



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

KARLA FABIANA GOESSLER

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NAS
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DE RATOS
HIPERTENSOS TRATADOS COM BETABLOQUEADOR OU
INIBIDOR DIRETO DA RENINA**

LONDRINA – PARANÁ

2012

KARLA FABIANA GOESSLER

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NAS
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DE RATOS
HIPERTENSOS TRATADOS COM BETABLOQUEADOR OU
INIBIDOR DIRETO DA RENINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEM-UEL, como requisito à obtenção do Título de Mestre.

LONDRINA – PARANÁ

2012

KARLA FABIANA GOESSLER

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NAS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES DE RATOS HIPERTENSOS TRATADOS COM
BETABLOQUEADOR OU INIBIDOR DIRETO DA RENINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física UEM-UEL, como requisito à obtenção do Título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
(Orientador)
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dra. Fabiana Andrade Machado
(Titular Interno)
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dra. Patrícia Chakur Brum (Titular
Externo)
Universidade de São Paulo

Londrina, 27 de fevereiro de 2012

A Deus, por permitir a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser minha fortaleza nos momentos mais difíceis, por seu meu suporte e esperança em todos os momentos em que me senti incapaz de continuar, por me dar forças para enfrentar os obstáculos e principalmente por se fazer presente em todas as decisões da minha vida.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dra. Fabiana Andrade Machado e a Prof. Dra. Patricia Chakur Brum, por contribuírem para qualidade do trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito, pela oportunidade, confiança, dedicação e ensinamento durante esses anos, e por aceitar o desafio desse trabalho.

A minha co-orientadora, Prof. Dra. Marli Cardoso Martins-Pinge, que foi essencial para que esse trabalho fosse concluído. Muito obrigada por acreditar que seria possível, por confiar que eu seria capaz, pela dedicação em ensinar e pela compreensão e apoio nos momentos mais difíceis, pela amizade e por ter me dado a oportunidade única de aprender durante esse tempo de convivência.

A Prof. Dra. Solange de Paula Ramos, quem me deu a primeira oportunidade de pesquisa e desde o primeiro momento confiou em meu trabalho e sempre me incentivou a continuar. Obrigada por continuar contribuindo com a minha formação, mesmo sem nenhuma obrigação formal.

A todos os meus familiares que contribuíram direta ou indiretamente para que essa etapa fosse concluída. Em especial, aos meus pais, Carlos e Cecilia, que sempre me apoiam a continuar e possibilitaram, mesmo diante de todas as dificuldades, que eu chegasse até aqui. Ao meu cunhado Cesar e a minha irmã Priscila, que é meu maior incentivo e exemplo de vida, sem você eu não teria chegado até aqui. A minha avó Tereza, por me acompanhar desde sempre, pelas orações, carinho e força e por não medir esforços para que eu consiga atingir meus objetivos e por se alegrar com as minhas conquistas. A minha madrinha Cidinha, quem eu sei que posso contar em todos os momentos.

Ao Hugo, por dividir e sonhar comigo, por colocar meus pés no chão quando era necessário, mas também por sempre me apoiar a buscar meus objetivos e principalmente a JAMAIS DESISTIR, e ao Guto, pela compreensão e paciência nos momentos de pressão e incentivo quando mais me faltava. A Mari e a Aline, pela paciência, incentivo e por comemorarem junto comigo todas as minhas conquistas. A Maíra, que mesmo distante, sempre pude e posso contar em todos os momentos. Obrigada por fazerem parte dos momentos mais importantes da minha vida.

Aos colegas de laboratório, pelo aprendizado, auxílio e convivência de cada dia. Em especial, a Vivian pela disposição em ajudar sempre que foi possível e pelo carinho demonstrado em todo momento, ao Ozahyr pela paciência em ensinar, a Natália e a Marlusa por terem sido fundamentais para a realização desse trabalho, pela amizade, companheirismo e valores compartilhados, muito obrigada por todo ensinamento que me passaram, que certamente estão além das técnicas de laboratório, e vou levá-los para vida toda.

Aos técnicos de todos os laboratórios que estiveram envolvidos na realização desse trabalho (fisiologia, histologia e LAPA), em especial aos técnicos do laboratório de fisiologia, Nil e Afonso, que sempre estiveram disponíveis em ajudar.

Aos colegas do grupo de pesquisa GeCardio, pelo aprendizado compartilhado.

Aos colegas do PPGEF - UEM/UEL, pelos momentos de risadas, cafés, trabalhos, viagens e estudos.

A todos os professores PPGEF - UEM/UEL, que contribuíram para meu processo de formação direta ou indiretamente.

A Ivone, secretária do PPGEF-UEL, por sua eficiência em buscar sempre resolver tudo da forma mais rápida possível, nos ajudando sempre.

A fundação Araucária e a Capes pelo apoio financeiro.

GOESSLER, Karla Fabiana. **Efeito do treinamento físico aeróbio nas respostas cardiovasculares de ratos hipertensos tratados com betabloqueador ou inibidor direto da renina.** 2012. 120fls. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL. Universidade Estadual de Londrina, 2012.

RESUMO

A hipertensão arterial é considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os betabloqueadores e o inibidor direto da renina (IDR) são uma alternativa de tratamento, por reduzir os valores da pressão arterial (PA) de repouso, assim como a prática regular de exercício físico. Os objetivos do estudo foram: 1) Determinar um protocolo de hipertensão, com bloqueio do óxido nítrico, e um protocolo de treinamento; 2) Verificar o comportamento da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e morfologia cardíaca em animais hipertensos e normotensos, sedentários e treinados tratados ou não com betabloqueador; 3) Verificar o comportamento da PAS, PAD, PAM, FC e morfologia cardíaca em animais hipertensos e normotensos, sedentários e treinados tratados ou não com IDR; 4) Comparar as repostas de PAS, PAD, PAM e FC entre os tratamentos. Foram utilizados 113 ratos Wistar, tratados com: L-NAME (20mg/kg) ou salina, Nebivolol (8mg/kg) ou salina, Alisquireno (10mg/kg) ou salina. Paralelo ao tratamento, foi conduzido o treinamento físico, de natação. Ambas as intervenções tiveram duração de 4 semanas. A anova de duas entradas mostrou redução significativa na PAM e PAD para os animais hipertensos treinados comparado aos sedentários e também redução na FC de repouso em animais normotensos. O tratamento com nebivolol isolado também reduziu a PAM e a PAS, mas associado ao treinamento não promoveu reduções adicionais. O tratamento com IDR não reduziu a PA de animais hipertensos. Não houve diferença entre os tratamentos para os valores de PA, porém, a FC foi menor nos grupos tratados com betabloqueador. Ambos os tratamentos responderam de forma semelhante e o treinamento físico foi mais eficiente em reduzir os valores de PA.

Palavras-chave: Betabloqueador.inibidor direto da renina.treinamento físico.

GOESSLER, Karla Fabiana. **Effect of physical training on cardiovascular responses of hypertensive rats treated with beta-blockers or direct renin inhibitor**. 2012. 120fls. Dissertation (Master's Degree in Physics) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

ABSTRACT

Hypertension is considered a risk factor for developing cardiovascular disease. Beta blockers and direct renin inhibitor (DRI) are alternative treatments for reducing the values of blood pressure (BP) at rest as well as the regular practice of exercise. The aims of the study were: 1) To determine a hypertension protocol with blockade of nitric oxide, and a training protocol, 2) To verify the systolic blood pressure (SBP) behavior, diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and cardiac morphology in hypertensive and normotensive rats, sedentary and trained, treated with or without beta-blockers, 3) To verify the behavior of SBP, DBP, MAP, HR and cardiac morphology in normotensive and hypertensive animals, sedentary trained, with or without IDR, 4) To compare the responses of SBP, DBP, MBP and HR between treatments. We used 113 Wistar rats treated with L-NAME (20mg/kg) or saline, nebivolol (8mg/kg) or saline, aliskiren (10mg/kg) or saline. The parallel processing was conducted with swimming training. Both interventions lasted for weeks. The two entries ANOVA showed a significant reduction in MAP and DBP for hypertensive animals trained compared with sedentary and also a reduction in resting HR in normotensive animals. Treatment with nebivolol alone also reduced the MAP and SBP, combined with training but did not provide any additional reductions. The DRI treatment did not reduce the blood pressure of hypertensive rats. There was no difference between treatments for BP values, however, HR was lower in the groups treated with beta-blockers. Both treatments responded similarly and swimming training was more effective in reducing BP values.

Key Words: Beta-blockers. Direct renin inhibitor. Imming training.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	15
1.2 REFERÊNCIAS.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA - HIPERTENSÃO ARTERIAL, BETABLOQUEADORES E EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO: UMA REVISÃO	18
2.1 INTRODUÇÃO	18
2.2 BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS.....	19
2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BETABLOQUEADORES.....	20
2.4 ESTUDOS ENVOLVENDO ANIMAIS	21
2.5 ESTUDOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS	31
2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
2.7 REFERÊNCIAS	45
3 REVISÃO DE LITERATURA – INIBIDOR DIRETO DA RENINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL	51
3.1 INTRODUÇÃO	51
3.2 PROCEDIMENTOS DE BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS	52
3.3 ESTUDOS ENVOLVENDO ANIMAIS	53
3.4 ESTUDOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS	58
3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
3.6 REFERÊNCIAS	67
4 ESTUDO PILOTO – EFEITOS DA NATAÇÃO SOBRE OS NÍVEIS BASAIS DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RATOS ACORDADOS COM HIPERTENSÃO INDUZIDA POR L-NAME	71
4.1 INTRODUÇÃO.....	71
4.2 MÉTODOS.....	72
4.2.1 Animais	72
4.2.2 Protocolo de Treinamento.....	72
4.2.3 Administração de L-NAME ou Solução Salina	73

4.2.4 Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	73
4.2.5 Análise Estatística.....	74
4.3 RESULTADOS	74
4.4 DISCUSSÃO.....	75
4.5 REFERÊNCIAS	78

5 ESTUDO 1 - EFEITOS HEMODINÂMICOS DO TREINAMENTO DE NATAÇÃO ASSOCIADO À TERAPIA COM NEBIVOLOL EM RATOS HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

80

5.1 INTRODUÇÃO	80
5.2 MÉTODOS	81
5.2.1 Animais	81
5.2.2 Grupos Experimentais.....	82
5.2.3 Protocolo de Administração de L-NAME.....	82
5.2.4 Protocolo de Tratamento com Betabloqueador.....	82
5.2.5 Protocolo de Treinamento.....	83
5.2.6 Aferição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	83
5.2.7 Sacrifício e Peso Absoluto e Relativo do Coração	84
5.2.8 Tratamento Estatístico	84
5.3 RESULTADOS	85
5.3.1 Massa Corporal e Peso Absoluto e Relativo do Coração.....	85
5.3.2 Pressão Arterial Média, Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca	86
5.4 DISCUSSÃO	88
5.5 CONCLUSÃO.....	90
5.6 REFERÊNCIAS	91

6 ESTUDO 2 – EFEITOS HEMODINÂMICOS DO TREINAMENTO DE NATAÇÃO ASSOCIADO À TERAPIA COM INIBIDOR DIRETO DA RENINA EM RATOS HIPERTENSOS E NORMOTENSOS.....

