaram que a Ang II é um dos principais determinantes da homeostase da PA e do volume, principalmente devido à sua ação vascular através do receptor AT1. Uma vez que a sobrecarga de pressão é fator determinante para o desenvolvimento da HVE, foi demonstrado o papel da Ang II no desenvolvimento da hipertrofia e insuficiência cardíaca.

O rato SHR é o modelo que mais se aproxima da HA essencial humana, pois apresenta características similares como aumento da resistência periférica total e do débito cardíaco normal, com volemia normal ou levemente reduzida e da progressiva HVE (PINTO *et al.* , 1998; CESARETTI *et al.*, 2006). Em seis semanas de vida, os SHR apresentam aumento da espessura da parede do ventrículo e com oito semanas apresentam disfunção diastólica (KOKUBO *et al.*, 2005).

Os ratos SHR adultos apresentaram PAS mensurada por pletismografia maior que 180 mmHg, confirmando a presença da HA, uma vez que a PAS de ratos Wistar normotensos é em torno de 115 mmHg (KRISTEK, *et al.*, 2017), sendo então semelhante à HA em humanos

(CESARETTI *et al.*, 2006) para o qual a PAS acima de 140 mmHg é considerada HA (MALACHIAS, 2016).

O protocolo de exercício físico utilizado foi adaptado de Carneiro-Júnior *et al.* (2010), que observaram que SHR treinados por 8 semanas apresentavam aumento do comprimento dos cardiomiócitos. Em estudo complementar, Carneiro-Júnior *et al.* (2013) observaram que SHR apresentavam transiente de cálcio mais lento, menor contratilidade celular e maior expressão de fator natriurético atrial,  $\alpha$ -actina esquelética e da razão  $\alpha/\beta$ -MHCa, comparados aos animais normotensos, e o treinamento apresentou benefícios nas propriedades mecânicas e moleculares dos miócitos do VE.

A dose de 10 mg/kg de losartana escolhida foi baseado nos estudos de Azevedo *et al.* (2003) que observaram a redução da PA, melhoria da sensibilidade barorreflexa arterial para bradicardia e taquicardia e ainda reduziu a relação peso VE/peso corporal nos SHR. O presente trabalho teve o objetivo de verificar se o exercício físico permitiria a redução das doses de losartana para 5 ou 2,5mg/kg, quando associado ao exercício físico, trazendo benefícios adicionais como a redução dos aumentos dos intervalos QT e QTc do ECG característicos de SHR, e da HVE.

Alterações do ECG relativas ao eixo e duração do complexo QRS, amplitude da onda R e S, são indicativas da presença hipertrofia cardíaca (COLOSSIMO, *et al.* (2011). No presente trabalho ao final das oito semanas do protocolo experimental, foi realizado o ECG de todos os animais SHR, sedentários e treinados. Não foram observadas alterações dos intervalos PR e QRS independente do tratamento ou associação com exercício físico. Leão (2009), descreveu que ratos Wistar apresentaram intervalo PR por volta de 50,57 ms e intervalo QRS de aproximadamente 18,80 ms, valores perto ou menores que os encontrados no presente trabalho, sendo (PR  $49,1 \pm 0,70$  ms e QRS  $24,1 \pm 0,65$  ms).

Um dos achados observados no ECG de indivíduos hipertensos com HVE é o prolongamento do intervalo QT (HAUGAA *et al.*, 2014). Assim como em humanos, SHR apresentam alterações dos intervalos QT e QTc no ECG (KLIMAS *et al.*, 2015). O prolongamento do intervalo QT do ECG é um marcador não específico de cardiotoxicidade de fármacos e drogas e de patologias cardíacas associadas ao risco aumentado de doença cardíaca súbita e morte (CRUMB *et al.* 1999; BEINART *et al.* 2014).

O exercício isoladamente não foi capaz de reduzir os intervalos QT e QTc do ECG dos animais SHR. Fato semelhante foi observado por Nakos *et al.* (2018) em ratos Wistar, controles ou com diabetes induzida por estreptozotocina, submetidos ao treinamento em esteira motorizada por oito semanas não apresentaram redução de QT e QTc. Em SHR, Locatelli *et*

*al.*(2017) observaram que o exercício de natação por seis semanas foi capaz de reduzir o intervalo QTc em comparação aos animais sedentários.

