



**UFOP**

Universidade Federal  
de Ouro Preto

**Universidade Federal de Ouro Preto-UFOP**  
**Centro Desportivo - CEDUFOP**  
**Bacharelado em Educação Física**



## **Monografia**

**Efeito da formulação hp $\beta$ -cd-angiotensina- (1-7) na resposta cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico**

**Ronan de Oliveira Silva**

**OURO PRETO – MG**  
**Fevereiro de 2018**

**Ronan de Oliveira Silva**

**Efeito da formulação hp $\beta$ -cd-angiotensina- (1-7) na resposta cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico**

Trabalho de conclusão apresentado à disciplina de seminário de TCC (EFD381) do curso de Educação Física – Bacharelado da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para avaliação da mesma.

Orientadora: Prof. D<sup>a</sup> Lenice Kappes Becker.

**OURO PRETO – MG**

**Fevereiro de 2018**

S586e

Silva, Ronan de Oliveira.

Efeito da formulação hp?-cd-angiotensina- (1-7) na resposta cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico [manuscrito] / Ronan de Oliveira Silva. - 2018.

25f.: il.: graf.

Orientador: Profa.Dra Lenice kappes Becker.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Centro Desportivo da UFOP. Departamento de Educação Física.

1. Angiotensina 1-7. 2. Hipertensão. 3. Exercício agudo. I. Becker, Lenice kappes. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.12-008.33

Catálogo: [ficha@sisbin.ufop.br](mailto:ficha@sisbin.ufop.br)



**UFOP**  
Universidade Federal  
de Ouro Preto

Universidade Federal de Ouro Preto-UFOP

Centro Desportivo - CEDUFOP

Bacharelado em Educação Física



**"EFEITO DA FORMULAÇÃO HP $\beta$ -CD-ANGIOTENSINA- (1-7) NA  
RESPOSTA CARDIOVASCULAR DE RATOS ESPONTANEAMENTE  
HIPERTENSOS DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO"**

**Autor: Ronan de Oliveira Silva**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina EFD381 – Seminário de Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do Grau de Bacharel em Educação Física pela Universidade Federal de Ouro Preto defendido pelo autor e aprovado em 29 de fevereiro de 2018, pela banca examinadora composta pelos professores.

---

**Prof.ª Drª Lenice Kappes Becker**

**Orientadora**

**CEDUFOP**

---

**Prof. Dr. Emerson Cruz de Oliveira**

**Membro da Banca**

**CEDUFOP**

---

**Doutoranda Nádia Lúcia Totou**

**Membro da Banca**

## RESUMO

A hipertensão arterial é a responsável por quase a metade de todas as complicações e mortes relacionadas às doenças crônicas não transmissíveis estudos populacionais vêm demonstrando que o aumento da pressão arterial contribui com 54% das mortes por acidentes vasculares cerebrais e 47% por doenças cardiovasculares. A associação entre Ang- (1-7) e exercício físico pode ser uma interação importante para melhorar as doenças incluindo hipertensão arterial, os bloqueadores beta-adrenérgicos estão entre os medicamentos que alteram os valores basais e de exercício da frequência cardíaca, reduzem a frequência cardíaca e são bastante utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Mas os  $\beta$ -bloqueadores devem ser evitados em asmáticos, atletas (limitação do desempenho físico) e jovens de ambos os sexos (interferência na atividade sexual). Deve-se avaliar o efeito da HP $\beta$ -CD Ang- (1-7) na resposta cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico. Os dados do presente projeto visam iniciar o processo de identificação de novos fármacos e ou recursos que contribuam com o controle da pressão arterial e frequência cardíaca durante e após o esforço físico. O objetivo é descobrir recursos sem efeitos colaterais os quais permitirão a execução de protocolos de treinamento mais intensos e efetivos no controle da hipertensão arterial. Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos experimentais: Tratados e Placebo. Os animais foram submetidos a cirurgia de canulação da artéria carótida, foi manipulado via oral (HP $\beta$ -CD Ang- (1-7) e HP $\beta$ -CD (placebo) para obtenção dos dados. Após o exercício físico até exaustão pode-se observar que as pressões arteriais sistólicas dos dois grupos diminuíram em comparação com os respectivos níveis basais. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ou ainda no mesmo entre os níveis basais e após o esforço físico. Pode-se observar que será necessário o aumento da quantidade de animais nos grupos para termos um resultado mais concreto e fidedigno. Acreditamos que a Ang- (1-7) de acordo com pesquisas da literatura, tem um efeito hipotensor, sem causar efeitos colaterais como os medicamentos anti-hipertensivos disponíveis no mercado.

Palavras chaves: HP $\beta$ -CD Ang- (1-7), hipertensão, exercício físico exaustivo, anti-hipertensivos.