93

6.1 INTRODUÇÃO.....	93
6.2 MÉTODOS	94
6.2.1 Animais	94
6.2.2 Grupos Experimentais.....	95

6.2.3	Protocolo de Administração de L-NAME.....	95
6.2.4	Protocolo de Tratamento com Inibidor Direto da Renina	95
6.2.5	Protocolo de Treinamento.....	96
6.2.6	Aferição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	96
6.2.7	Sacrifício e Peso Absoluto e Relativo do Coração.....	97
6.2.8	Tratamento Estatístico	97
6.3	RESULTADOS	97
6.3.1	Peso Corporal e Peso Absoluto e Relativo do Coração.....	97
6.3.2	Pressão Arterial Sistólica e Pressão Arterial Diastólica	98
6.3.3	Pressão Arterial Média e Frequência Cardíaca	99
6.4	DISCUSSÃO.....	101
6.5	CONCLUSÃO	103
6.6	REFERÊNCIAS	104

7	COMPARAÇÃO ENTRE OS TRATAMENTOS COM BETABLOQUEADOR E INIBIDOR DIRETO DA RENINA EM ANIMAIS HIPERTENSOS, SEDENTÁRIOS E TREINADOS.....	107
----------	--	------------

8	CONCLUSÃO GERAL	109
----------	------------------------------	------------

9	ANEXOS	111
----------	---------------------	------------

9.1	Anexo A – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Experimentação Animal da Universidade Estadual Londrina	112
-----	---	-----

9.2	Anexo B – Valores de pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca de cada animal do estudo com betabloqueador	113
-----	--	-----

9.3	Anexo C – Valores do peso corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de todos os animais utilizados no estudo com betabloqueador	115
-----	--	-----

9.4	Anexo D - Valores de pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca de cada animal do estudo com inibidor direto da renina	117
-----	---	-----

9.5	Anexo E - Valores do peso corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de todos os animais utilizados no estudo com inibidor direto da renina	119
-----	---	-----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo de revisão betabloqueador

- Figura 1** – Processo de seleção para estudos envolvendo animais22
Figura 2 – Processo de seleção dos estudos com seres humanos38

Artigo de revisão inibidor direto da renina

- Figura 1** – Processo de seleção para artigos envolvendo animais52
Figura 2 – Processo de seleção de artigos envolvendo seres humanos53

Estudo Piloto

- Figura 1** – Valores apresentados em média e \pm erro padrão da média para a pressão arterial média e frequência cardíaca.....75

Estudo experimental com inibidor direto da renina

- Figura 1** – Valores apresentados em média \pm erro padrão da média para a pressão arterial sistólica e diastólica de ratos normotensos (a,b) e hipertensos (c,d) treinados e sedentários, tratados ou não com inibidor direto da renina 99
Figura 2 – Valores apresentados em média \pm erro padrão da média para a pressão arterial média e frequência cardíaca de ratos normotensos (a,b) e hipertensos (c,d) treinados e sedentários, tratados ou não com inibidor direto da renina 100

LISTA DE TABELAS

Estudo de revisão – betabloqueador

Tabela 1 – Comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca de animais submetidos ao tratamento com betabloqueador	28
Tabela 2 – Comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca de animais submetidos ao tratamento com betabloqueador e ao treinamento físico	30
Tabela 3 – Comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca de indivíduos submetidos ao tratamento com betabloqueador.....	40
Tabela 4 – Comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca de indivíduos submetidos ao tratamento com betabloqueador e ao exercício físico	43

Estudo de revisão – inibidor direto da renina

Tabela 1 – Respostas cardiovasculares do tratamento com alisquireno em ratos.....	57
Tabela 2 – Respostas cardiovasculares do tratamento com alisquireno em estudos envolvendo seres humanos	63

Estudo experimental – betabloqueador

Tabela 1 – Massa corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de animais normotensos e hipertensos, treinados e/ou tratados com nebivolol	86
Tabela 2 – Comportamento da pressão arterial média, sistólica, diastólica e frequência cardíaca de animais normotensos e hipertensos, sedentários ou treinados tratados ou não com betabloqueador	87

Estudo experimental – inibidor direto da renina

Tabela 1 - Peso corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de animais normotensos e hipertensos, treinados e/ou tratados com alisquireno	98
---	----

Comparação entre betabloqueador e inibidor direto da renina

Tabela 1 – Comparação das variáveis cardiovasculares PAM, PAS, PAD e FC entre os grupos hipertensos tratados com betabloqueador e inibidor direto da renina, sedentários e treinados.....	107
--	-----

1 INTRODUÇÃO

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta alta prevalência e baixo controle, sendo considerada um dos mais importantes fatores de risco modificáveis, tornando-se um problema de saúde pública. Assim, medidas devem ser tomadas a fim de melhorar esse quadro.

Dentre a terapia medicamentosa, os betabloqueadores são comumente prescritos, seja em terapia isolada² ou combinada com outras classes de antihipertensivos³. Sua ação ocorre através do bloqueio dos receptores β_1 , β_2 ou ambos, dependendo da especificidade de cada princípio ativo⁴. Nesse sentido, estudos demonstram que o nebivolol parece ser um betabloqueador mais eficiente quando comparado aos clássicos (atenolol e propranolol)^{5,6}, devido a sua capacidade em aumentar a síntese de óxido nítrico endotelial e, assim, aumentar a vasodilatação dependente do endotélio.

Além dos tratamentos antihipertensivos clássicos, o inibidor direto da renina (IDR) tem sido apresentado recentemente como uma nova proposta de tratamento e parece ser mais eficiente quando comparado a outras classes de antihipertensivos⁷. A inibição direta da renina não aumenta a secreção de renina pelo organismo, como os outros natriuréticos, tornando-se uma nova opção de tratamento para pacientes hipertensos resistentes a outros tratamentos⁸.

Em relação à terapia não medicamentosa, sabe-se que o treinamento físico, tanto aeróbio quanto resistido, pode contribuir de forma significativa na redução da pressão arterial (PA) de repouso em pacientes hipertensos, sendo que a magnitude dessa redução parece depender do tipo de exercício e do estágio da hipertensão⁹. Sendo assim, é interessante investigar a interação do tratamento medicamentoso com o treinamento físico, visto que normalmente indivíduos hipertensos que praticam exercício físico estão em tratamento com alguma classe de antihipertensivo. Os estudos que verificaram a interação do treinamento físico com os betabloqueadores não apresentaram resultados consistentes devido aos diferentes protocolos utilizados e, além disso, são poucos os estudos que verificaram o efeito da interação entre medicamento e treinamento em animais^{10,11,12} e, em seres humanos, apenas um estudo verificou o efeito do treinamento crônico¹³. Por outro lado, em relação à interação do treinamento físico com o inibidor direto da renina,

por ser uma nova proposta de medicamento, não foram localizados estudos sobre os mecanismos envolvidos, tanto em humanos quanto em animais.

Como já mencionado, é importante estudar a interação medicamento e o treinamento físico no sistema cardiovascular e, além disso, comparar os efeitos de uma terapia clássica (betabloqueador) com a nova proposta (inibidor direto de renina). Nesse sentido, a pesquisa em animais possibilita maiores interpretações por meio das análises fisiológicas e histológicas da interação do tratamento com o treinamento.

Contudo, torna-se necessário analisar os protocolos pelos quais a HAS é induzida. Estudos demonstraram que a inibição da óxido nítrico sintase por análogos da L-arginina (como o L-NAME), reduz a produção de óxido nítrico (NO), desencadeando a HAS¹⁴⁻¹⁶. Outros estudos demonstraram que a inibição crônica de NO produz elevação na PA, assim como alterações funcionais e estruturais no sistema renal e cardiovascular^{17,18}. Dessa forma, existe consenso na literatura de que a administração crônica de L-NAME induz a HA em ratos. No entanto, os protocolos de administração do L-NAME, tanto em sua concentração quanto ao tempo de administração, são variados. Sendo assim, esse protocolo de indução de HA será empregado no presente estudo. Para tanto, inicialmente foi realizado um estudo piloto, a fim de determinar a concentração de L-NAME e o período de administração programado para induzir HAS.

1.1 OBJETIVOS

Esta dissertação teve como objetivo principal verificar o efeito do treinamento físico aeróbio associado ao tratamento com betabloqueador ou inibidor direto da renina nas respostas cardiovasculares de ratos Wistar com hipertensão arterial induzida por L-NAME. Para contemplar o objetivo principal, esta dissertação foi dividida em estudos independentes. Primeiramente, foram realizadas duas revisões de literatura sobre: 1) o tratamento com betabloqueador em humanos e em animais, assim como sua interação com o treinamento físico aeróbio; e 2) o tratamento com o inibidor direto da renina e seus mecanismos no tratamento da hipertensão. Posteriormente, foram conduzidos estudos originais, com os objetivos específicos de:

- a) Testar um protocolo de hipertensão induzida por L-NAME, assim como o efeito de reversão promovido por um protocolo de treinamento conhecido;
- b) Verificar os efeitos do treinamento por natação associado à terapia com betabloqueador na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e morfologia do músculo cardíaco em ratos com hipertensão induzida por L-NAME e ratos normotensos;
- c) Verificar os efeitos do treinamento por natação associado à terapia com inibidor direto da renina na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e morfologia do músculo cardíaco em ratos com hipertensão induzida por L-NAME e ratos normotensos;
- d) Comparar o efeito do betabloqueador com o inibidor direto da renina, isolados ou associados ao exercício físico em ratos com hipertensão induzida por L-NAME.

1.2 REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010; 95 (1 supl 1):1-51
2. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. J Clin Hypertens. 2007;9(11):866-75.
3. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the metoprolol succinate felodipine antihypertension combination trial. Am H Hypertens. 2006;19:388-95.
4. Che Q, Schreiber MJ Jr, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going of style? Cleve Clin J Med. 2009;76:533-42.
5. Cosentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Felmayer-Werner G, Volpe M, Luscher TF. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta1-selective receptor blockade. J Hypertens. 2002;20:421-28.

6. Guerrero E, Voces F, Ardanaz N, Montero MJ, Arévalo M, Sevilla MA. Long-term treatment with nebivolol improves arterial reactivity and reduces ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:348-55.
7. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation.* 2008;118(7):773-84.
8. Bortolotto LA, Malachias MVB. Novos medicamentos na hipertensão resistente. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(supl 1): S13-15.
9. Anunciação PG, Polito MD. Hipotensão pós-exercício em indivíduos hipertensos: uma revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2011
10. Ghaemmaghani F, Gauquelin G, Allevard AM, Desplanches D, Favier R, Augoyard G, Gharib C. Attenuation by propranolol of exercise training effects in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1987;5:445-9.
11. Ghaemmagami F, Gauquelin G, Geelen G, Ilbabez J, Bouzeghrane F, Cherbal F, Meunier C, Gharib C. Effects propranolol and swim-training on blood pressure, plasma electrolytes, and vasopressin in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 1987;1:115-24.
12. Minami N, Yoshikawa T, Kataoka H, Mori N, Nagasaka M, Kurosawa H, Kanazawa M, Kohzuki M. Effect of exercise and beta-blocker on blood pressure and baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Am J hypertens.* 2003;16:966-72.
13. Westhoff TH, Franke N, Schimidt S, Vallbracht-Israng, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hyper.* 2007;21:486-93.
14. Souza HCD, De Araújo JE, Martins-Pinge MC, Cozza IC, Martins-Dias DP. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. *Auton Neurosci.* 2009;150:38-44.
15. Bell D, Campbell M, Wang X, Earle JA, Cosby SL, McDermott BJ. Adrenomedullin gene delivery is cardio-protective in a model of chronic nitric oxide deficiency combining pressure overload, oxidative stress and cardiomyocyte hypertrophy. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26:383-94.
16. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:401-8.
17. Souza HCD, Penteado DMD, Martins-Pinge MC, Neto OB, Teixeira VPA, Blanco HD, Silva VJD. Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88-93.
18. Raij L. Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1998; 189-93.

2 REVISÃO DE LITERATURA - HIPERTENSÃO ARTERIAL, BETABLOQUEADORES E TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO: UMA REVISÃO

2.1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante fator de causa de morbi-mortalidade, e está relacionada com maior risco de desenvolvimento de doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva¹.

Como tratamento farmacológico da HAS, os betabloqueadores são indicados como um dos cinco grupos fundamentais de drogas antihipertensivas. Eles atuam diretamente no sistema nervoso simpático, reduzindo o efeito negativo de sua ativação, além de interferir no aumento do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com conseqüente redução da pressão arterial (PA) de repouso^{2,3}.

Além do tratamento farmacológico da HAS, outras medidas são aconselhadas, como a modificação no estilo de vida. Dentre tais modificações, o treinamento físico regular (principalmente aeróbio) tem sido indicado como um importante tratamento não farmacológico devido aos ajustes autonômicos e/ou hemodinâmicos que podem influenciar as respostas cardiovasculares⁴. Além disso, estudos demonstraram que o exercício aeróbio crônico reduz significativamente os níveis séricos de marcadores inflamatórios^{5,6}, os quais são apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da HAS⁷⁻⁹. Inclusive, pesquisas apontam para a redução da PAM por várias horas após uma única sessão de exercício aeróbio realizada por pessoas hipertensas^{10,11}.

Contudo, as pesquisas ainda são limitadas quanto às relações entre o uso de medicamentos antihipertensivos e exercício físico regular. Por exemplo, estudos com animais mostraram que a combinação de terapia com betabloqueador e treinamento de natação ocasionou elevação da PAS quando comparada à terapia isolada ou ao treinamento isolado^{12,13}. Isso pode sugerir que a droga inibiu o efeito do exercício crônico ou vice-versa¹².

Por outro lado, estudos com seres humanos demonstraram que o tratamento com betabloqueador não atenuou a melhora proporcionada pelo exercício físico crônico¹⁴ e, além disso, foi verificado que o betabloqueador

cardioseletivo proporcionou maiores reduções na PAS 20 minutos após o exercício comparado ao não seletivo¹⁵.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura acerca do tratamento da HAS com betabloqueadores, associado ou não ao treinamento físico aeróbio, e sua interferência nas variáveis hemodinâmicas no sistema cardiovascular. Considerando a necessidade de contemplar os objetivos da melhor forma possível, esta revisão abordou a questão do estudo tanto em humanos quanto em animais.