O tratamento com losartana 5 e 10 mg/kg por 8 semanas reduziu o intervalo QT no grupo sedentário comparado ao tratamento com veículo. Porém a associação com exercício físico não promoveu melhor resposta, indicando que nossa hipótese inicial de redução da dose em associação com o exercício físico não foi confirmada, ou seja, a dose de losartana a ser utilizada no indivíduo em exercício físico regular deve ser a mesma do indivíduo sedentário. Em indivíduos hipertensos, Galetta *et al.* (2010) observaram que o tratamento com telmisartana 80 mg por oito semanas reduziu a dispersão do intervalo QT em homens e mulheres que apresentavam, além da HA, a HVE. Assim, a dose de 5 é tão eficaz como a de 10mg/kg, demonstrando assim que é possível ter o benefício da redução do intervalo QT com dosagem menor do fármaco losartana, independente do exercício físico.

Uma das principais consequências da HA é a hipertrofia cardíaca, podendo ser do VE ou direito. A hipertrofia cardíaca é caracterizada por alterações na estrutura e função ventricular em resposta à sobrecarga hemodinâmica (GARCIA *et al.*, 2008). Barros (2011), utilizando ratas SHR em diferentes idades, 3, 6 e 12 meses, sem nenhum tratamento, demonstraram aumento da área de cardiomiócitos em animais de 6 e 12 meses caracterizando a HVE, além de evidências de inflamação nos animais de 12 meses, evidenciado pela infiltração linfocítica no miocárdio.

Neste trabalho, utilizando SHR machos com idade inicial de 4 meses e final de 6 meses, o exercício isoladamente não alterou o número de núcleos, parâmetro indicativo de presença de infiltrado inflamatório, nem o comprimento dos cardiomiócitos, indicador de hipertrofia, o que sugere que estas alterações em animais SHR não tratados surgem mais tardiamente, e por isso não foi possível observar diferenças.

O exercício, o tratamento farmacológico e a associação de ambos não alteraram o comprimento dos cardiomiócitos quando comparado aos animais SHR sedentários tratados com veículo, exceto para a dose de 10 mg/kg de losartana indicando que para este benefício seria necessário o tratamento com doses maiores.

Maia *et.al* (2015), observaram em ratos Fisher com hipertensão renovascular o aumento do número de células inflamatórias no VE e que o exercício de natação por 2, 4, 6, 8 e 10 semanas, não reduziu o número de células inflamatórias. Observaram também aumento do comprimento dos cardiomiócitos e que a natação também promoveu aumento do diâmetro do cardiomiócito. Evangelista *et al.* (2003) também observaram aumento da hipertrofia cardíaca em camundongos C57/BL6 submetidos a natação.

No presente trabalho foram utilizados ratos adultos, que segundo estudo de Barros (2011), Fazan *et al.* (2001) e Zamo *et al.*, (2010) apresentam HVE já instalada. Zamo *et al.* (2010) comparou o exercício físico praticado em ratos SHR jovens e adultos, demonstrando que o exercício físico impediu o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca em ratos jovens quando comparado aos adultos e em ambos os casos, houve redução da pressão cardíaca, concluindo que manejo de hipertensos deve ser iniciada antes que a pressão atinja seu nível mais estável e antes que o dano no órgão final seja estabelecido. Assim o tratamento farmacológico promove melhor resultado sobre a HVE quando iniciado em jovens. Assim como o tratamento farmacológico, Marques *et al.* (2006), observaram que o treinamento físico em esteira preveniu a HVE quando iniciado em ratos SHR com 3 meses de idade, com protocolo de exercício de 13 semanas.

No presente trabalho, o treinamento físico não foi capaz de promover regressão da HVE. Fernandes (2015), demonstrou que o treinamento físico de natação e corrida são eficientes em reduzir à PA e melhorar o barorreflexo de SHR. No presente estudo optou-se pelo uso do protocolo do treinamento físico de corrida, por se assemelhar ao exercício de caminhada praticada por humanos e por ser o exercício mais comumente realizado por pessoas no Brasil, sendo que 36,2% da população com mais de 18 anos caminha pelo menos 150 minutos por semana em seu tempo livre e por se tratar de um exercício livre e sem custos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Os resultados encontrados no presente trabalho evidenciam que o tratamento com losartana mostrou ser benéfico na HVE associado a HA, uma vez que promoveu redução do intervalo QT e redução do comprimento dos cardiomiócitos em animais treinados e sedentários. Porém a associação do exercício físico ao uso do anti-hipertensivo não demonstrou efeito adicional.