## ABSTRACT

Hypertension accounts for almost half of all complications and deaths related to chronic non-communicable diseases. Population studies have shown that increased blood pressure contributes with 54% of deaths from stroke and 47% from cardiovascular diseases. The association between Ang- (1-7) and exercise can be an important interaction to improve diseases including hypertension, beta-adrenergic blockers are among drugs that alter baseline and exercise heart rate, reduce the frequency and are widely used in the treatment of hypertension. But  $\beta$ -blockers should be avoided in asthmatics, athletes (limitation of physical performance), and young people of both sexes (interference in sexual activity). The effect of HP $\beta$ -CD Ang- (1-7) on the cardiovascular response of spontaneously hypertensive rats during exercise should be evaluated. The data of the present project aim to initiate the process of identification of new drugs and or resources that contribute to the control of blood pressure and heart rate during and after the physical effort. The objective is to discover resources without side effects that will allow the execution of more intense and effective training protocols in the control of arterial hypertension. The animals were randomly divided into 2 experimental groups: Treaties and Placebo. The animals were submitted to cannulation of the carotid artery, orally (HP $\beta$ -CD Ang- (1-7) and HP $\beta$ -CD (placebo)) to obtain the data. After physical exercise until exhaustion, one can observe that the systolic arterial pressures of the two groups decreased in comparison to the respective basal levels. There was no significant difference between the groups or even between the basal levels and after the physical effort. It may be observed that it will be necessary to increase the amount of we believe that ang- (1-7) according to literature research has a hypotensive effect, without causing side effects like the antihypertensive drugs available in the market

Key words: HP $\beta$ -CD Ang- (1-7), hypertension, exhaustive exercise, antihypertensives.

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Nível de exaustão tratado e placebo onde, Tratado (n=4) e placebo (n=4) .....	16
Gráfico 2 - BPM dos grupos tratados e placebos nos momentos, Pré FC tratado, Pós FC tratado, Pré FC placebo e placebo onde, Tratado (n=4) e placebo (n=4) .....	16
Gráfico 3 - pré PAS tratado, Pós PAS tratado, Pré PAS placebo e pós PAS Placebo (n=4) e placebo (n=4).....	17
Gráfico 4 - Níveis de pressão arterial sistólica (mmHg) após o teste de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebo (n=4). .....	17
Gráfico 5 - Níveis de pressão arterial média (mmHg) após protocolo de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebos (n=4). .....	18
Gráfico 6 - Níveis de frequência cardíaca (bpm) logo após protocolo de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebo (n=4). .....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPM - Batimentos por minuto  
DCNT - doenças crônicas não transmissíveis DCNT  
ECA - enzima conversora de angiotensina  
FC - Frequência cardíaca  
FCb - frequência cardíaca basal  
FCp - frequência cardíaca de pico  
PA - Pressão arterial  
PAb - Pressão arterial basal  
PAMb - pressão arterial média basal  
PAMp - pressão arterial média de pico  
PAp - pressão arterial de pico  
PAP - pressão arterial pulsátil  
SHR - ratos espontaneamente hipertenso  
SNA - sistema nervoso autônomo  
HÁ – Hipertensão Arterial



## SUMÁRIO

<b>1.0</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
1.1	Objetivo geral.....	11
1.2	Justificativa .....	11
<b>2.0</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
2.1	Modelo Animal .....	12
2.2	Preparo de drogas/substâncias utilizadas .....	12
2.3	Canulação da artéria carótica .....	13
2.4	Cuidados pós-operatórios .....	13
2.5	Tratamento com a formulação oral HPβ-CD-Ang-(1-7) e HPβ-CD .....	14
2.6	Registro dos Parâmetros Cardiovasculares basais .....	14
2.7	Protocolo Progressivo – Natação.....	14
2.8	Registro dos Parâmetros Cardiovasculares de pico .....	14
2.9	Análise estatística .....	15
<b>3.0</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4.0</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>5.0</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>21</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>22</b>
	<b>ANEXO</b> .....	<b>25</b>

## 1.0 INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, no mundo a hipertensão arterial ocasiona 17 milhões de mortes anualmente, com uma prevalência de aproximadamente 40% na população adulta. Estima-se que a perda acumulativa de produção em países de baixa e média renda associada a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) anualmente é cerca de US\$ 500 bilhões, o que corresponde a um aumento dos gastos de 4% do produto interno bruto. E a hipertensão é a responsável por quase a metade de todas as complicações e mortes relacionadas às DCNT (OMS, 2013).

Estudos populacionais vêm demonstrando que o aumento da pressão arterial contribui com 54% das mortes por acidentes vasculares cerebrais e 47% por doenças cardiovasculares (GUIMARÃES FILHO *et al.*, 2015). Mozaffarian *et al.* (2015), aponta que a taxa de morte por hipertensão no mundo, aumentou 13,2% durante a década 2001-2011 e o Brasil assume a sexta posição entre os países com a mais alta taxa de morte por doenças cardíacas, infartos e hipertensão arterial, entre homens e mulheres de 35 a 74 anos.

A regulação efetiva da pressão arterial (PA) é o resultado da atividade de sistemas de retroalimentação que operam a curto e longo-prazo. O controle de PA envolve mecanismos neurais e neuro-humorais que modulam não só a atividade do sistema nervoso autônomo para o coração e para os vasos, como também o volume sanguíneo e a secreção de vários hormônios (OUDIT *et al.*, 2003).