2.2 BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS

A busca dos artigos foi realizada na base de dados *Medline*, utilizando o termo *beta blockers* associado aos seguintes termos: *hypertension*, *exercise*, *salt sensitive rats*, *cardiac biomarkers* e *not diabetics* no título ou no resumo. Além disso, foi estabelecido limite para incluir somente trabalhos originais publicados em inglês.

Como critérios de inclusão no estudo, foram considerados: 1) artigos originais, publicados até abril de 2010; 2) trabalhos que necessariamente envolvessem HAS; 3) amostra composta por humanos ou animais; 4) não abordar nenhum outro tipo de doença crônica 5) artigos que abordaram necessariamente o exercício aeróbio e 6) administração crônica do betabloqueador. Além disso, foram determinados critérios específicos para amostras envolvendo animais e humanos. Nos trabalhos que envolveram modelo animal, foram excluídos: a) artigos que envolveram outros animais que não ratos; b) estudos que apresentaram informações somente do músculo esquelético; c) trabalhos sem informações de PA e/ou frequência cardíaca (FC); d) estudos que verificaram somente o efeito dos receptores moleculares β ; e) tratamento agudo com betabloqueador; f) utilização de outros antihipertensivos sem informações de betabloqueadores; g) ratos normotensos; h) efeitos do treinamento e betabloqueador no remodelamento cardíaco; h) período menor que 21 dias de treinamento. Em estudos envolvendo seres humanos, foram excluídos: a) estudos de caso; b) quando o betabloqueador foi utilizado em casos que não tinham a finalidade de tratamento da hipertensão; c) quando os resultados apresentaram apenas o tratamento do betabloqueador

associado a outra droga e d) quando foi apresentado análise de estudos com diferentes metodologias.

Para melhor organização desta revisão, os estudos envolvendo modelos animais e humanos foram discutidos separadamente.

2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores inibem as respostas cronotrópicas e inotrópicas promovidas pela ação das catecolaminas nos receptores beta adrenérgicos. Existem três subtipos de receptores (β_1 , β_2 e β_3), sendo todos eles ligados a proteína G. Cada um desses receptores apresentam ações específicas¹⁶:

- Receptores β_1 : aumento do débito cardíaco devido ao aumento da frequência cardíaca e do volume de ejeção, liberação de renina nas células justaglomerulares e lipólise do tecido adiposo.
- Receptores β_2 : relaxamento da musculatura lisa (brônquios), lipólise do tecido adiposo, relaxamento gastrointestinal e da bexiga, dilatação das artérias do músculo esquelético, glicogenólise e gliconeogênese, aumento da secreção das glândulas salivares, inibição da liberação de histamina dos mastócitos e aumento da secreção de renina dos rins.
- Receptores β_3 : apresentam efeitos metabólicos, principalmente a estimulação da lipólise do tecido adiposo.

Tendo em vista a especificidade de cada receptor, os betabloqueadores podem ser classificados como não seletivos, seletivos e de ação vasodilatadora. As três classes de betabloqueadores apresentam diferentes mecanismos de ação. Os não seletivos bloqueiam os receptores dos subtipos β_1 (encontrados principalmente no miocárdio) e β_2 adrenérgicos (encontrados no músculo liso, pulmões, vasos sanguíneos e outros órgãos), devido a sua seletividade menos específica, apresentam efeitos periféricos mais acentuados e broncoconstrição. Os seletivos apresentam ação mais específica, bloqueando os receptores β_1 , que estão presentes em grande parte no coração, no sistema nervoso e nos rins, eliminando dessa forma o efeito de bloqueio periférico, observado para os não seletivos. Por fim os de ação vasodilatadora, que além de bloquear os receptores β -adrenérgicos apresentam ação vasodilatadora, devido ao

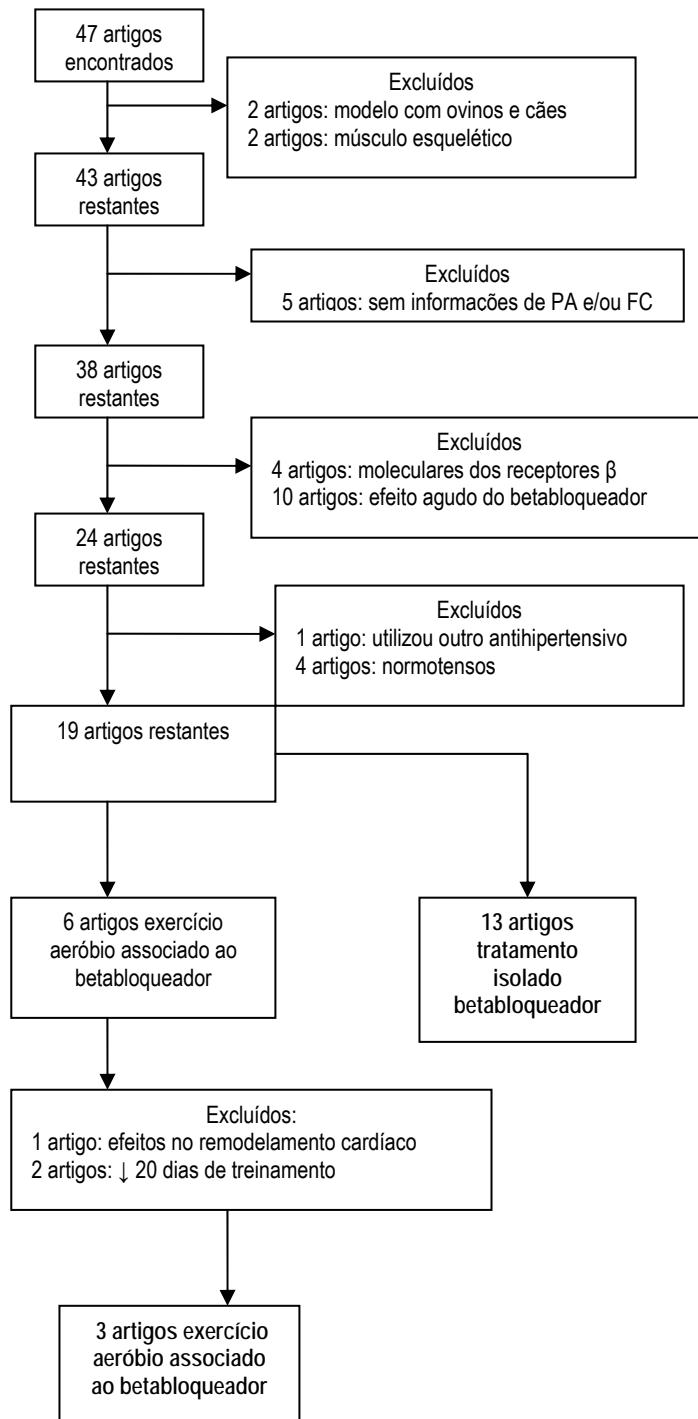
bloqueio dos receptores α 1-adrenérgicos (carvedilol e labetalol) e por produção de óxido nítrico (nebivolol)¹⁷.

Os mecanismos antihipertensivos dos betabloqueadores são complexos e não estão totalmente esclarecidos na literatura. Alguns dos possíveis mecanismos envolvidos são: redução da FC com conseqüente redução do débito cardíaco, inibição da liberação de renina pelas células justaglomerulares, inibição da atividade simpática, redução do retorno venoso e do volume plasmático, redução do tônus vasomotor e vascular, melhora na complacência vascular, possível readaptação dos barorreceptores, atenuação da resposta às catecolaminas em situações de estresse e liberação de óxido nítrico (nebivolol)¹⁸⁻²². Além de apresentar efeito antihipertensivo, os betabloqueadores (principalmente carvedilol, metropolol, bisoprolol e nebivolol) também são prescritos no tratamento da insuficiência cardíaca, principalmente por induzir o remodelamento reverso (redução da massa ventricular e alteração do formato ventricular próximo a normalidade), aumentando a sobrevida e reduzindo a mortalidade desses pacientes²³.

2.4 ESTUDOS ENVOLVENDO ANIMAIS

Após os filtros de buscas, foram encontrados 47 artigos. Foram excluídos ainda trabalhos envolvendo outras espécies animais (que não ratos), outros tecidos e órgãos não relacionados ao sistema cardiovascular, trabalhos que não forneciam informações de PA e/ou FC, estudos com foco em mecanismos moleculares dos receptores β e estudos que verificaram respostas agudas aos betabloqueadores (Figura 1). Após os critérios de inclusão, foram selecionados 10 trabalhos que associaram o treinamento aeróbio com o tratamento crônico de betabloqueadores e 14 trabalhos que verificaram o efeito isolado do tratamento crônico com betabloqueadores no sistema cardiovascular.

Figura 1 - Processo de seleção para os estudos envolvendo animais



Os principais resultados dos estudos que realizaram o tratamento crônico com betabloqueador estão demonstrados na Tabela 1. As metodologias variam quanto aos: a) protocolos de indução de hipertensão – inibição da síntese de óxido nítrico (L-NAME)²⁴, ingestão de cloreto de sódio (NaCl)²⁵⁻³⁰, espontaneamente

hipertensos (*Spontaneously Hypertensive Rats* - SHR)³¹⁻³⁴, cirurgia renal (*Renal Hypertensive Rats* - RHR)^{32,36} e com acetato deoxicorticosterona e solução salina (DOCA/sal)³²; b) princípios ativos: propranolol^{24,31,32,35,36}, atenolol^{24,26,31,32,35}, bisoprolol^{25,29}, pindolol^{31,36}, oxprenolol e labetalol³¹, nebivolol^{26,34}, betaxolol^{27,28}, carvedilol³³ e metoprolol³⁰. Além disso, houve diferença entre o tempo de tratamento, via de administração do medicamento e período e equipamentos de monitorização da PA e FC.

Tendo em vista a classificação dos betabloqueadores, alguns estudos compararam os efeitos dos betabloqueadores não seletivos e seletivos na PA e FC e os possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos^{24,31,32,35}. Foi demonstrado que o tratamento com propranolol ou atenolol em doses correspondentes a 30mg/dia ou 100mg/dia reduziu a PAM em mesma magnitude (aproximadamente 39 mmHg)²⁴. No entanto, apesar da redução, a PAM apresentou-se elevada para os grupos tratados com propranolol e atenolol (aproximadamente 137 mmHg e 135 mmHg, respectivamente) comparado ao grupo normotenso (126±1,0 mmHg)²⁴. Essa redução também foi observada em animais SHR, sendo que, para o propranolol, a redução foi observada apenas na 4^a e na 8^a semana de tratamento, e ambos os medicamentos foram eficientes em reduzir a FC³². No entanto, em animais hipertensos DOCA/sal não foram observadas reduções significativas tanto para a PAS quanto para a FC, assim como para os animais SHR, nos quais foram observadas reduções apenas para as doses correspondentes a 15mg/kg³². De acordo com esses estudos^{15,31}, não existem diferenças entre os betabloqueadores seletivos e não seletivos (apesar de apresentarem mecanismos de ação distintos, onde os seletivos atuam bloqueando apenas receptores β_1 e os não seletivos bloqueando β_1 e β_2), e a ação antihipertensiva depende principalmente do mecanismo que induziu a HAS.

Por outro lado, Kudo et al³⁵. observaram maior hipotensão e menor FC para o propranolol comparado ao atenolol, considerando o delta de variação. Além disso, demonstraram que o tratamento com atenolol reduziu significativamente a PAM de repouso, enquanto esse mesmo comportamento não foi observado para o propranolol.

Além desses estudos^{24,31,32,35}, um experimento verificou o efeito de diferentes concentrações das três classes de betabloqueadores – propranolol, pindolol e oxprenolol (não seletivos), atenolol (seletivo) e labetalol (misto) – em

animais SHR³¹. A partir da primeira semana de tratamento, foi possível observar como efeito imediato a redução da FC, sendo os efeitos anti-hipertensivos observados somente após seis semanas de tratamento (associados a diminuição da FC) para todos os betabloqueadores e concentrações, exceto o pindolol, que apresentou efeito somente após 12 semanas de administração e com pouca redução na FC. Além dessa exceção, o labetalol também apresentou comportamento diferente da maioria dos betabloqueadores utilizados, sendo observados resultados satisfatórios na redução da PA nas primeiras semanas de tratamento. Essa resposta do labetalol pode ser devido a sua função de α -bloqueio. Sendo assim, o estudo em questão evidenciou que os betabloqueadores apresentam mecanismos de ação distintos, podendo ser centrais ou periféricos, mas as variáveis apresentadas não explicaram esses possíveis mecanismos, assim como o efeito dose-dependente não foi claramente estabelecido.