É importante ressaltar que até o momento poucos estudos sobre a associação do tratamento medicamentoso e não-medicamentosos foram realizados, e o presente estudo forneceu informações relevantes sobre a prática de exercícios físicos como fator de melhoria da eficácia do tratamento com losartana, porém não foi possível indicar a possibilidade da redução da dose. Novos estudos precisam ser realizados para entender os mecanismos dos benefícios da associação.

## **7- CONCLUSÃO**

O presente trabalho teve o objetivo de avaliar a influência do exercício físico regular associado a três doses de losartana sobre redução da HVE de SHR, a fim de verificar se é possível a redução da dose quando o tratamento não-farmacológico é associado. O tratamento com losartana reduziu o intervalo QT do ECG nas doses de 5 e 10 mg/kg e redução do comprimento dos cardiomiócitos na dose de 10 mg/kg, em animais SHR sedentários e treinados. Porém a associação com o exercício físico não promoveu efeito adicional ao tratamento farmacológico. Portanto, a dose de 5 e 10mg/kg apresentaram efeitos similares nos parâmetros analisados, porém a utilização de uma menor dose não está relacionada a associação da prática de exercício físico com a utilização da losartana.

## 8- REFERÊNCIAS

- AL-MAJED, A. R. A.; ASSIRI, E.; KHALIL, N. Y.; ABDEL-AZIZ, H. A. H. **Losartan: Comprehensive Profile**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. v. 40.
- AZEVEDO, L. F. F.; BRUM P.C.; MATTOS K.C. et al. Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 11, p. 1595–603, 2003.
- AVANZA JR, A. C., EL AOUAR, L. M., MILL, J. G. Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 2, p. 111–117, 2000.
- BARROS B.F. Alterações cardiovasculares de fêmeas de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) relacionado com a idade. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.
- BATISTA C.C.F. Tratamento do remodelamento cardíaco associado ao diabetes *mellitus* tipo II com fármacos que atuam sobre o Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2015.
- BAZETT, H. C. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 2, n. 2, p. 177–194, 1997.
- BEINART, R.; ZHANG Y.; LIMA J.AC. et al. The QT Interval is Associated with Incident Cardiovascular Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 18, n. 64, p. 2111–2119, 2014.
- BERNARDO, B.C.; WEEKS, K.; PRETORIUS, L.; MCMULLEN, J. R.. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 1, p. 191-227, 2010
- BING, O. H. L.; BROOKS W.W.; ROBINSON K.G. et al. The Spontaneously Hypertensive Rat as a Model of the Transition from Compensated Left Ventricular Hypertrophy to Failure. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 27, p. 383–396, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**. v. 1, 2018.
- CAMELLITI, P.; BORG, T. K.; KOHL, P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. **Cardiovascular Research**, v. 65, n. 1, p. 40–51, 2005.
- CARNEIRO-JÚNIOR, M. A.; PELÚZIO M.C.G.; SILVA C.H.O. C.H.O. et al. Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 11, p. 1042–1046, 2010.

CESARETTI, M. L. R.; JUNIOR, O. K. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 190-197, 2006.

COLOSSIMO A.P.; COSTA F.A.; RIERA A.R.P. et al. Sensibilidade do Eletrocardiograma na Hipertrofia Ventricular de Acordo com Gênero e Massa Cardíaca. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2011.

CORRÊA, T. D.; NAMURA, J. J.; DA SILVA, C. A. P.; CASTRO, M. G.; MENEGHINI, A.; FERREIRA, C.. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arquivos Médicos ABC**, v. 31, n. 2, p. 91–101, 2006.

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

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

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

CUSPIDI, C.; SALA, C.; NEGRI, F.; MANCIA, G.; MORGANTI, A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. **Journal of Human Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 343–349, 2012.

DANTAS R.C., RONCALLI A.G., DANTAS D.C. Internações por hipertensão arterial essencial em adultos no Brasil [Internet]. In: Anais do 18º Congresso Brasileiro dos Conselhos de Enfermagem (CBCENF); 2015. João Pessoa (PB); 15 a 18 de setembro. Disponível em: <<http://apps.cofen.gov.br/cbcenf/sistemainscricoes/anais.php?evt=13&sec=102&niv=6.1>> Acesso em 15 de maio de 2020.