No controle a longo prazo, o sistema renina angiotensina tecidual está envolvido na regulação da estrutura e função cardiovascular, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento e manutenção da alta resistência periférica e hiper-reatividade vascular encontrada em várias formas de hipertensão arterial (WOLLERT, 1999). Segundo Irigoyen *et al.* (2001) o sistema renina angiotensina aldosterona é uma cascata hormonal coordenada e um potente regulador na fisiologia humana atuando no controle da PA sanguínea, volume e balanço hidroeletrólítico; afeta coração, vasculatura e rins.

A descoberta do heptapeptídeo Angiotensina-(1-7) foi realizada por Santos *et al.* (1988), seu estudo tem atraído atenção recentemente devido à possibilidade de exercer um papel contrarregulador dos efeitos da Ang II, em decorrência principalmente de suas ações centrais e periféricas possuindo um papel fundamental na regulação do sistema cardiovascular. (SANTOS, 2008).

Ferreira (2011), identificou a Ang-(1-7) como um efeito antiarrítmico, e ainda produz relaxamento vascular nas artérias coronárias de cães.

A associação entre Ang-(1-7) e exercício físico pode resultar em uma interação importante para melhorar as doenças incluindo hipertensão arterial em ratas hipertensas renais (SHAH, 2012).

Em um estudo feito com ratos SHR, em tratamento oral com Ang-(1-7) e o treinamento físico, exercitaram respostas semelhantes no controle autonômico. Os componentes da variabilidade da frequência cardíaca melhoraram através da ativação da modulação parassimpática após o tratamento com Ang-(1-7) e exercício físico.

A função do endotélio é melhorada nos ratos SHR após treinamento físico, a resposta vasodilatadora de Ang-(1-7) foi aumentada em ratos SHR treinados, indicando uma resposta sinérgica entre Ang-(1-7) e exercício físico (SILVA, 2011).

Em outro estudo mostrou que o efeito do exercício físico contribui para um melhor equilíbrio em Ang-(1-7) e Ang II, ainda pode minimizar a vasoconstrição e ajudar no controle da pressão sanguínea (SHAH, 2012).

Em relação às mudanças cardiovasculares podem-se observar em estudo de Polito (2003), que o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o exercício é principalmente mediado pelo sistema nervoso simpático, cuja ação sobre a liberação de catecolaminas afeta a permeabilidade ao sódio e ao cálcio no músculo cardíaco e na resistência periférica vascular.

Vongpatanasin (2011), cita que a resposta da pressão arterial simpática em relação ao exercício é muito acentuada em pacientes com hipertensão em comparação com indivíduos saudáveis normais.

Podemos observar alguns métodos farmacológicos para tratamento da hipertensão: Segundo Rang (2009), os betabloqueadores são drogas que intervêm na transmissão simpática. A maioria dos antagonistas de receptores adrenérgicos é seletiva para os receptores  $\alpha$  ou  $\beta$ , e muitos também são seletivos para seus subtipos.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos estão entre os medicamentos que alteram os valores basais e de exercício da frequência cardíaca, por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, reduzem a frequência cardíaca e são bastante utilizados no tratamento da hipertensão arterial, pois, ao diminuírem a frequência cardíaca, reduzem o débito cardíaco e controlam os níveis pressóricos. (WAAGSTEIN, 1989)

Segundo o Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (1999) os betabloqueadores devem ser evitados em asmáticos, atletas (limitação do desempenho físico) e jovens de ambos os sexos (interferência na atividade sexual).

De acordo com Cleroux *et al.*, (1989), os medicamentos podem afetar o metabolismo, a resposta ao exercício por interferência da glicogenólise ou a mobilidade e oxidação de ácidos graxos, podendo limitar o tempo de resistência e a capacidade do indivíduo para executar atividades de intensidade moderada. A alta mobilização e oxidação inadequadas de ácidos graxos limita a capacidade de se exercitar por períodos prolongados. A classe de medicamentos que tem sido mais estudado em termos de efeitos na resposta metabólica ao exercício é o grupo de antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos devido ao importante papel desempenhado pelo sistema nervoso simpático e catecolaminas na manutenção homeostase metabólica durante o trabalho intenso.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são frequentemente os primeiros medicamentos utilizados para tratar hipertensão leve a moderada, esta medicação é usada para o tratamento das arritmias supraventriculares. Outro uso comum dos inibidores da ECA é para insuficiência cardíaca. A sua eficácia é pensada para ser relacionada a uma diminuição na pós-carga, o que permite um maior desempenho cardíaco sem aumentar a força de contração (GERBER, 1990).

Segundo Rodrigues (2002), essa classe de anti-hipertensivo é formalmente contraindicada na gravidez e em estenose bilateral de artérias renais. Deve-se ter uso cauteloso em insuficiência renal, em estados hipovolêmicos e em hipercalemia.

Goba (1998), relata que dentre os efeitos do uso da ECA pode-se observar a cefaleia, tonteira, fadiga e ainda, tosse que constitui o efeito adverso mais observado, podendo atingir de 5% a 18% dos hipertensos.