Outros estudos também verificaram os efeitos isolados dos bloqueadores seletivos^{25-30,34}, não seletivos³⁶ e misto³³. Por exemplo, Uehara et al.²⁹ e Nishio et al.²⁵ verificaram o efeito do bisoprolol em ratos Dahl (animais sensíveis a ingestão de sal). Apesar de utilizarem diferentes doses, ambos os estudos demonstraram efeitos significativos na redução da PAS para os animais tratados quando comparados aos seus controles. Ao comparar os efeitos entre altas doses (250 mg/kg/dia) e baixas doses (12,5 mg/kg/dia), não foram encontradas diferenças significativas em relação ao efeito antihipertensivo. Por outro lado, a redução da FC apresentou efeito dose-dependente²⁵. Além desses, outros estudos confirmaram esses achados com diferentes doses para o nebivolol e atenolol^{26,34}. Porém, estudos envolvendo betaxolol em pequenas doses (0,9mg/kg/dia) não encontraram reduções significativas na PAS e FC em animais com hipertensão induzida por sal^{27,28}. Além disso, outro estudo encontrou reduções significativas somente para a FC no tratamento com metoprolol³⁰.

Em relação aos betabloqueadores não seletivos, apenas um trabalho verificou seu efeito isolado, utilizando propranolol e pindolol em animais com hipertensão induzida por cirurgia renal³⁶. Foi observada redução na PA caudal para ambos os grupos tratados em relação aos seus controles. A HAS esteve associada ao aumento do peso relativo do coração, mas somente o pindolol foi eficiente em atenuar a hipertrofia cardíaca. As divergências entre os resultados podem ter ocorrido devido aos diferentes mecanismos fisiológicos dos betabloqueadores,

apesar de pertencerem à mesma classe. Foi demonstrado que o propranolol não é muito eficaz em reduzir hipertrofia cardíaca, devido à característica de apresentar respostas dose-dependente, apesar de essa resposta não ter sido verificada no estudo. Por outro lado, o pindolol apresenta ação vasodilatadora e, assim, as condições de descarga do ventrículo esquerdo são mais favoráveis e, conseqüentemente, ocorre um menor estresse sistólico final durante a ejeção.

Por fim, Yoshimoto et al.³³ verificaram o efeito do betabloqueador carvedilol (misto). Foram observadas reduções significativas tanto para a PAS quanto para a FC após uma semana de tratamento até a quarta semana de tratamento, sendo as melhores respostas observadas na segunda e quarta semana.

De acordo com os experimentos citados, percebe-se que existe consenso na literatura quanto aos efeitos benéficos dos betabloqueadores no controle da PA. Contudo, os mecanismos fisiológicos envolvidos nessa ação, embora diferentes entre os medicamentos, ainda são desconhecidos. Sendo assim, serão discutidos os possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos nesses estudos.

Em estudos que inibiram a síntese de NO para induzir à HAS, foram observadas áreas de necrose e fibrose das células musculares cardíacas, devido à diminuição no fluxo sanguíneo coronariano^{24,39,40}. Foi demonstrado que o atenolol e o propranolol diminuem essas áreas de lesão devido ao aumento no fluxo sanguíneo, mas sua ação sobre a síntese de NO ainda permanece desconhecida²⁴. Por outro lado, estudos mais recentes evidenciaram que o nebivolol apresentou vantagens sobre outros betabloqueadores, devido ao seu efeito vasodilatador mediado pela síntese de NO^{26,34}. De forma semelhante, o betaxolol²⁸ também pode diminuir a fibrose perivascular e a hiperplasia microvascular coronária. Além disso, o nebivolol também pode prevenir a disfunção endotelial e inibir endotelina-1, por apresentar potente efeito antioxidante³⁴.

Em relação às mudanças estruturais no sistema cardiovascular, sabe-se que a HAS pode provocar o remodelamento cardiovascular. Sendo assim, alguns estudos confirmam a capacidade de os betabloqueadores atenuarem essas modificações^{27-30,34}. Por outro lado, outros experimentos não demonstram efeito eficaz na redução da hipertrofia cardíaca^{29,36}.

Yoshimoto et al.³³ verificaram que os níveis plasmáticos do peptídeo atrial natriurético apresentaram-se elevados no tratamento com o carvedilol. Esse aumento potencializa a ação hipotensora deste medicamento e estimula a resposta

vascular ao peptídeo atrial natriurético. Por apresentar esses efeitos, o tratamento com carvedilol pode ser considerado importante no tratamento de doenças cardiovasculares.

Tendo em vista os benefícios do tratamento com betabloqueadores na HAS, alguns estudos também investigaram seu efeito associado ao exercício físico aeróbio crônico^{12,13,38}. Assim, esses estudos utilizaram betabloqueadores seletivos³⁰ e não seletivos^{12,13}.

Minami et al.³⁸ verificaram que podem existir diferenças nos valores de PAS dependendo do método empregado para sua aferição. Foi observado, através do método direto, que tanto o tratamento com bisoprolol quanto o treinamento aeróbio, tratados de forma isolada, são eficientes em reduzir a PAM e FC de repouso. No entanto, quando o treinamento físico foi associado ao tratamento com o medicamento, não houve diferença em relação ao grupo tratado. Esse resultado sugere que esse tipo de treinamento não é cumulativo ao efeito do bisoprolol em condições de repouso. Por outro lado, quando a PA e FC foram mensuradas pelo método indireto, o grupo tratado e treinado apresentou maiores reduções, comparado ao grupo tratado. A diferença entre esses resultados podem ser atribuídas devido às diferentes condições de manipulação dos animais para cada método, assim como níveis de estresse, que pode aumentar a atividade simpática.

Em outros estudos utilizando o propranolol associado à natação^{12,13}, também foi observado efeito benéfico tanto do treinamento físico, quanto do betabloqueador em reduzir a PAS. No entanto, ao combinar o tratamento com betabloqueador e o exercício crônico, em animais SHR, foram observados valores mais elevados de PAS em relação aos animais submetidos ao tratamento isolado com betabloqueador ou treinamento físico. Dessa forma, ainda não está claro se o propranolol reduz os efeitos do exercício crônico ou vice-versa¹². O treinamento físico produz aumento do volume sanguíneo central com perda de sódio em animais hipertensos e, por outro lado, o propranolol produz aumento no volume sanguíneo sem perda de sódio. Assim, a combinação do betabloqueador com o treinamento induz a hemodiluição e aumenta o volume sanguíneo com inibição da vasopressina. Os efeitos benéficos do treinamento físico e betabloqueador se opõem em relação à PAS em ratos hipertensos¹³.

Devido às divergências encontradas entre os estudos e a falta de esclarecimento da interação existente entre o tratamento com betabloqueador e o

treinamento físico, é importante ter cautela ao submeter um indivíduo em tratamento a um programa de treinamento físico, tendo em vista os resultados obtidos em estudos com animais, que podem ser reportados em grande parte para seres humanos. Além disso, deve-se levar em conta, as diferenças encontradas entre os estudos em partes, devido as diferentes metodologias empregadas, de treinamento, aferição das variáveis e tratamento com betabloqueador. Assim, futuros estudos que investiguem o efeito da interação entre betabloqueador e o treinamento físico seriam interessantes, tanto em seres humanos quanto em animais.

Tabela 1 - Comportamento da PA e FC de animais submetidos ao tratamento com betabloqueador.

Estudo	Animais	n (total)	Indução da Hipertensão	Princípio Ativo/ Volume	Via de Administração	Tempo de Tratamento	Método de Medida da PA e FC	Resultados
Pacca et al. ²⁴	Ratos Wistar	90	L-NAME (20mg/dia)	Propranolol: 30mg/dia Atenolol: 30mg/dia	Dissolvidos em água potável	8 semanas	Cauda-manguito	↓PAM tratamento com propranolol e atenolol
Nishio et al. ²⁵	Ratos Dahl sensíveis ao sal	54	NaCl 8%	Bisoprolol: 12,5mg/kg/dia e 250mg/kg/dia	Dissolvidos em água potável	15 semanas	Cauda-manguito	↓PAS grupos tratados; ↓FC para o grupo baixa dose em relação ao controle; ↑FC comparado ao grupo alta dose
Takeda et al. ³¹	Ratos SHR	?	Esportaneamente hipertensos	Propranolol: 1,5mg/kg2x/dia e 15mg/kg2x/dia Pindolol: 15mg/kg 2x/dia Oxprenolol: 1,5mg/kg 2x/dia, 15mg/kg2x/dia e 30mg/kg 2x/dia Atenolol: 15mg/kg2x/dia, 30mg/kg2x/dia e 40mg/kg/2x/dia *Labetalol: 25mg/kg 1x/dia, 50mg/kg/1x/dia e 100mg/kg/1x/dia	Gavagem	12 semanas	PA: Cauda-manguito FC: tacômetro digital de cauda	↓FC imediata para o grupo propranolol vs controle; ↓PAS a partir da 4ª semana no grupo propranolol
Cosentino et al. ²⁶	Ratos Dahl sensíveis ao sal	32	NaCl 4% na ração	Nebivolol: 10mg/kg/dia Atenolol: 100mg/kg/dia	Misturados na ração	8 semanas	PA e FC: Cauda-manguito	↓PAS no grupo nebivolol e atenolol; ↓FC para ambos os grupos
Takeda et al. ³²	Ratos Wistar: hipertensos DOCA/sal; hipertensos por cirurgia renal (RHR) e SHR	?	Nefrectomia, DOCA/sal 10mg/kg e água potável substituída por NaCl 1%; artéria renal grampeada e espontaneamente hipertensos	Atenolol: 15; 30 e 45mg/kg 2x/dia Propranolol: 1,5 e 15mg/kg 2x/dia	Gavagem	8 semanas	PA e FC: esfigmomanômetro fotoelétrico	SHR: ↓PAS com todas as doses de atenolol e para 15mg/kg de propranolol após 4 e 8 semanas . 11 semanas: todos foram eficientes/ ↓FC DOCA/sal: atenolol e propranolol NS ↓PAS/ ↓FC para todas as doses RHR: ambas as drogas NS ↓PAS e ↓FC apenas com 15mg/kg de ambos
Kobayashi et al. ²⁷	Ratos Dahl sensíveis (DS) e resistentes (DR)ao sal	21	8%de NaCl na ração	Betaxolol: 0,9mg/kg/dia	Dissolvido em água potável	5 semanas	PAS: cauda-manguito FC: ?	NS
Kobayashi et al. ²⁸	Ratos Dahl sensíveis (DS) e resistentes (DR)ao sal	21	8%de NaCl na ração	Betaxolol: 0,9mg/kg/dia	Dissolvido em água potável	5 semanas	PAS: cauda-manguito FC: ?	NS

Continuação da Tabela 1.

Estudo	Animais	n (total)	Indução da Hipertensão	Princípio Ativo/ Volume	Via de Administração	Tempo de Tratamento	Método de Medida da PA e FC	Resultados
Uehara et al. ²⁹	Ratos Dahl Iwai sensíveis (DS) e resistentes (DR) ao sal	21	4% de NaCl na ração	Bisoprolol: 20mg/kg	Misturados na ração	6 semanas	PAS: cauda-manguito	↓PAS
Yoshimoto et al. ³³	Ratos SHR	23	Espontaneamente hipertensos	Carvedilol: 30mg/kg/dia	Gavagem	4 semanas	PAS e FC: cauda- manguito	↓PAS e FC: 1ª à 4ª semana
Guerrero et al. ³⁴	Ratos SHR e normotensos Wistar Kyoto (WKY)	24-36	Espontaneamente hipertensos	Nebivolol: 8mg/kg/dia	Dissolvido em água potável	9 semanas	PAS e FC: cauda-manguito com sensor fotoelétrico	↓aguda na PAS ↓FC
Saragoça et al. ³⁶	Ratos Wistar (RHR)	67	Cirurgia: artéria renal esquerda grampeada	Propranolol: 5mg/kg/dia Pindolol: 1mg/kg/dia	Via oral (?)	8 semanas	PA: cauda-manguito	Propranolol: NS entre tratados e não tratados Pindolol: ↑hipertrofia para os não tratados em comparação aos tratados
Kudo et al. ³⁵	Ratos SHR	42	Espontaneamente hipertensos	Atenolol: 100mg/kg/dia Propranolol: 100mg/kg/dia Salina: 5ml/kg/dia	Via oral (?)	17 dias	PA: cânula aórtica (sistema eletrônico) FC: cardiômetro	Propranolol ↓FC e ↑hipotensão em relação ao atenolol Atenolol: ↓ PAM de repouso comparado ao salina
Kobayashi ³⁰	Ratos Dahl sensíveis ao sal	61	8%NaCl na ração	Metoprolol: 100mg/kg/dia	Dissolvido em água potável	15 semanas	PA e FC: punção direta na artéria carótida ou femoral (transdutor de pressão e amplificador)	↓FC

(*) Labetalol- tem ação de alfa e betabloqueador; ↑ - aumento significativo; ↓ - redução significativa; ? - sem informação; NS - não significante

Tabela 2. Comportamento da PA e FC de animais submetidos ao tratamento com betabloqueador e ao treinamento físico.