DEVEREUX, E.R. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. **JAMA**, November 17, 2004—Vol 292, No. 19

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

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

ENYINNIA, D.; HENRY, E.; OKOIRE, N.; VADEN, D.; KEATON, A.. The effects of captopril treatment and exercise on blood pressure, endothelium function and gene expression of the Renin Angiotensin System in the spontaneously hypertensive rat. **The FASEB Journal**. v. 30, n. 1, s. 1206.4, 2016.

EVANGELISTA, F. S., BRUM, P. C., KRIEGER, J. E. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 12, p. 1751–1759, 2003.

FAN, D.; TAKAWALE, A.; LEE, J.; KASSIRI, Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. **Fibrogenesis and Tissue Repair**, v. 5, n. 1, p. 1, 2012.

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

FERNANDES E.M.R. Efeito da modalidade do treinamento aeróbico sobre a interação entre o reflexo cardiopulmonar e a resposta barorreflexa em ratos espontaneamente hipertensos. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2015.

FERREIRA R.A.P. O comportamento da frequência cardíaca em atividades aquáticas. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p.137-88, Jan 2013. ISSN 1522-1210

FRANCHINI, K. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 125-42, 2001

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

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

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

GARCIA, J. A. D., INCERPI, E. K. Fatores e Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia Ventricular Esquerda e o Papel Anti-Hipertrófico do Óxido Nítrico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 90, n. 6, p. 443–450, 2008.

GERDTS, E., BJÖRNSTAD, H., DEVEREUX, R. B., LUND-JHANSEN, P., DAVIDSEN, E. S., OMVIK, P. Exercise performance during losartan- or atenolol-based treatment in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (a LIFE substudy). **Blood Pressure**, v. 15, n. 4, p. 220–226, 2006.

GIESTAS, A.; PALMA, I; RAMOS, M. Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona e sua Modulação Farmacológica. **Acta Médica Portuguesa** , v. 23, p. 677-688, 2010.

GUIMÃRAES, G. V. et al. Hypotensive Effect of Heated Water-Based Exercise Persists After

12-Week Cessation of Training in Patients With Resistant Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 12, p. 1641–1647, 2018.

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

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

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

HERNÁN GÓMEZ LLAMBÍ, H. *et al.* Left ventricular hypertrophy does not prevent heart failure in experimental hypertension. **International Journal of Cardiology**, v. 238, p. 57–65, 2017.

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

HUNT, S. A.; ABRAHAM W.T.; CHIN M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, v. 119, n. 14, p. e391–e479, 2009.

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

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

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

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

KANNEL, W. B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Medicine*, v. 26, n. 75, p. 4–11, 1983.

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

KLINGBEIL, A. U.; SCHNEIDER M.; MARTUS P.; MESSERLI F.H.; SCHMIEDER R.E.; A meta analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. **The American Journal of Medicine**, v. 15, n. 1, p. 41-6, 2003.

KOBORI, H.; MORI H.; MASAKI T.; NISHIYAMA A. Angiotensin II Blockade and Renal Protection. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 17, p. 3033–3042, 2013.

KOKUBO, M. UEMURA A.; MATSUBARA T.; MUROHARA T. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. **Hypertension Research**, v. 28, n. 7, p. 601–609, 2005.

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

KUNISEK, J.; ZAPUTOVIC L.; CUBRANIC Z.; KUNISEK L.; BUTORAC M.Z.; LUKINESKINJA K.; KARLAVARIS R. Influence of the left ventricular types on Qt intervals in hypertensive patients. **Anadolu Kardiyoloji Dergisi**, v. 15, n. 1, p. 33–39, 2015.

LEÃO K.L. Avaliação da atividade cardioprotetora da ipriflavona veiculada em um sistema autoemulsionável em modelo de isquemia do miocárdio em ratos fêmeas. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

LEONG, X. F., NG, C. Y., JAARIN, K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–11, 2015.

LEITE A.L.J.; COSTA G.P.; LOPES L.R.; MOTA L.W.R.; VIERIA P.M.A.; TALVAN A. The immunomodulatory effects of the Enalapril in combination with Benzimidazole during acute and chronic phases of the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. **Acta Tropica** 174, 136-145, 2017.

LOCATELLI, J.; PAIVA N.C.N.; CARVALHO S.H.R.; LABORATO V.N.; GOMES L.H.L.S.; CASTRO Q.J.T., et al. training attenuates the adverse remodeling of LV structural and mechanical properties in the early compensated phase of hypertension. **Life Sciences**, v. 187, n. July, p. 42–49, 2017.

LOPEZ-SENDÓN J, MONTORO N. The changing landscape of heart failure outcomes. *Medicographia*. 2015;37(2):125-34.