Considerando que a medicação pode haver efeitos colaterais e limita o rendimento físico em algumas variáveis, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito da Ang-(1-7) nas respostas cardiovasculares ao exercício físico durante o exercício em ratos SHR.

### **1.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito da HP $\beta$ -CD Ang-(1-7) na resposta cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico.

### **1.2 Justificativa**

Os dados do presente projeto visam iniciar o processo de identificação de novos fármacos e/ou recursos que contribuam com o controle da pressão arterial e frequência cardíaca durante e após o esforço físico. O objetivo é descobrir recursos sem efeitos colaterais os quais permitirão a execução de protocolos de treinamento mais intensos e efetivos no controle da hipertensão arterial.

## **2.0 MÉTODOS**

### **2.1 Modelo Animal**

Neste trabalho foram utilizados ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR), com aproximadamente, 280 e 350 g e idade entre 16 a 20 semanas, gentilmente cedidos pelo Laboratório de Nutrição Experimental, da Escola de Nutrição, da Universidade Federal de Ouro Preto. Os animais foram alojados em caixas plásticas coletivas, com dimensões de 41x34x17 cm sendo no máximo 4 animais por caixa. Os animais foram mantidos no laboratório de Fisiologia do Exercício durante o período de cirurgia e posteriormente, foram encaminhados ao laboratório de Fisiologia endócrina e cardiovascular para serem submetidos ao protocolo de exaustão e aferir as variáveis cardiovasculares a serem descritas a seguir. Ressalta-se que após o primeiro procedimento cirúrgico todos os animais foram acondicionados em gaiolas individuais. Em ambos os locais os animais foram mantidos em temperatura controlada (22 – 24 °C) ciclo claro e escuro de 12 horas e água e ração ad libitum.

Todos os procedimentos foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP nº 2017/11.

### **2.2 Preparo de drogas/substâncias utilizadas**

A Solução salina: Solução Salina 0,9%: A solução veículo foi preparada dissolvendo-se 9,0 g de NaCl em q.s.p. 1000 mL de água destilada.

Anestésico (Solução de Ketamina + Xilazina): solução preparada pela adição de 2 mL de Xilazina 2% (p/v) a 10 mL de Ketamina 10% (p/v). Utilizada da seguinte forma: dose (ketamina: 80mg/kg; Xilazina: 7mg/kg) e volume (0,1mL/100g de animal; i.m.).

Antibiótico (Pentabiótico Veterinário): Utilizado na prevenção de infecções, na seguinte dose: 48.000UI de penicilina, 20mg de estreptomicina e 20mg de diidroestreptomicina/kg. Volume injetado: 0,1 mL/100g de animal;

HP $\beta$ -CD Ang-(1-7): A dose das soluções para tratamento foi padronizada em 50  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup> de massa corporal, a droga foi pesada e diluída em água filtrada no dia do

tratamento. O volume total administrado para cada animal foi aproximadamente 500 µl, com acréscimo de 100 µl de água filtrada.

Placebo: A dose das soluções para tratamento foi padronizada em 50 µg.kg<sup>-1</sup> de massa corporal, a droga foi pesada e diluída em água filtrada no dia do tratamento. O volume total administrado para cada animal foi aproximadamente 500 µl, com acréscimo de 100 µl de água filtrada.

### **2.3 Canulação da artéria carótica**

Um dia antes dos experimentos, realizou-se a canulação da artéria carótida. As cânulas utilizadas foram confeccionadas com tubos de polietileno PE-10 (Clay Adams, Parsipanny, NJ, EUA) com comprimento de 1,5 a 2 cm soldado com outro tubo de polietileno PE-50, com comprimento médio de 6 cm. Previamente à canulação, as cânulas de polietileno foram preenchidas com solução fisiológica e em seguida tiveram uma das suas extremidades livres obstruídas com um pino metálico.

Após ser realizada a anestesia com uma mistura de Ketamina e xilazina (50 e 10 mg/kg, i.p., respectivamente) na região intraperitoneal, a cânula foi introduzida na artéria carótida. Uma vez implantada, a cânula foi posicionada no subcutâneo do animal e exteriorizadas na região Inter escapular e então, fixadas por meio de fios de sutura. A cânula posicionada na artéria foi utilizada para registro da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC).

### **2.4 Cuidados pós-operatórios**

Após as cirurgias, os animais receberam injeção de penicilina (Pentabiótico Veterinário - Fort Dodge, São Paulo, Brasil) para prevenção de infecções e inflamações. Os ratos foram alocados em gaiolas individuais e mantidos sobre manta térmica até a passagem completa do efeito do anestésico, a fim de evitar hipotermia. Posteriormente, os animais foram mantidos na sala de experimentos sob condições de temperatura, luminosidade e níveis de ruído controlados com água ad libitum.