Estudo	Animais	n (total)	Indução da hipertensão	Princípio ativo/volume	Via de administração	Tempo de Tratamento	Método de Medida da PA e FC	Treinamento	Resultados
Minami et al. ³⁸	Ratos SHR	32	Espontaneamente hipertensos	Bisoprolol: 20mg/kg/dia	Gavagem	12 semanas	Cauda-manguito e transdutor e amplificador	Tipo: esteira Intensidade: 20m/min, sem inclinação Duração: 60min/dia Tempo total: 12 semanas	↓ PAS e FC
Ghaemmaghami et al. ¹²	Ratos WKY e SHR	64	Espontaneamente hipertensos	Propranolol: 10mg/kg/dia	Subcutânea	11 semanas	Pletismografia (artéria caudal)	Tipo: natação 5x por semana Carga: sem carga Duração: inicial de 10min com incremento de 10min/dia até atingir 2h/dia Tempo total: 11 semanas	↓FC repouso pra WKY propranolol comparado aos outros grupos ↓PAS para os grupos propranolol comparado aos treinados
Ghaemmaghami et al. ¹³	Ratos WKY e SHR	64	Espontaneamente hipertensos	Propranolol: 10mg/kg/dia	Subcutânea	11 semanas	Pletismografia (artéria caudal)	Tipo: natação 5x por semana Carga: sem carga Duração: inicial de 10min com incremento de 10min/dia até atingir 2h/dia Tempo total: 11 semanas	↓PAS em SHR treinados ↓PAS SHR e WKY tratados com propranolol ↑PAS SHR treinados e tratados em relação aos somente treinados ou tratados

SHR – Spontaneously Hypertensive Rats; WKY – Wistar Kyoto; EX – animais do grupo treinado; ↑ - aumento significativo; ↓ - redução significativa

2.5 ESTUDOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Os critérios para seleção dos artigos envolvendo seres humanos seguiram os critérios básicos utilizados para selecionar os estudos envolvendo animais, sendo os critérios específicos apresentados na Figura 2.

Diversos estudos verificaram o efeito dos betabloqueadores seletivos^{40,45,48,50,53,61,63,64}, não seletivos^{42,50,57,63,64} ou mistos^{54,61} em pacientes hipertensos. Além disso, houve pesquisas que compararam o efeito dos betabloqueadores com outras drogas antihipertensivas, como os bloqueadores dos canais de cálcio^{41,44,49,52,60,62}, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)^{49,51,52,56,60,62}, diuréticos^{43,46,49,58,62}, antagonistas dos receptores da angiotensina^{43,55,60} e alfa bloqueadores^{46,59,60}.

Em estudos que utilizaram apenas o tratamento com betabloqueadores, todos observaram redução significativa nas variáveis cardiovasculares^{42,45,48,50,53,54,57,61,63,64}. Entre esses estudos, alguns utilizaram diferentes classes de betabloqueadores^{42,50,53,61,63,64}. Dessa forma, devido à distinção entre os protocolos, alguns estudos demonstraram maiores reduções aos betabloqueadores seletivos em relação aos não seletivos para a PAS, PAD e FC^{42,64} e redução na PAS para os não seletivos comparado aos seletivos⁵⁰. Uma possível explicação para a diferença encontrada entre os estudos pode ser explicada devido às diferentes doses utilizadas, além das características farmacológicas de cada princípio ativo.

Outros estudos avaliaram apenas as respostas ao tratamento com os betabloqueadores seletivos^{45,48,53}. Por exemplo, Saunders et al.⁴⁵ estudaram o efeito de diferentes doses de nebivolol em pacientes afro-americanos hipertensos estágio I e II. Esse medicamento foi eficiente em todas as doses (2,5; 5; 10 ou 40mg/dia) em reduzir a PAS. No entanto, essa redução apresentou efeito dose resposta, sendo que as maiores reduções foram observadas a partir de 10mg/dia (mas todas as doses apresentaram reduções comparadas ao período placebo). Nesse estudo⁴⁵, não foram observadas alterações significativas nos níveis do colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, sendo observada redução apenas para o colesterol de alta densidade (HDL) para as doses correspondentes a 5mg/dia e 40mg/dia. Contudo, os autores não atribuem essa alteração ao efeito da dose de nebivolol, pois foram testadas diferentes doses, e não houve relação com as alterações para o

LDL e HDL. Esse estudo apresenta grande relevância clínica, pois indivíduos afro-americanos geralmente apresentam baixa tolerabilidade à monoterapia com betabloqueador^{52,58}. Nesse contexto, as propriedades vasodilatadoras através da estimulação da L-arginina/NO via endotélio do nebivolol parece ter um efeito significativo no tratamento antihipertensivo para afro-americanos.

Por outro lado, Dhakam et al.⁵³, ao compararem o efeito do nebivolol com o atenolol em idosos com HAS isolada, observaram que não houve diferença na redução da PAS e PAD entre eles. Porém, observaram menor pressão de pulso (PP) central para o nebivolol, além de ter apresentado menos impacto na aorta. Já o estudo de Soucek et al.⁴⁸, o qual comparou o betaxolol com o metoprolol, demonstrou reduções na PAS e PAD para ambos medicamentos após três meses de tratamento, mas apenas o metoprolol reduziu a PP. Além disso, este estudo⁴⁸ apresentou resultados que sustentam a hipótese de que uma dose por dia de betabloqueador é suficiente, já que seu efeito durante 24h foi eficiente.

Com o objetivo de investigar o efeito das doses do medicamento entre o dia e a noite, Neutel et al.⁵⁷ compararam o efeito entre o propranolol com liberação tradicional e o propranolol com liberação tardia. Os autores observaram que ambos são eficientes em reduzir a PA. No entanto, o propranolol com liberação atrasada apresentou maior redução no duplo produto no período da manhã, comparado ao tradicional. Nesse período, a incidência de isquemia do miocárdio é aumentada, dessa forma é interessante diminuir a demanda de trabalho. Assim, o tratamento com o propranolol de liberação tardia pode ser uma alternativa interessante de tratamento. Porém, apesar dos achados serem interessantes, os autores esclarecem que são necessários mais estudos para suportar esses resultados.

Weber et al.⁵⁴ verificaram o efeito de diferentes doses do betabloqueador misto carvedilol, administrado uma vez ao dia. Foi observado que houve redução significativa na PAS e PAD em todas as doses comparado ao placebo. Além disso, a média da monitorização ambulatorial da PA no período de 20 a 24h após a administração do medicamento demonstrou que a redução da PAS e PAD foi dose dependente. Outro estudo⁶¹ comparou os efeitos do carvedilol com o acebutolol administrado durante 12 meses em negros. Foi observada redução na PAS, PAD e FC para ambos os medicamentos durante o dia e na medida casual, não sendo encontrada diferenças significativas entre os medicamentos. Nesse

estudo, houve a necessidade de combinar o uso de diuréticos com betabloqueador. Dessa forma, estratégias como essa parecem ser mais eficientes em controlar a PA para essa população.

Além da monoterapia, alguns estudos compararam o efeito do tratamento combinado do betabloqueador e outros medicamentos antihipertensivos^{41,44,51,58}. Entre esses estudos, Papademetriou⁴⁴ demonstrou que a maioria dos pacientes que participaram do estudo (78%) respondeu de forma favorável a monoterapia com o nebivolol, após nove meses de tratamento. Além disso, observou que os efeitos antihipertensivos deste medicamento perdura em longo prazo, demonstrando uma tolerabilidade favorável.

Por outro lado, outros estudos demonstraram que o efeito do betabloqueador combinado a outros medicamentos antihipertensivos é mais eficaz em reduzir a PA, quando comparado a monoterapia^{41,51,58}. Mais ainda, existem evidências de que baixas doses com a terapia combinada seja mais eficiente do que altas doses de terapia isolada⁴¹. A partir desses resultados, vale ressaltar que o estudo que demonstrou efeito favorável a monoterapia⁴⁴ utilizou o nebivolol, que é um betabloqueador com efeitos adicionais comparado aos betabloqueadores mais tradicionais (como o atenolol e metropolol), os quais foram utilizados nos estudos que demonstraram a terapia combinada mais eficiente^{41,51,58}. Dessa forma, seria interessante comparar a monoterapia utilizando o nebivolol com a terapia combinada deste medicamento a outras drogas antihipertensivas.

Nessa perspectiva, Morgan et al.⁶² demonstraram que em pacientes idosos hipertensos é mais adequado iniciar a terapia com bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos em baixa dose, visto que os betabloqueadores mostraram-se menos eficientes. Dessa forma, se o controle não for alcançado, a sugestão dos autores é que seja utilizada a terapia combinada com baixas doses.

Em alguns estudos que compararam os betabloqueadores com outros antihipertensivos^{43,46,47,49,52,55,56,60,62}, houve consenso de que o betabloqueador reduz mais a FC que os demais antihipertensivos. Mas também foi verificado que o betabloqueador é menos eficiente comparado aos bloqueadores dos canais de cálcio^{52,62} ou diuréticos⁶², e mais eficiente em reduzir a PAD comparado ao antagonista do receptor da angiotensina – apesar de ambos terem reduzido a PAS e de não terem apresentado qualquer influência negativa no débito cardíaco e volume de ejeção⁵⁵. Por outro lado, alguns estudos não verificaram

diferenças significativas na PA no tratamento com betabloqueador, comparado a outros antihipertensivos^{43,46,47,49,56,59,60}.

Além do tratamento medicamentoso, o treinamento físico aeróbio tem sido considerado importante coadjuvante no tratamento da HAS. Dessa forma alguns estudos analisaram seu efeito crônico associado ao tratamento com betabloqueadores¹⁴ e a maior parte dos trabalhos encontrados na presente revisão verificou o efeito agudo do exercício físico em indivíduos hipertensos tratados com betabloqueadores⁶⁵⁻⁷³. Por exemplo, Westhoff et al.¹⁴ estudaram o efeito de um programa de caminhada durante 12 semanas nas respostas cardiovasculares de idosos hipertensos com e sem tratamento de betabloqueadores. Os resultados encontrados demonstraram que nos grupos que realizaram o treinamento físico isolado ou o treinamento associado com betabloqueador houve redução significativa na PAS e PAD. A partir desses resultados, os autores concluíram que o beta bloqueio não atenua a melhora da função endotelial proporcionada pelo exercício físico crônico. No entanto, esses resultados podem ainda ser discutidos, pois nesse estudo houve utilização de outras drogas antihipertensivas, as quais não foram controladas pelo experimento. Assim, os resultados encontrados podem não ser atribuídos somente ao efeito do betabloqueador, mas também dos outros medicamentos.

Entre os estudos que verificaram o efeito agudo do exercício físico em pacientes tratados com betabloqueadores, alguns associaram o betabloqueador a outras classes de antihipertensivos^{65,66,69} e outros utilizaram somente betabloqueadores^{15,67-69,71-73}. Dos estudos que utilizaram somente o betabloqueador como terapia antihipertensiva, foi investigado o efeito de betabloqueadores seletivos comparado aos não seletivos^{15,69,72}, o efeito dos betabloqueadores mistos^{67,68} e o efeito isolado de betabloqueadores seletivos^{71,73} após uma sessão aguda de exercício físico. Nesse contexto, ao comparar o metoprolol (seletivo) com o propranolol (não seletivo), Vandogen et al.¹⁵ encontraram maior hipotensão após 20 minutos para o metoprolol comparado ao propranolol. Por outro lado, van Baak et al.⁶⁹ não encontraram diferenças hemodinâmicas durante o exercício físico em esteira entre propranolol, metoprolol e pindolol bem como na hipotensão pós-exercício, mas todos foram eficientes em reduzir a PAS durante o exercício comparado ao placebo. Já Holmberg et al.⁷² comparou os efeitos do sotalol com o propranolol, alprenolol, metoprolol e atenolol em repouso e após uma sessão de

exercício físico a 60% do $VO_{2máx}$ em cicloergômetro, e identificaram que o sotalol controlou a PA de repouso, mas não controlou a PA de exercício (apesar da redução na FC). Ao analisar tais pesquisas, é importante considerar as diferenças entre os protocolos utilizados e o tempo de tratamento com betabloqueador. Além disso, foram encontradas evidências de que o uso crônico do betabloqueador pode ocasionar maior utilização de carboidratos ou aumento no metabolismo anaeróbio, reduzindo a capacidade de realizar exercício aeróbio. Foi demonstrado também que, apesar do aumento das catecolaminas após o exercício, o betabloqueador cardioseletivo metoprolol foi eficiente em manter os valores de PAS e PAD menores, quando comparado ao propranolol¹⁵.