MA, T. K.W.; KAM K.K.H.; YAN B.P.; LAM Y.Y. Renin-angiotensin-aldosterone system

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

MAGNANI JW, GORODESKI EZ, JOHNSON VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*. 2011; 8:93-100.

MAIA, R. C. A.; SOUSA L.E.; SANTOS R.A.S.; SILVA M.E.; LIMA W.G.; CAMPAGNOLE-SANTOS M.J.; ALZAMORA A.C. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 11, p. 1010–1022, 2015.

MAIDA, K. D; GASTALDO A.C.; FACIOLI T.P.; ARAÚJO J.E.; SOUZA H..C.D. Physical training associated with Enalapril but not to Losartan, results in better cardiovascular autonomic effects. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 203, p. 33–40, 2016.

MAILLET, M.; VAN BERLO, J. H.; MOLKENTIN, J. D. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 1, p. 38-48, 2013.

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

MARQUES C.M.M.; NASCIMENTO F.A.M.; MANDARIM-DEO LACERDA C.A.; AGUILA M.B. Exercise training attenuates cardiovascular adverse remodeling in adult ovariectomized spontaneously hypertensive rats. **The Journal of the North American Menopause Society**. Vol. 13 – Issue 1 – p. 87-95, 2006.

MARTINS-MENESES, D. T.; ANTUNES H.K.M.; OLIVEIRA N.R.C; MEDEIROS A. Mat Pilates training reduced clinical and ambulatory blood pressure in hypertensive women using antihypertensive medications. **International Journal of Cardiology**, v. 179, p. 262–268, 2015.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica – Hipertensão arterial sistêmica, 2014. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hipertensao\\_arterial\\_sistemica\\_cab37.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hipertensao_arterial_sistemica_cab37.pdf)> Acesso em: 20 de outubro, 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília, 2019.

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

NAKAMURA, M.; SADOSHIMA, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 7, p. 387-407, 2018.

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

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

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Dia Mundial da Hipertensao 2016. Disponível em: <[OLIVEIRA, K. \*et al.\* Exercício aeróbio no tratamento da hipertensão arterial e qualidade de vida de pacientes hipertensos do Programa de Saúde da Família de Ipatinga. \*\*Revista Brasileira de Hipertensão\*\*, v. 17, n. 2, p. 78–86, 2010.

PARADIS, P. et al. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. \*\*Proc Natl Acad Sci U S A\*\*, v. 97, n. 2, p. 931-6, Jan 182000. ISSN 0027-8424

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

PESCATELLO, L. S. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. \*\*Medicine and science in sports and exercise\*\*, v. 36, n. 3, p. 533–553, 2004.](https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=330:dia-mundial-da-hipertensao-2016&Itemid=183&lang=pt#:~:text=Globalmente%2C%20estima%2Dse%20que%2018,5%20pessoas%20tem%20pr%C3%A9%2Dhipertens%C3%A3o.> Acesso em 04/10/2020.</p><p>OIGMAN, W.; FRITSCH, M. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. <b>HiperAtivo</b>, v. 5, n. 2, p. 84–90, 1998.</p><p>OIKARINEN, L.; NIEMINEM M.S.; VIITASALO M. et al. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. <b>Journal of Hypertension</b>, v. 19, n. 10, p. 1883–1891, 2001.</p><p>MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão (pressão alta): o que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Disponível em: < <a href=)

PIMENTA, E. Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 15, n. 2, p. 66-70, 2008.

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

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

ROLIM LMC, AMARAL SL, MONTEIRO HL. Hipertensão e exercício: custos do tratamento ambulatorial, antes e após a adoção da prática regular e orientada de condicionamento físico. **Hipertensão**. 2007;10(2):54-61

RONDON, M. U. P. B.; BRUM, P. C. Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 10, n. 2, p. 134–139, 2003.

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

RUIVO, J. A.; ALCANTARA.P. Hypertension and exercise. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 2, p. 151-158, 2012.

SANTOS et. al, Atividade física e uso de medicamentos. **Diagn Tratamento**.;23(4):152-9,2018.

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

SAMAK, M. *et al.* Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis. **Medical Science Monitor Basic Research**, v. 22, p. 75-79, 2016.

SHIMIZU, I.; MINAMINO, T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology** , v. 97: p. 245-62, 2016.