## **2.5 Tratamento com a formulação oral HP $\beta$ -CD-Ang-(1-7) e HP $\beta$ -CD**

Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos experimentais: Tratados e Placebo. Os animais foram submetidos à cirurgia de canulação da artéria carótida e após um período de recuperação de 24 horas foi administrado por via oral HP $\beta$ -CD Ang-(1-7) no grupo tratado e HP $\beta$ -CD no grupo placebo. O tratamento com a formulação HP $\beta$ -CD-Ang-(1-7) e com o placebo HP $\beta$ -CD foi realizado em dose única 03 horas antes da realização do protocolo de exercício físico até exaustão.

## **2.6 Registro dos Parâmetros Cardiovasculares basais**

Para obtenção do registro dos parâmetros cardiovasculares basais (em repouso), os ratos ficaram 30 minutos conectados através da cânula inserida na artéria carótida ligada a um transdutor de pressão, que acoplado a um sistema de aquisição de dados Power Lab 4/20 (ADINSTRUMENTS) possibilitou o registro da pressão arterial pulsátil (PAP). As oscilações de pressão captadas foram amplificadas e convertidas em sinais enviados através de uma placa de conversão analógico/digital. O software de leitura Lab Chart 7 para Windows realizou uma coleta contínua da PAP, calculando a partir desta, os valores de FC e PAM.

## **2.7 Protocolo Progressivo – Natação**

Em ambos os grupos foi realizado um teste de exaustão. Este procedimento foi realizado até a exaustão dos animais. Os ratos foram submetidos individualmente ao protocolo progressivo, suportando cargas equivalentes a 2% do peso corporal a cada 3 minutos, atadas a cauda. Os animais realizaram esforços em tanque profundo e o critério de exaustão adotado foi a não manutenção do nado em superfície e a perda dos movimentos simétricos responsáveis pelo deslocamento do rato ao fundo do tanque (GOBATTO *et al.*, 2001)

## **2.8 Registro dos Parâmetros Cardiovasculares de pico**

Para obtenção do registro dos parâmetros cardiovasculares de pico de esforço físico, os ratos foram retirados da água e imediatamente após a exaustão (tempo médio de 15 segundos). Foi realizado o registro da PA, FC e PAM pelo tempo mínimo



25 e máximo de 40 minutos (adotou-se como parâmetro de tempo de registro a estabilização dos valores da PA por 10 minutos).

## **2.9 Análise estatística**

Os dados experimentais foram expressos utilizando a média  $\pm$  erro padrão da média (Média  $\pm$  EPM) e a análise estatística foi realizada através do GraphPad Prism 6. O nível de normalidade dos dados foi avaliado pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o teste “t” Student para as comparações entre dois grupos. Foi estabelecido o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### 3.0 RESULTADOS

O gráfico a seguir demonstra os estágios de exaustão nos grupos tratado e placebo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos tratado e placebo.

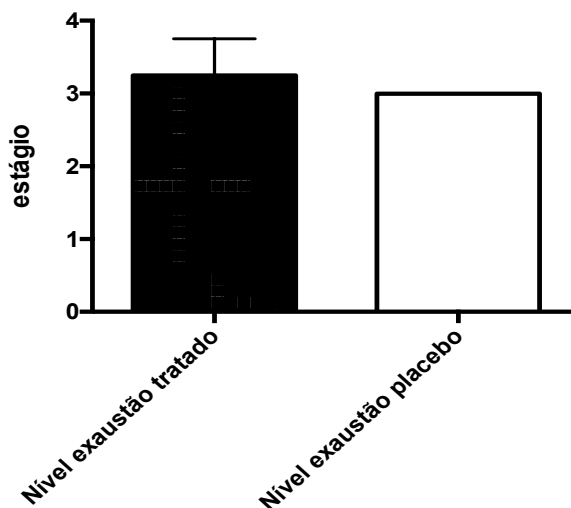


Gráfico 1 - Nível de exaustão tratado e placebo onde, Tratado (n=4) e placebo (n=4)

O gráfico a seguir demonstra os níveis de BPM nos momentos de Pré FC tratado, Pós FC tratado, Pré FC placebo e Pós FC placebo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos tratado e placebo.

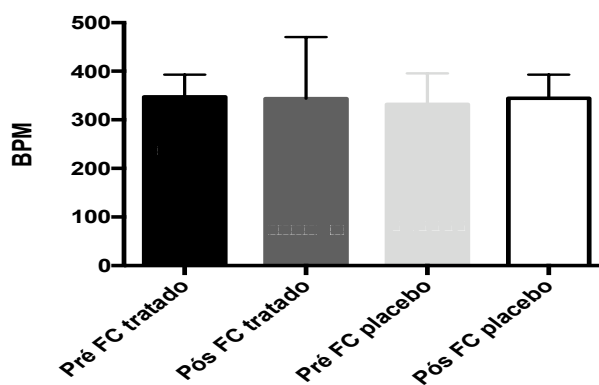


Gráfico 2 - BPM dos grupos tratados e placebos nos momentos, Pré FC tratado, Pós FC tratado, Pré FC placebo e placebo onde, Tratado (n=4) e placebo (n=4)

O gráfico a seguir demonstra a pré PAS tratado, Pós PAS tratado, Pré PAS placebo e pós PAS Placebo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ou ainda no mesmo entre os níveis basais e após o esforço físico.