Manttari et al.⁷³ e Nodari et al.⁷¹ comparam o efeito entre diferentes betabloqueadores cardioseletivos após uma sessão aguda de exercício físico. O primeiro estudo comparou o acebutolol com o metoprolol e a única diferença encontrada entre eles foi a FC de repouso, a qual foi menor para o acebutolol. Essa diferença pode ser explicada por sua propriedade em apresentar atividade simpatomimética intrínseca. No entanto, ao comparar o atenolol com o nebivolol, foi observado que o nebivolol apresentou melhores respostas nas variáveis hemodinâmicas, seja em repouso ou no pico máximo de esforço durante o exercício físico comparado ao atenolol⁷¹. Essa diferença entre o atenolol e o nebivolol provavelmente estão relacionadas às propriedades do nebivolol em melhorar a função diastólica pela liberação do NO endotelial.

Além desses estudos que verificaram o efeito de betabloqueadores com diferentes ações hemodinâmicas, outros estudos utilizaram outros tipos de medicamentos antihipertensivos. Dentre esses estudos, foi feita a comparação de betabloqueadores com bloqueadores dos canais de cálcio^{65,70} e com inibidores da ECA⁵⁸. Os estudos de Franz et al.⁶⁵ e Cohen-Solal et al.⁷⁰, que analisaram tanto os betabloqueadores quanto os antagonistas dos canais de cálcio, encontraram resultados semelhantes quanto aos valores de FC, os quais foram menores somente para os grupos tratados com betabloqueador. Quanto aos valores de PA, foi possível observar que os valores de repouso no período do tratamento foram semelhantes em ambas as classes de medicamentos, quando comparada ao grupo placebo^{65,70}. No entanto, os resultados são controversos em relação às reduções da PAS durante e após o teste, sendo encontrada maiores reduções para os antagonistas dos canais de cálcio⁶⁵ e, em outro estudo, as maiores reduções foram observadas pelo

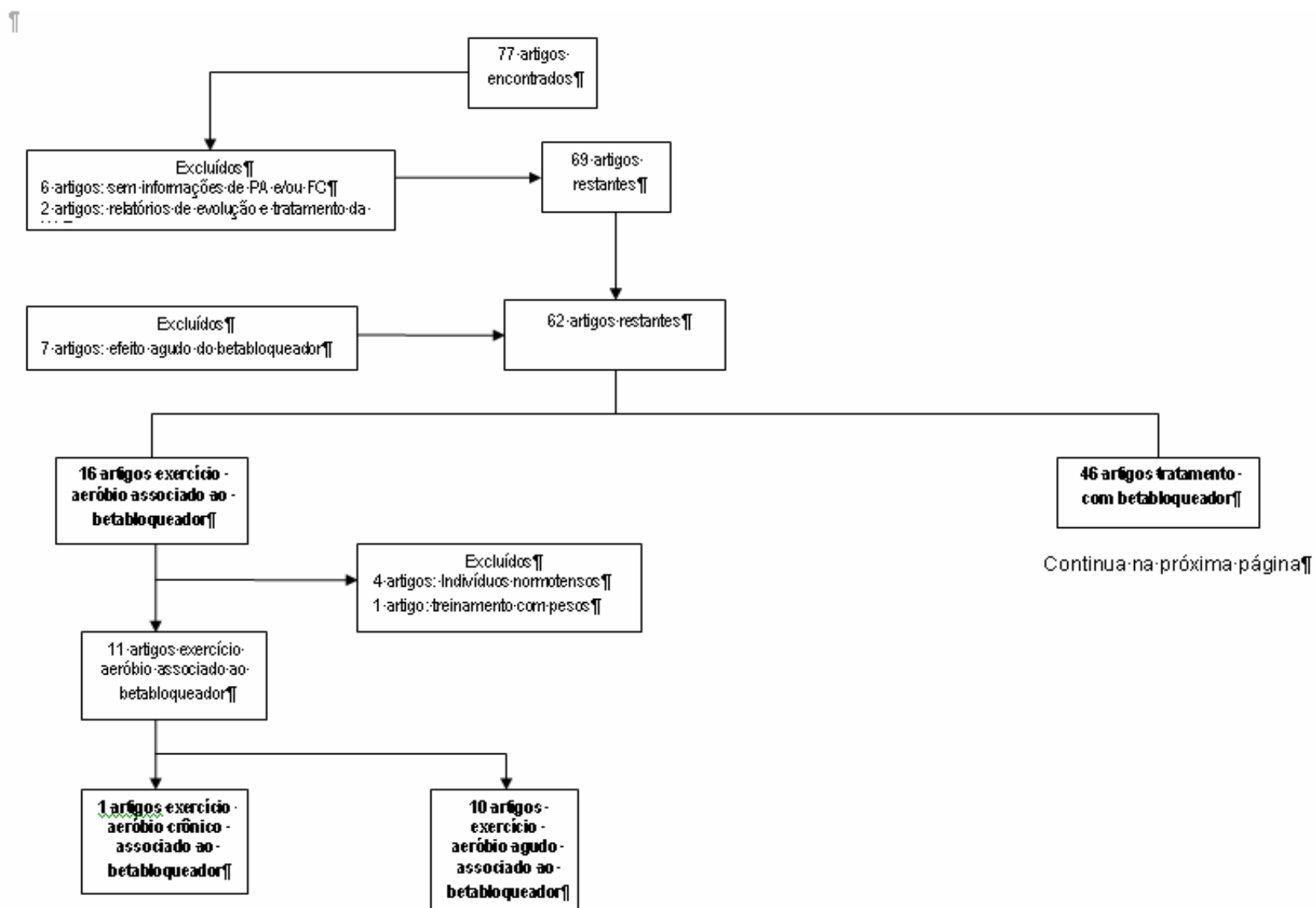
tratamento com betabloqueador⁷⁰. Essa diferença nos resultados pode ser explicada, em parte, pela diferença dos protocolos utilizados, assim como o princípio ativo determinado para cada estudo. Por isso, não é possível tomar nenhuma posição, sendo necessários mais estudos que esclareçam essas diferenças. Para suprir as limitações de cada medicamento, no tratamento da hipertensão arterial moderada e severa, é interessante o tratamento combinado dos antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueador⁶⁵.

Sullivan et al.⁶⁶ verificaram o efeito a curto prazo do inibidor da ECA e do betabloqueador em repouso e durante o exercício físico, sobre os valores da PA, atividade da renina plasmática, aldosterona plasmática e potássio plasmático em hipertensos. Os valores de PA antes do tratamento foi semelhante em ambos os grupos. Durante o tratamento, foi possível observar que o inibidor da ECA não influenciou a FC de repouso e durante os estágios de exercício, descritos na Tabela 4, enquanto o betabloqueador promoveu redução significativa. Esses resultados estão de acordo com o esperado, e corroboram com outros estudos apresentados, comparando o betabloqueador com outros tipos de antihipertensivos^{42,48}. Ambos os tratamentos reduziram a PA de repouso (ECA: de 157/103 mmHg para 147/95 mmHg; betabloqueador: de 159/100 mmHg para 149/90 mmHg) e durante o exercício físico (ECA: de 204/106 mmHg para 180/97 mmHg; betabloqueador: de 223/110 mmHg para 193/98 mmHg). Após dois e cinco minutos de recuperação pós exercício, foi observada hipotensão em ambos os tratamentos. Foi encontrado aumento significativo na atividade da renina plasmática cinco minutos após o exercício. Porém, nesse mesmo momento, os valores da PA haviam caído para os valores basais. Assim, esse estudo sugere que a hipotensão pós exercício nessa situação não envolveu o sistema renina angiotensina aldosterona⁶⁶. Tendo em vista a conclusão dos autores do estudo, vale ressaltar que os mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício ainda não estão esclarecidos e considerando que esses indivíduos apresentaram influência de medicamentos, são necessários mais estudos que verifiquem o efeito do exercício físico agudo e crônico associado ao tratamento antihipertensivo na hipotensão pós-exercício.

2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme os estudos presentes nesta revisão, observamos que está claro na literatura quais os efeitos do betabloqueador e suas propriedades fisiológicas. No entanto, os estudos apresentam resultados controversos, os quais podem ser explicados devido aos diferentes protocolos utilizados. Em geral, ao comparar os betabloqueadores com outras classes de antihipertensivos, a maior parte dos estudos chegaram ao consenso de que, dependendo da população, a melhor alternativa é associá-lo com o diurético. No que diz respeito ao exercício físico relacionado ao tratamento com betabloqueadores, percebe-se que a maioria dos estudos verificou as respostas cardiovasculares após uma sessão de exercício físico. Sendo assim, seria interessante verificar a contribuição do exercício físico regular na terapia antihipertensiva.

Figura 2 - processo de seleção dos estudos com seres humanos.



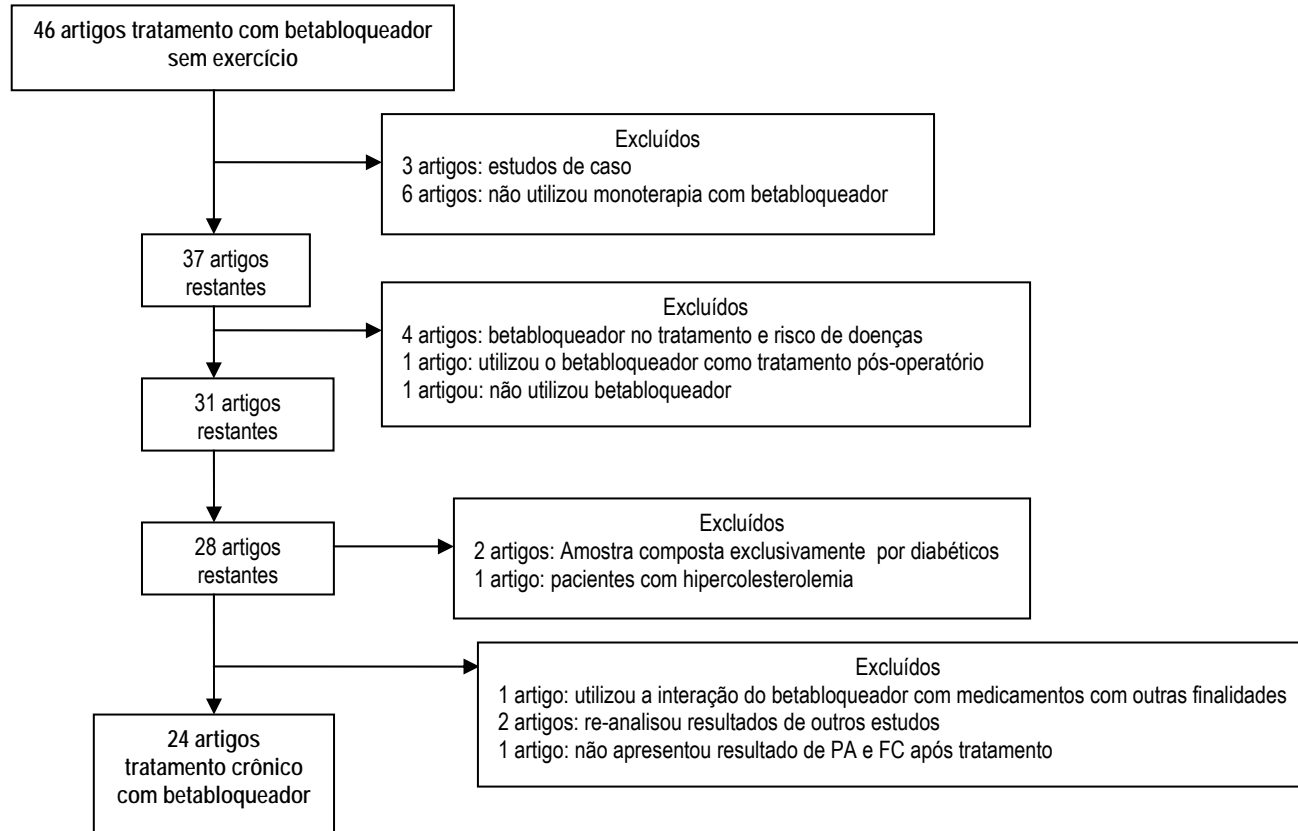


Tabela 3 - omportamento da PA e FC de indivíduos submetidos ao tratamento com betabloqueador.