SIMÃO R, MANOCHIO J, SERRA R, MELO A. Redução da pressão arterial em hipertensos tratados com medicamentos antihipertensivos após um Programa de Treinamento Físico. **SOCERJ**. 2008;21(1):35-41.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: < Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigitel > Acesso em: 10/04/2020

SOARES, E. R.; LIMA W.G. MACHADO R.P. et al. Cardiac and renal effects induced by different exercise workloads in renovascular hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 6, p. 573–582, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**,111(3):436-539,2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, Arquivo Brasileiro de Cardiologia, vol.89 n°3, São Paulo,2007.

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

THALGAHAGODA, S.; SHENOY, M. Physiology and treatment of hypertension. **Paediatrics and child health**, v. 23, n. 2, p. 53-58, 2012.

THAM, Y. K.; BERNARDO B.C.; OOI J.Y.Y.; WEEKS K.; MCMULLEN J.R. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. **Archives of Toxicology**, v. 89, n. 9, p. 1401–1438, 2015.

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

TRINKLEY, K. E.; PAGE R.L.; LIEN H.; YAMANOUYE K.; TISDALE J.E. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: Essentials for clinicians. **Current Medical Research and Opinion**, v. 29, n. 12, p. 1719–1726, 2013.

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

TURNER, M. J.; SPINA R.J.; KOHRT W.M.; EHSANI A.A. Effect os endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. **Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCE**, v. 55, n. 4, p. M245-51, 2000.

VARAGIC J.,FROHLICH E. D. Local Cardiac Renin–Angiotensin System: Hypertension and Cardiac Failure. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology (2002)**.

WEHRENS, X. H. T., KIRCHHOFF, S., DOEVENDANS, P. A. Mouse electrocardiography: An interval of thirty years. **Cardiovascular Research**, v. 45, n. 1, p. 231–237, 2000.

World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. Genebra: **World Health Organization**; 2011 [ publicado na Revista Brasileira de Cardiologia, 2018 ]. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. < Disponível em: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/) > Acessado: 4 de outubro de 2020.

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

ZAMO, F. S.; LACCHINE S.; MOSTARDA C. et al. Hemodynamic morphometric and autonomic patterns in hypertensive rats - Renin-Angiotensin system modulation. **Clinics**, v. 65, p. 85-92, 2010.

## 9- ANEXOS

### 1) Resumo do 49º Brazilian Congresso f Pharmacology and Experimental Therapeutics

06.031 Influence of physical exercise on SHR rats treated with losartan. Watai P1, Castro QJT1,2, Silva SSC1, Becker LK1,3, Nogueira HN1, Guimarães AG1,4 1UFOP – Acadêmico, 2UFMG, 3CEDUFOP, 4CIPharma Introduction: The primary aim to treat hypertension is to reduce morbidity and cardiovascular mortality. The treatment can follow two strands according to diagnosis: non-pharmacological treatment alone or associated with drug(s) treatment. The effectiveness of pharmacological treatment of HA seems to be better when nonpharmacological treatment is present (RONDON and BRUM, 2003), although there are few evidence that can support dose reduction. In this context, we conducted an experimental study to evaluate the effectiveness of regular physical exercise on response to three doses of captopril in spontaneously rats (SHR). In this context, this study aimed to evaluate the effectiveness of regular physical exercise in response to antihypertensive losartan, a selective antagonist of AT1 receptors. Methods: All the procedures were approved by CEUA/UFOP (2015/05). Male spontaneously hypertensive rats (SHR) rats received losartan (treated groups: 2.5, 5 and 10 mg/kg) or vehicle (non-treated animals control group) by oral route, and they were divided into sedentary and trained groups. Trained groups were submitted to exercise on a treadmill during 60 min to 18 m/min, five days a week for eight weeks. At the end of eight weeks, after the last day of training, it was recorded the systolic (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP) and heart rate (HR). Results: The exercise alone was not able to reduce AP (SAP = 146.3 ±6.782 N = 6 x 133.8 ± 9.600 N = 5 for sedentary and trained, respectively). It was observed reduction of SAP in sedentary and trained SHR after 10 mg/kg of losartan (SAP = 116.7 ±5.314 N = 5 and 108.2 ± 1.516 N = 6, respectively) compared to control groups. Although the AP reduction was not different between treated groups, percentage variations were 20 % and 19 %, respectively for SAP and DAP of 10 mg/kg. For HR no differences were observed between the groups studied. Conclusion: Regular exercise during treatment of hypertension with losartan was able to contribute slightly to AP reduction after losartan treatment. Acknowledgments: FAPEMIG CNPq; UFOP; CAPES