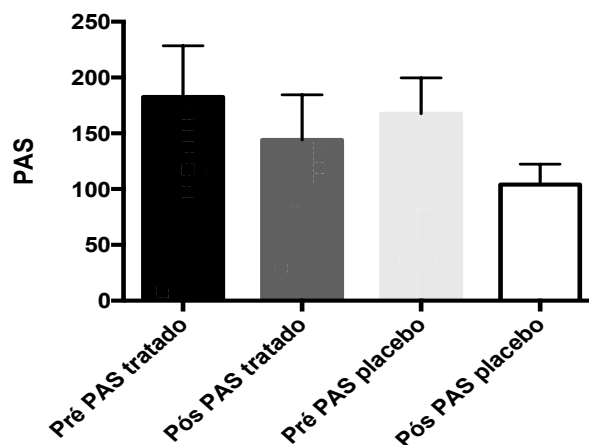


Gráfico 3 - pré PAS tratado, Pós PAS tratado, Pré PAS placebo e pós PAS Placebo (n=4) e placebo (n=4)

A Após o exercício físico exaustivo pode-se observar que as pressões arteriais sistólicas dos dois grupos diminuíram em comparação com os respectivos níveis basais. Desta forma, tratados ( $-38,5 \pm 28,49$  mmHg) e placebo ( $-63,5 \pm 24,34$  mmHg), como pode se observar na figura abaixo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ou ainda no mesmo entre os níveis basais e após o esforço físico.

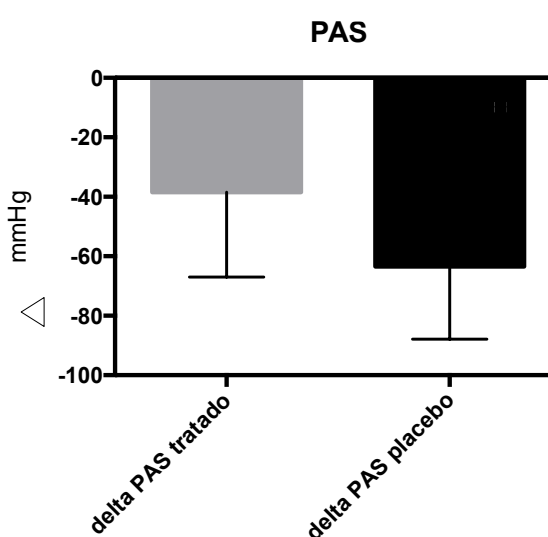


Gráfico 4 - Níveis de pressão arterial sistólica (mmHg) após o teste de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebo (n=4).

O exercício físico promoveu alterações nos níveis da pressão arterial média nos animais do grupo tratado diminuíram ( $-33,75 \pm 31,63$  mmHg) assim como o grupo placebo ( $-64 \pm 21,4$  mmHg) conforme ilustrado na figura abaixo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ou ainda no mesmo entre os níveis basais e após o esforço físico.

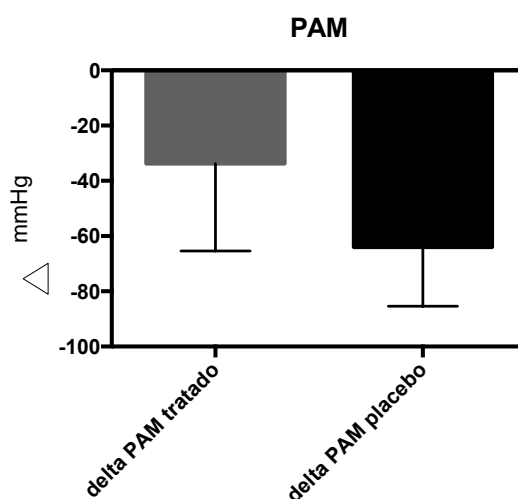


Gráfico 5 - Níveis de pressão arterial média (mmHg) após protocolo de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebos (n=4).

Imediatamente após o exercício físico houve aumentos dos níveis frequência cardíaca dos grupos tratado ( $46,67 \pm 34,56$  bpm) e placebo ( $12,75 \pm 21,06$  bpm) conforme ilustrado na figura abaixo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ou ainda no mesmo entre os níveis basais e após o esforço físico.

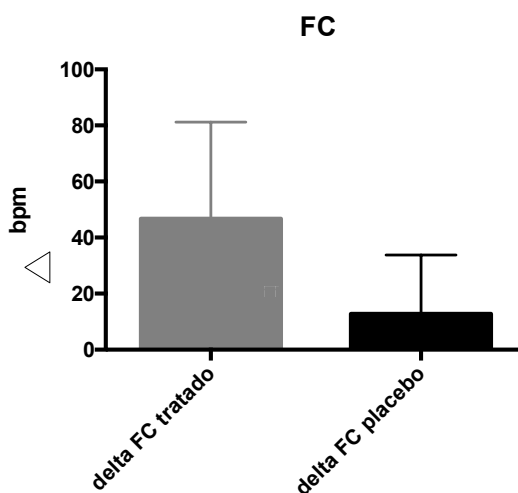


Gráfico 6 - Níveis de frequência cardíaca (bpm) logo após protocolo de exaustão em ratos tratados (n=4) e placebo (n=4).