Estudo	Amostra	Sexo	N	Instrumento	Monitorização	Princípio ativo/volume	Tempo de tratamento	Resultados
Frishman et al. ⁴¹	Hipertensos estágios I e II (18-80 anos)	M/F	1092	Auscultatório	Antes do tratamento e semanas 1,3,5,9 e 11 após o tratamento	Felodipina (2,5 a 20mg/dia) Metoprolol (25 a 400mg)	9 semanas	↓PAD para todos os grupos ↓PAS e PAD terapia combinada vs monoterapia ↓FC metoprolol e tratamento combinado vs felodipina
Hansson et al. ⁴²	Hipertensos (média de 45 anos)	M/F	36	?	Antes do tratamento, após 6 semanas e 6 meses de tratamento	Metoprolol (179mg/dia) Pindolol (12mg/dia)	6 meses	↓PAS, PAD e FC para ambos os grupos
Sáez et al. ⁴³	Hipertensos (47±10 anos)	M/F	89	Auscultatório MAPA	Após 5min em repouso – MAPA: 06:00h até 00:00h a cada 20min e 00:00h até 06:00h a cada 30min antes e após 3 e 12 meses de tratamento	Atenolol (?), Bisoprolol (?), Telmisartan (?) e Hidroclorotiazida (?)	12 meses	↓ PAS para todos os grupos ↓ PAD para atenolol, bisoprolol e telmisartan
Papademetriou ⁴⁴	Hipertensos estágio I ou II (média de 53 anos)	M/F	845	Auscultatório	24horas após o medicamento, antes do tratamento e após 9 meses	Nebivolol (5,10 e 20mg/dia) Amlodipina (5 e 10mg/dia) Diurético Tiazida (?)	9 meses	78% dos pacientes tratados com Nebivolol não precisaram fazer a combinação com diurético ↓PAS e PAD para o Nebivolol
Saunders et al. ⁴⁵	Afro-americanos hipertensos estágio I ou II (50,9±10,4 anos)	M/F	300	Auscultatório	Em repouso nos dias: 14, 28, 56 e 84	Nebivolol ou placebo (2,5;5;10 ou 40mg/dia)	84 dias	↓PA para todas as doses de nebivolol Maior redução na PAS a partir da dose de 10mg ↓FC para as doses 10,20 e 40mg vs placebo
Schmieder et al. ⁴⁶	Hipertensos (52±9 anos)	M/F	43	Auscultatório MAPA	Repouso Durante o dia a cada 15min (06:00h às 22:00h) e a cada 30min durante a noite (22:00h às 06:00h)	Metoprolol (100mg/dia) Bunazosin (6mg/dia) Hidroclorotiazida (25mg/dia – se necessário)	6 meses	↓PAS e PAD nos grupos ↓FC metoprolol vs bunazosin
Fossum et al. ⁴⁷	Hipertensos com hipertrofia no VE (69±6 anos)	M/F	86	Auscultatório ou aparelho semi-automático	Antes do estudo, 1,2 e 3 anos após o tratamento	Atenolol (?) Losartan (?)	3 anos	↓FC atenolol e ↑ FC losartan
Soucek et al. ⁴⁸	Hipertensos (41±14 anos)	M/F	60	Auscultatório MAPA	Antes e após o tratamento (3h e 6h após administração da droga) MAPA: Intervalos de 20min durante o dia e de 1h durante a noite	Betaxolol (10-20mg/dia) Metoprolol (100-200mg/dia)	3 meses	↓PAS, PAD, PAM e FC em ambos os grupos após o tratamento no monitoramento ambulatorial ↓PAS, PAD, PAM, PP e FC medida casual betaxolol
Philipp et al. ⁴⁹	Hipertensos (média a moderada) (21-70 anos)	M/F	868	Automático	Após período placebo, após 4, 8, 16, 28 e 40 semanas de tratamento	Hidroclorotiazida (12,5mg/dia à 50mg/dia) Atenolol (25mg/dia à 100mg/dia) Nitrendipina (10mg/dia à 40mg/dia) Enalapril (5mg/dia à 20mg/dia)	12 meses	NS

Continuação da Tabela 3.

Estudo	Amostra	Sexo	N	Instrumento	Monitorização	Princípio ativo/volume	Tempo de tratamento	Resultados
Merli et al. ⁵⁰	Hipertensos (média a moderada)	M/F	20	Ultrassom (Doppler)	Fim do período placebo e após o tratamento	Carteolol (20mg/dia) Atenolol (100mg/dia)	4 meses (1º mês placebo)	↓PAS, PAD e PAM em ambos os grupos vs período placebo ↓PAS carteolol vs atenolol
Wald et al. ⁵¹	Hipertensos (≥40 anos)	M/F	47	Automático	Período de quatro semanas (manhã, 2 a 4h após a administração do medicamento)	Atenolol (25mg/dia) Lisinopril (5mg/dia)	16 semanas	↓PAS e PAD no tratamento combinado comparado a monoterapia para ambos os medicamentos
Wright et al. ⁵²	Afro-americanos Hipertensos (18 a 70 anos)	M/F	1094	Auscultatório	Após 5min em repouso	Metoprolol (50-200mg/dia) Ramipril (2,5-10mg/dia) Amlodipina (5-10mg/dia)	3 anos e 7 meses	NS
Dhakam et al. ⁵³	Hipertensos (HSI) (70±6 anos)	M/F	16	Oscilométrico	Após 10min em repouso (após o período placebo e cada fase do tratamento ativo)	Atenolol (50mg/dia) Nebivolol (5mg/dia)	5 semanas	↓PAS, PAD, PAM e PP ambos os tratamentos vs placebo ↑PP e FC atenolol vs nebivolol
Weber et al. ⁵⁴	Hipertensos (54±9,65 anos)	M/F	338	MAPA Auscultatório	Início e final do tratamento	Carvedilol: 20mg/dia, 40mg/dia ou 80mg/dia	6 semanas	↓MAPA para todas as doses de carvedilol vs placebo ↓PA efeito dose dependente
Parrinello et al. ⁵⁵	Hipertensos estágio I ou II (29 a 63 anos)	M/F	72	MAPA Auscultatório	Uma vez ao mês (após 5min em repouso) MAPA (em intervalos de 15min)	Bisoprolol (5mg/dia) Losartan (50mg/dia)	12 meses	↓PAS e PAD para ambos os grupos após 12 meses ↓PAD e FC bisoprolol vs losartan
Gosse et al. ⁵⁶	Hipertensos (51±11 anos)	M/F	56	MAPA	Intervalos de 15min durante o dia e 30min durante a noite	Bisoprolol(10mg/dia) Enalapril (20mg/dia)	6 meses	↓PA para ambos a partir do 2º mês – mantida até o 6º mês ↓FC bisoprolol vs enalapril
Neutel et al. ⁵⁷	Hipertensos estágio I ou II (18 a 75 anos)	M/F	44	MAPA Auscultatório	MAPA (intervalos de 20min durante a administração) Medida casual (intervalos de 1h durante a visita de 35h)	Propranolol (tradicional): 80-120mg/dia Propranolol (liberação atrasada): 80-120mg/dia	4 semanas	NS
Seedat ⁵⁸	Negros Hipertensos (média a moderada) (idade?)	?	24	Auscultatório	Intervalos de 28 dias (sentado e em pé)	Atenolol (100mg/dia) Clortalidona (25mg/dia)	?	↑PAS para o atenolol e ↓ para os demais grupos ↓FC atenolol
Schobel et al. ⁵⁹	Hipertensos (moderada) (40-63 anos)	M/F	43	Auscultatório MAPA	Antes, durante e após o tratamento [#]	Bunazosin (6-12mg/dia) Metoprolol (100-200mg/dia)	6 meses	↓PAS e PAD durante o tratamento e ↑ com a interrupção dos medicamentos para ambos os tratamentos ↓FC metoprolol ↑FC bunazosin
Baykal et al. ⁶⁰	Hipertensos estágio I ou II (48,17±15,44 anos) Normotensos (46,46±15,35 anos)	M/F	102/51	Auscultatório	Após 3 meses em ambos os grupos	Doxazosina (4mg/dia) Metoprolol (100mg/dia) Ramipril (5mg/dia) Valsartan (80mg/dia) Amlodipina (10mg/dia)	3 meses	↓PAS e PAD para todos os grupos após 3 meses de tratamento vs controle

Continuação da Tabela 3.

Estudo	Amostra	Sexo	N	Instrumento	Monitorização	Princípio ativo/volume	Tempo de tratamento	Resultados
Raevski et al. ^{61†}	Negros Hipertensos (leve a moderada) (53±11 anos)	M/F	40	MAPA Automático	Intervalos de 3 meses: a cada 3min durante 30min e MAPA: intervalos de 15min das 6h às 18h e 20min das 18h às 6h	Acebutolol (200mg/dia) [§] Carvedilol (25mg/dia) [§]	12 meses	↓PAS, PAD e FC para ambos os tratamentos durante o dia (MAPA) e na mensuração casual
Morgan et al. ⁶²	Hipertensos (65 a 86 anos)	M/F	74	Automático MAPA	Após 10min em repouso – 24 a 26h após a dose anterior MAPA: Intervalos de 5min durante 1h após a administração da droga	Enalapril (20-40mg/dia) Perindopril (4 a 8mg/dia) Atenolol (25 a 50mg/dia) Amlodipina e Felodipina (5 a 10mg/dia) Hidroclorotiazida (25 a 50mg/dia)	10 meses	↓redução da PAS para atenolol e enalapril/perindopril vs hidroclorotiazida e amlodipina/felodipina
Floras et al. ⁶³	Hipertensos (45,3±12 anos)	M/F	35	Auscultatório	Intervalos mensais	Atenolol (100-200mg/dia) Metoprolol (200-400mg/dia) Pindolol (15-45mg/dia) Propranolol (160-640mg/dia)	8 meses	↓PAS para todos os betabloqueadores exceto propranolol ↓FC
Sjoberg ⁶⁴	Hipertensos estágio I ou II (21 a 74 anos)	M/F	50	Auscultatório	Após 10min de repouso posição supina e após 2min em pé nas semanas: 12, 24 e 36 de tratamento	Propranolol (40-400mg/dia) Metoprolol (50-320mg/dia)	36 semanas	↓PAS, PAD e FC após 12 e 24 semanas de tratamento metoprolol e propranolol vs placebo

(*) Caso a PA não fosse controlada foi acrescentada 12,5mg/dia de diurético ou dobrada a dose do betabloqueador junto com 25mg/dia de diurético; PP – Pressão de Pulso; NS – Não Significativo; (†) Acrescentado diurético para pacientes não responsivos à monoterapia; MAPA – Medida Ambulatorial da Pressão Arterial; ? – sem informação; ↑ - aumento significativo; ↓ - redução significativa

Tabela 4. Comportamento da PA e FC de indivíduos submetidos ao tratamento com betabloqueador e ao exercício aeróbio

Estudo	Amostra	Sexo	N	Exercício	Intensidade	Duração	Instrumento	Monitorização	Princípio Ativo/volume	Tempo de tratamento	de	Resultados
Westhoff et al. ^{14*}	Idosos Hipertensos (≥ 60 anos)	M/F	52	Esteira	Concentração de lactato: 6mmol/l	Máximo de 36 min – 12 semanas	MAPA	16 horas	Metoprolol (?), Bisoprolol (?), Atenolol (?) e Nebivolol (?)	Já faziam tratamento quando iniciaram o estudo		↓PAS ambulatorial, PAS e PAD nos grupos com exercício tratados ou não com betabloqueador
Franz et al. ⁶⁵	Hipertensos 1 e 2 (19 a 58 anos)	M/F	35	Cicloergômetro	Carga máxima de 100W	Até a exaustão	Auscultatório	Após 5 minutos de repouso, durante o exercício e 5 minutos após	Nifedipina (40mg/dia) Nitrendipina (20mg/dia) Acebutolol (400mg/dia)	4 semanas		↓PAD durante e após o teste para todas as drogas ↓ PAS durante e após o teste para os bloqueadores dos canais de cálcio vs betabloqueador ↓FC no tratamento com betabloqueador
Vandogen et al. ¹⁵	Hipertensos (44,2±2,7 anos)	M/F	13	Cicloergômetro	Até alcançar FC _{máx} de 130 bpm	Até a exaustão	Medida direta	Antes do exercício, imediatamente após e após 20min	Metoprolol (100 ou 200mg/dia) e Propranolol (80 ou 160mg/dia)	2 semanas		↓PAS e FC metoprolol e propranolol vs placebo antes do exercício ↑PAD placebo vs antihipertensivos imediatamente após o exercício ↓PAS 20min pós exercício vs placebo ↓PAS e PAD após 20min para metoprolol vs propranolol
Sullivan et al. ⁶⁶	Hipertensos (PAD 94-115mmHg – média de 57 anos)	M	23	Cicloergômetro	3 estágios com incremento de 50W	Até a exaustão	Medida direta	Após 10min em repouso, minuto final de cada estágio, fase máxima e 2 e 5min pós exercício	Fesinopril (20mg/dia) Propranolol (40mg/dia)	16 semanas		↓FC de repouso propranolol ↓PA repouso e durante o exercício em ambos os medicamentos
Stoschitzky et al. ⁶⁷	Normotensos (27±5 anos) Hipertensos (52±4 anos)	M/F	23	Cicloergômetro	80% da carga máxima de trabalho	Até a exaustão	Auscultatório	Repouso, imediatamente após o exercício, 15min pós exercício	(R,S) Carvedilol: 25mg (R) ou (S) Carvedilol: 12,5mg	Dose única e 6 meses		↓PAS e PAD pós exercício grupo hipertenso
Stoschitzky et al. ⁶⁸	Hipertensos (52±4 anos)	M/F	11	Cicloergômetro	80% da carga máxima de trabalho	Até a exaustão	Auscultatório	Repouso, imediatamente após o exercício, 15min pós exercício	Carvedilol (40±5mg/dia)	4 meses		NS

Continuação da Tabela 4.