#### Disponível em:

[http://www.sbft.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Session\\_06\\_Cardiovascular\\_and\\_Renal-Pharmacology.pdf](http://www.sbft.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Session_06_Cardiovascular_and_Renal-Pharmacology.pdf)

## **2) Resumo apresentado no Encontro de Saberes 2017**

Efeito anti-hipertensivo da losartana em ratos SHR submetidos ao exercício físico

WATAI P.Y.a, CASTRO Q.J.T. a, BECKER, L. K. b, NOGUEIRA H.N.c, GRABE-GUIMARÃES A.a

aCiPharma, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG; bCEDUFOP, UFOP; cDEE, EE, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Introdução:** O objetivo do tratamento da hipertensão arterial (HA) é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular. O tratamento deve ser não farmacológico isolado ou associado ao medicamentoso. Associado ao tratamento farmacológico, o exercício físico parece reduzir as doses farmacológicas necessárias para o controle da pressão arterial (RONDON e BRUM, 2003). O objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia do exercício físico regular em resposta a três doses de losartana, um antagonista seletivo dos receptores AT1 em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). **Metodologia:** Todos os procedimentos foram aprovados pela CEUA/UFOP (2015/05). Os ratos SHR (n=5 ou 6/grupo) receberam losartana nas doses 2,5, 5 ou 10 mg/kg ou veículo (controle) por via oral e foram divididos nos grupos sedentários e treinados. Os animais treinados foram submetidos ao exercício em esteira durante 60 min a 18 m/min, cinco dias por semana, durante oito semanas. No final de oito semanas, após o último dia de treinamento, foi registrada a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e o ECG para obter a frequência cardíaca (FC). **Resultados:** Os animais treinados que receberam veículo apresentaram PA semelhante aos sedentários (PAS =  $146 \pm 6,8$  X  $134 \pm 9,6$  mmHg, respectivamente). Foi observado redução significativa da PAS em SHR sedentários e treinados após o tratamento com 10 mg/kg de losartana ( $117 \pm 5,3$  e  $108 \pm 1,5$  mmHg, respectivamente) em comparação ao tratamento com veículo. Embora a redução da PA não tenha sido diferente entre os grupos, as variações percentuais foram de 20% e 19%, respectivamente para PAS e PAD após 10 mg/kg de losartana. Para FC não foram observadas diferenças entre os grupos estudados. **Conclusão:** O exercício regular durante o tratamento da hipertensão com losartana foi capaz de contribuir apenas levemente para a redução do PA.

**Agradecimentos:** FAPEMIG, CNPq; UFOP; CAPES

**Disponível em :**

[www.encontrodesaberes.ufop.br/gerar\\_pdf.php?id=8197](http://www.encontrodesaberes.ufop.br/gerar_pdf.php?id=8197)

### 3) Resumo do 50º Brazilian Congresso f Pharmacology and Experimental Therapeutics

#### Influence of physical exercise on ECG of SHR rats treated with losartan

WATAI P.Y.<sup>a</sup>, CASTRO Q.J.T.<sup>a</sup>, SILVA S.S.C.<sup>a</sup>; BECKER, L. K.<sup>b</sup>, NOGUEIRA H.N.<sup>c</sup>, GRABE-GUIMARÃES A.<sup>a</sup>. <sup>a</sup>CiPharma, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG; <sup>b</sup>CEDUFOP, UFOP; <sup>c</sup>DEE, EE, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