#### 4.0 DISCUSSÃO

Em estudo de Giani *et al.* (2010), evidenciaram os efeitos cardioprotetores da Ang-(1-7) em ratos SHR. Dentro dos benefícios cardiovasculares podemos observar em estudo de Benter *et al.* (1995) que a Ang-(1-7) exerce um efeito vasodilatador, o que pode explicar o seu efeito anti-hipertensivo.

Em estudo feito com ratos SHR e exercício, Bertagnolli *et al.* (2014) relataram que o tratamento crônico com o composto de inclusão HPB-CD / Ang- (1-7) é eficaz na redução da PA e melhora o controle autonômico cardiovascular geral em SHR.

Dentre os benefícios da Ang-(1-7) achávamos que o grupo tratado poderia ter maior rendimento físico em relação ao placebo, mas os dados do presente estudo mostraram que o nível de exaustão dos grupos foi o mesmo em todos animais (nível 3), exceto em 1 animal que chegou ao nível 4, sendo que todos alcançaram a exaustão, mostrando que a droga não surtiu efeito em relação ao tempo total de exercício.

Os dados do presente estudo mostram que o protocolo de exercício físico exaustivo utilizado, induziu queda da PA logo após a exaustão em ratos SHR. A diminuição da PA no presente estudo foi identificada segundos após o teste, esta rápida reposta pode ser devido ao metabolismo de pequenos roedores é muitas vezes mais rápido do que o de humanos (FERNANDES, 2014). Poucos segundos da retirada do animal da água até o registro da PA (média de 15 segundos) foi o suficiente para que houvesse a hipotensão pós exercício, que um estudo em humanos (POLITO *et al.*, 2009) que comparou as respostas de PAS, PAD e PAM após uma sessão de exercício aeróbio e outra de exercícios resistidos realizada por amostra hipertensa encontrou que tanto o exercício aeróbio quanto o exercício resistido podem contribuir para a redução da PA pós-esforço.

Dentre as medicações utilizadas no tratamento da HA podemos destacar os betas bloqueadores e os inibidores do sistema renina angiotensina. Ambas estratégias medicamentosas possuem limitações para os praticantes de exercício físico. Os bloqueadores beta-adrenérgicos estão entre os medicamentos que alteram os valores basais e reduzem a frequência cardíaca (WAAGSTEIN, 1989). Segundo o Consenso

Brasileiro de Hipertensão Arterial, 1999 os betabloqueadores devem ser evitados em asmáticos, atletas (limitação do desempenho físico) e jovens de ambos os sexos (interferência na atividade sexual). Na utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina podemos observar a partir de estudos feitos por Oigman (1998), dentre os efeitos do uso da ECA: cefaleia, tonteira, fadiga e ainda, tosse que constitui o efeito adverso mais observado, podendo atingir de 5% a 18% dos hipertensos. Dentre os nossos objetivos destaca-se a identificação de uma estratégia farmacológica que não limite o rendimento físico ou ainda que não tenha outros efeitos colaterais para os praticantes de e exercício físico. Os nossos resultados mostram que nos dois grupos houve aumento da FC após o esforço até exaustão, taquicardia em relação ao momento de repouso, mostrando que a droga não teve efeito colateral em relação à frequência cardíaca, havendo uma resposta fisiológica normal já que estudos de Araújo (1986), mostram que a FC aumenta pela exacerbação da estimulação adrenérgica no nódulo sinusal ou pelo aumento da concentração sanguínea de norepinefrina, distensão mecânica do átrio e, por conseguinte, do nódulo sinusal em função de maior retorno venoso.

Outro dado importante observado no presente estudo foi que o nível de exaustão é arequivalente entre os grupos placebo e tratado com Ang-(1-7) indicando que a Ang-1-7 não comprometeu o rendimento físico.

## 5.0 CONCLUSÃO

Diante dos resultados, pode-se observar que será necessário o aumento da quantidade de animais nos grupos para termos um resultado mais concreto e fidedigno. Acreditamos que a Ang-(1-7) de acordo com pesquisas da literatura, tem um efeito hipotensor, sem causar efeitos colaterais como os medicamentos anti-hipertensivos disponíveis no mercado.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, C. G. S. de. Fisiologia do exercício. In: ARAÚJO, W. (Ed.). **Ergometria e cardiologia desportiva**. Rio de Janeiro: Medsi, p.1-57. 1986.
- BENTER, I. F.; FERRARIO, C. M.; MORRIS, M. **Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats**. American Journal of Physiology, v.269, p.313-9. 1995.
- BERTAGNOLLI, C. R. *et al.* **An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats Peptides**. v.51, p.65-73. 2014.
- BROSNIHAN, K. B.; TALLANT, E. A.; FERRARIO, C. M. **Angiotensin-(1-7): A novel vasodilator of the coronary circulation**. Biological Research. v.31, p.227-234. 1998.
- CAMPAGNOLE; SANTOS, M. J.; ALZAMORA, A. **Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial**. Revista Brasileira de Hipertensão. v.8, p.30-40. 2001.
- CHOCKALINGAM A; CAMPBELL, N. R.; FODOR, J. G. **Worldwide epidemic of hypertension**. The Canadian Journal of Cardiology. v.22, p.553. 2006.
- CLEROUX, J.; VAN NGUYEN, P.; TAYLOR, A. W.; LEENEN, F. H. H. **Effects of B1- vs B1 + B2- blockade on exercise endurance and muscle metabolism in humans**. Journal of Applied Physiology. v.66, 548-54. 1989.
- CLEROUX, J. *et al.* **Baroreflex regulation of forearm vascular resistance after exercise in hypertensive and normotensive humans**. American Journal of Physiology. v.263, p.1523-31. 1992.
- CONSELHO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **III Coconsenso Brasileiro De Hipertensão Arterial**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. v.43. Ago/1999.
- FAGUNDES, D.; TAHA, E. M. **Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente**. Acta Cirúrgica Brasileira. v.19. 2004.
- FERREIRA, A. J. *et al.* **The angiotensin-(1-7)/mas receptor axis is expressed in sinoatrial node cells of rats**. Journal of Histochemistry e Cytochemistry. v.59, p.761-768. 2011.
- GERBER, J. G.; NIES, A. S. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. **The Pannacological Basis of Therapeutics**. 8.ed. New York: Pergamon Press. p.784-813. 1990.
- GIANI, J. F. *et al.* **Angiotensin-(1-7) improves cardiac remodeling and inhibits growth-promoting pathways in the heart of fructose-fed rats**. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. v. 298, p.1003-1013. 2010.



GOBATTO, C. A. *et al.* **Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise.** Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology. v.130, p.130:21-27. 2001.

GUIMARÃES FILHO, G. C. *et al.* **Progression of blood pressure and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in a reference center.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v.104, p.292-8. 2015.

IRIGOYEN, M. C.; CONSOLIM, F. M.; KRIEGER, E. M. **Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático.** Revista Brasileira de Hipertensão. v.8, p.55-62. 2001.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* **Heart disease and stroke.** Statistics. v.131, p.29-322. 2015.

NEGRÃO, C. E. *et al.* **Aspectos do treinamento físico na prevenção da hipertensão arterial.** Revista Hipertensão, v.4. 2001. Disponível em: <[http://www.sbh.org.br/revista/2001\\_2001\\_V4](http://www.sbh.org.br/revista/2001_2001_V4)>. Acesso em: 10 jan. 2018.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. **Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina.** Hiper Ativo. v.94, Abr/Jun. 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **A global brief on Hypertension.** Genebra, Suíça. 2013.

ODUIT, G. Y. *et al.* **The role of ACE2 in cardiovascular physiology.** Trends in cardiovascular medicine. v.13, p.93-101. 2003.

POLITO, M. D. *et al.* **Influência de uma Sessão de Exercício Aeróbio e Resistido sobre a Hipotensão Pós-Esforço em Hipertensos.** Revista de Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. v.2, p.330-334. 2009.

RANG, H. P. *et al.* **Dale farmacologia.** 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RODRIGUES, C. I. S. **Tratamento das emergências hipertensivas.** Revista Brasileira Hipertensão. v.9, p. 353-8. 2002.

SANTOS, R. *et al.* **Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem.** Hypertension, v.11, 1988.

SANTOS, R. A. S. *et al.* **Recent advances in the angiotensina-converting enzyme 2 angiotensin/ angiotensin (1-7)/Mas axis.** Experimental Physiology. v.93, p.519-27. 2008.

SHAH, A. *et al.* **Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats.** American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. v.302. 2012.

SILVA, D. M. *et al.* **Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat.** Journal of Applied Physiology. v.111, p.1272-7. 1985.

VONGPATANASIN, W. *et al.* **Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans.** The Journal of Physiology. v.589, p.1209 -1220. 2011.

WAAGSTEIN, F.; CAIDAHL, K.; WALLENTIN, I. **Long-term betablockade in dilated cardiomyopathy.** Effects of shortand long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. v.80, p.551-63. 1989.

WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. **The renin-angiotensin system and experimental heart failure.** Cardiovascular Research. v.43, p. 838-49. 1999.

**ANEXO**

## Declaração de Correção

**DECLARAÇÃO**

Certifico que o aluno Ronan de Oliveira Silva, autor do trabalho de conclusão de curso intitulado **"EFEITO DA FORMULAÇÃO HP $\beta$ -CD-ANGIOTENSINA-(1-7) NA RESPOSTA CARDIOVASCULAR DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS AO EXERCÍCIO FÍSICO"**, efetuou as correções sugeridas pela banca examinadora e que estou de acordo com a versão final do trabalho

Ouro Preto, 15 de fevereiro de 2018.

Lenice Kappes Becker

Prof. Dra. Adjunta do Centro Desportivo da UFOP