**Introduction:** The primary aim to treat hypertension is to reduce morbidity and cardiovascular mortality. The treatment can follow two strands according to diagnosis: non-pharmacological treatment alone or associated with drug(s) treatment. The effectiveness of pharmacological treatment of HA seems to be better when non-pharmacological treatment is present (RONDON and BRUM, 2003), although there are few evidence that can support dose reduction. In this context, we conducted an experimental study to evaluate the effectiveness of regular physical exercise on response to three doses of captopril in spontaneously rats (SHR). In this context, this study aimed to evaluate the effectiveness of regular physical exercise in response to anti-hypertensive losartan, a selective antagonist of AT1 receptors. **Methods:** All the procedures were approved by CEUA/UFOP (2015/05). Male spontaneously hypertensive rats (SHR) rats received losartan (treated groups: 2.5, 5 and 10 mg/kg) or vehicle (non-treated animals control group) by oral route, and they were divided into sedentary and trained groups (8 groups, n=6 each). Trained groups were submitted to exercise on a treadmill during 60 min to 18 m/min, five days a week for eight weeks. At the end of eight weeks, after the last day of training, the lead II ECG signal it was recorded. **Results:** For the PR and QRS intervals there were not significantly differences in studied groups. It was observed reduction of QT interval and QT index in animal treated with losartan compared to control groups. Although the QT and QTc reduction was not different between the groups. QT of vehicle sedentary group was  $70.5 \pm 1.61$  ms, for vehicle trained group was  $69.2 \pm 1.64$  ms, for captopril sedentary groups were  $67.8 \pm 2.03$  ms,  $63.5 \pm 1.00$  ms,  $64.7 \pm 0.74$  ms and for captopril trained groups were  $65.3 \pm 1.04$  ms,  $64.6 \pm 0.74$  ms and  $64.5 \pm 0.87$  ms, respectively for 2.5, 5 and 10 mg/kg. QTc of vehicle sedentary group was  $127.3 \pm 3.90$  ms, for vehicle trained group was  $116.5 \pm 3.54$  ms, for captopril sedentary groups were  $122.9 \pm 4.38$  ms,  $122.2 \pm 6.77$  ms,  $115.4 \pm 4.46$  ms and for captopril trained groups were  $118.9 \pm 3.01$  ms,  $118.4 \pm 3.51$  ms and  $116.5 \pm 2.82$  ms, respectively for 2.5, 5 and 10 mg/kg. **Conclusion:** Treatment with losartan, associate with exercise or not, was able to contribute slightly to QT and QTc reduction. **Acknowledgments:** FAPEMIG CNPq; UFOP; CAPES.

#### 4) Resumo apresentado no Encontro de Saberes 2018

Efeito do exercício físico associado a losartana sobre os parâmetros do eletrocardiograma de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Watai P.Y.; Castro Q.J.T.; Becker L.K., Guimarães H.N.; Grabe-Guimraes A.

**Introdução:** A prática de exercício físico de intensidade leve a moderada reduz a pressão arterial, auxiliando no tratamento da hipertensão arterial. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia do exercício físico regular associado a losartana, em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) para avaliar a influência na função cardíaca. **Metodologia:** Todos os procedimentos foram aprovados pela CEUA/UFOP (2015/05). Os ratos SHR (n=6 por grupo) com pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg foram selecionados, tratados com losartana ( 2,5, 5 ou 10 mg/kg ou veículo por via oral) e subdivididos nos grupos sedentários e treinados. O exercício físico consistiu de treinamento em esteira durante 60 minutos a 18 m/min, cinco dias/ semana, por oito semanas. Ao final foi obtido o sinal do eletrocardiograma (ECG). **Resultados:** Os intervalos PR e QRS do ECG foram semelhantes para todos os grupos. O grupo veículo sedentário apresentou prolongamento dos intervalos QT e QTc, o exercício físico e o tratamento com losartana não foram capaz de reduzi-los. O intervalo QT dos grupos tratados com losartana sedentário foi de  $67,8 \pm 2,03$  ms,  $63,5 \pm 1,00$  ms,  $64,7 \pm 0,74$  m e nos grupos treinados tratados com losartana foi de  $65,3 \pm 1,04$  ms,  $64,6 \pm 0,74$  ms e  $64,5 \pm 0,87$  ms, respectivamente para 2,5, 5 e 10 mg/kg, comparados aos grupos veículo sedentários ( $70,5 \pm 1,61$  ms) e treinados ( $69,2 \pm 1,64$  ms). O intervalo QTc dos grupos tratados com losartana sedentários foi de  $122,9 \pm 4,38$  ms,  $122,2 \pm 6,77$  ms,  $115,4 \pm 4,46$  ms e nos grupos treinados tratados com losartana foi de  $118,9 \pm 3,01$  ms,  $118,4 \pm 3,51$  ms e  $116,5 \pm 2,82$  ms, respectivamente para 2,5, 5 e 10 mg/kg e comparados aos grupos veículo sedentários ( $127,3 \pm 3,90$  ms) e treinados ( $116,5 \pm 3,54$  ms). **Conclusão:** O exercício físico associado ou não ao tratamento com a losartana não foi capaz de reduzir o prolongamento dos intervalos QT e QTc em SHR. **Agradecimentos:** FAPEMIG, CNPq; UFOP; CAPES.