Estudo	Amostra	Sexo	N	Exercício	Intensidade	Duração	Instrumento	Monitorização	Princípio Ativo/volume	Tempo de tratamento	de	Resultados
van Baak et al. ⁶⁹	Hipertensão moderada (29-48 anos)	M/F	7	Esteira	70%VO _{2máx}	Até a exaustão	Auscultatório	Após 2min e a cada 30min de exercício, exaustão e após 15min de recuperação	Propranolol (108±17mg/dia) Metropolol (150±31mg/dia) Pindolol (14±mg/dia)	6 meses		↓PAS e PAD placebo vs. betabloqueadores ↓PAS durante 30min de exercício para todos os betabloqueadores vs placebo
Cohen-Solal et al. ⁷⁰	Hipertensos sedentários (31-69 anos)	M/F	16	Cicloergômetro	Submáximo	Até a exaustão	Auscultatório	Todos os dias 10min após a administração do medicamento	Atenolol (100mg/dia) Diltiazem (300mg/dia)	12 semanas		↓FC atenolol vs placebo e diltiazem ↓PAS e PAD de repouso e fase submáxima atenolol vs placebo ↓PAS fase de exaustão para atenolol vs placebo e diltiazem
Nodari et al. ⁷¹	Hipertensão moderada (49-75 anos)	M/F	26	Cicloergômetro	Sumáximo	Até exaustão	Ultrassom (Doppler)	Repouso e pico do exercício antes e após tratamento	Atenolol (50-100mg/dia) Nebivolol (2,5-5mg/dia)	6 meses		↓PAS, PAD e FC de repouso após o tratamento para ambos
Holmberg et al. ⁷²	Hipertensos (32-59 anos)	M	6	Cicloergômetro	60% VO _{2MÁX}	10min	MAPA Medida direta (transdutor)	Durante o exercício (3 e 9min) Após o exercício (5, 10 e 15min)	Sotalol (40-160mg/dia)	6 semanas		↓PA e FC de repouso sotalol vs placebo
Manntari et al. ⁷³	Hipertensos (31-61 anos)	M/F	28	Step	Subir e descer Step de 40cm 30 vezes	1min	?	Após 1min (sentado) e 3min (deitado) em repouso e imediatamente após o exercício (em pé)	Acebutolol (200mg/dia) Metropolol (100mg/dia)	22 semanas		↓PA ambos os tratamentos vs placebo ↓FC de repouso metropolol vs acebutolol

(*) Exercício crônico; MAPA – medida ambulatorial da pressão arterial; ? – sem informação; NS – não significativo; ↑ - aumento significativo; ↓ - redução significativa

2.7 REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 (1 supl 1):1-51
2. Baykal Y, Ylmaz MI, Celik T, Gok F, Rehber H, Akay C, Kocar IH. Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens.* 2003; 21:1207-11.
3. Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit.* 2006;11: 337-42.
4. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analyze of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
5. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1869-76.
6. Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, Castillo MC, Reighard AE, Vanderah E. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of β -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006;20:201-9.
7. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LN, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001;19:857-61.
8. Li JJ, Fang CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease? *Med Hypotheses.* 2005; 64:236-40.
9. Sesso HD, Wang L, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM. Hypertension. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *2007;49:304-10.*
10. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics.* 2008; 63:753-8.
11. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr., Scherzer HH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation.* 1991; 83:1557-61.
12. Ghaemmaghami F, Gauquelin G, Allevard AM, Desplanches D, Favier R, Augoyard G, Gharib C. Attenuation by propranolol of exercise training effects in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1987;5:445-9.
13. Ghaemmaghami F, Gauquelin G, Geelen G, Ibanez J, Bouzeghrane F, Cherbal F, Meunier C, Gharib C. Effects propranolol and swim-training on blood pressure,

- plasma electrolytes, and vasopressin in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 1987;1:115-24.
14. Westhoff TH, Franke N, Schimidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hyper.* 2007;21:486-93.
 15. Vandogen R, Margetts B, Beilin LJ, deKlerk N, Rogers P. Blood pressure and catecholamines following exercise during selective beta-blockade in hypertension. *Eur J Clin Phamacol.* 1986;30:283-7.
 16. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Brás Hipertens.* 2009;16(4):215-20.
 17. Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are the going out of style? *Cleveland Clin J Med.* 2009;76:533-42.
 18. Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J.* 1979;97:797-802.
 19. Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad Med.* 2009;121(3):90-8.
 20. Garrett BN, Kaplan NM. Plasma renin activity suppression: duration after withdrawal from beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med.* 1980;140:1316-8.
 21. Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:279-86.
 22. Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med.* 1994;61:59-69.
 23. Melo DSB. Impacto do uso rápido dos betabloqueadores sobre a mortalidade e remodelamento ventricular na insuficiência cardíaca avançada. São Paulo. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.
 24. Pacca SRMC, Azevedo AP, Oliveira CFD, Luca IMSD, Nucci GD, Antunes E. Attenuation of Hypertension, Cardiomyocyte Hypertrophy, and Myocardial Fibrosis by beta-Adrenoceptor Blockers in Rats Under Long-term Blockade of Nitric Oxide Synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39:201-7.
 25. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Hori M, Masuyama T, Kondo T, Yamamoto K. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. *Eur J Heart Fail.* 2008;10: 446-53.
 26. Cosentino F, Bonetti S, Rehorik R, Eto M, Felmayer-Werner G, Volpe M, Luscher TF. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta1-selective receptor blockade. *J Hypertens.* 2002;20:421-28.
 27. Kobayashi N, Nakano S, Mori Y, Mita S, Kobayashi T, Honda T, Tsubokou Y, Matsuoka H. Betaxolol inhibits extracellular signal-regulated kinase and P70S6 kinase activities and gene expressions of platelet-derived growth factor A-chain and

- transforming growth factor- β 1 in Dahl Salt-Sensitive hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2002;25:211-9.
28. Kobayashi N, Yoshida K, Mita S, Honda T, Hara K, Nakano S, Tsubokou Y, Matsuoka H. Betaxolol stimulates eNOS production associated with LOX-1 and VEGF in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2004;22:1397-1402.
 29. Uehara Y, Takada S, Hirawa N, Kawabata Y, Ohshima N, Numabe A, Ishimitsu T, Goto A, Yagi S, Omata M. Vasoconstrictors and renal protection induced by β 1-selective adrenoceptor antagonist bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23:897-906.
 30. Kobayashi M, Machida N, Mitsuishi M, Yamane Y. β -blocker improves survival, left ventricular function, and myocardial remodeling in hypertensive rats with diastolic heart failure. *Am J Hypertens.* 2004;17:1112-19.
 31. Takeda K, Nagawa Y, Hashimoto T, Sakurai H, Imai S. Effects of several beta-blocking agents on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol.* 1979;29:171-8.
 32. Takeda K, Nakagawa Y, Chin WP, Imai S. A comparison of antihypertensive effects of atenolol and propranolol in the spontaneously hypertensive, DOCA/SALINE hypertensive and renal hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol.* 1982;32:283-9.
 33. Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A, Naruse T, Seki T, Imaki T, Muraki T, Matsuda Y, Demura H. Potentiation of natriuretic peptide action by the β -adrenergic blocker carvedilol in hypertensive rats: a new antihypertensive mechanism. *Endocrinology.* 1998; 139:81-8.
 34. Guerrero E, Voces F, Ardanaz N, Montero MJ, Arévalo M, Sevilla MA. Long-term treatment with nebivolol improves arterial reactivity and reduces ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:348-55.
 35. Kudo Y, Sokabe H, Kawashima K. Effects of acute and chronic treatments with atenolol and propranolol on cardiovascular responses to handling stress in spontaneously hypertensive rats. *J Pharm Dyn.* 1983;6:729-36.
 36. Saragoça MA, Cezaretti ML, Tavares A, Bessa AM, Almeida JB, Amorin MPSG, Ramos OL. Pindolol, not propranolol, reverses cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats. *Suppl Hypertension.* 1988;11:189-92.
 37. Vanzelli AS, Bartholomeu JB, Mattos LNJ, Brum PC. Prescrição de exercício físico para portadores de doenças cardiovasculares que fazem uso de betabloqueadores. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.* 2005;2:10-6.
 38. Minami N, Yoshikawa T, Kataoka H, Mori N, Nagasaka M, Kurosawa H, Kanazawa M, Kohzuki M. Effects of exercise and beta-blocker on blood pressure and baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2003;16:966-72.
 39. Vrankova S, Parohova J, Barta A, Janega P, Simko F, Pechanova O. Effect of nuclear factor kappa B inhibition on L-NAME-induced hypertension and cardiovascular remodelling. *J Hypertens.* 2010;28 Suppl 1:S45-9.

40. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcirovicova K, Celec P, Palffy R, Bednarova K, Vrankova S, Adamcova M, Paulis L. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodelling: different protection with melatonin and captopril. *J Hypertens.* 2010;28 Suppl 1:S13-8.
41. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the metoprolol succinate felodipine antihypertension combination trial. *Am H Hypertens.* 2006;19:388-95.
42. Hansson L, Svensson A, Gudbrandsson T, Sivertsson R. Treatment of hypertension with beta-blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;S26-9.
43. Sáez GT, Tormos C, Giner V, Chaves J, Lozano JV, Iradi A, Radón J. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:809-16.
44. Papademetriou V. Comparison of Nebivolol monotherapy versus Nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension. *Am J Cardiol.* 2009;103:273-8.
45. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens.* 2007;9(11):866-75.
46. Schmieder RE, Langenfeld MR, Gatzka CD, Weidinger G, Schobel HP. Impact of alpha- versus beta-blockers on hypertensive target organ damage: results of a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Am J Hypertens.* 1997;10(9 Pt 1):985-91.
47. Fossum E, Olsen MH, Hoiieggen A, Wachtell K, Reims HM, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE. Long-term plasma catecholamines in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy treated with losartan or atenolol: ICARUS, a LIFE substudy. *J Hum Hypertens.* 2004;18(6):375-80.
48. Soucek M, Rihacek I, Frana P. A comparison of the trough-to-peak ratio of cardio-selective beta-blockers in patients with newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit.* 2006;11(6):337-42.
49. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, Double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *BMJ.* 1997;315(7101):154-9.
50. Merli IP, Levenson J, Filitti V, Simon A. Comparative long-term vasoactive effects of atenolol and cateolol on the properties of the small and large arteries of the upper extremities in human essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(6):686-92.

51. Wald DS, Law M, Mills S, Bestwick JP, Morris JK, Wald NJ. A 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial to quantify the combined effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on blood pressure reduction. *Clin Ther*. 2008;30(11):2030-9.
52. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
53. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):351-6.
54. Weber MA, Bakris GL, Tarka EA, Iyengar M, Fleck R, Sica DA. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8(12):840-9.
55. Parrinello G, Paterna S, Torres D, Di Pasquale P, Mezzero M, La Rocca G, Cardillo M, Trapanese C, Caradonna M, Licata G. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(9):591-600.
56. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16:S145-50.
57. Neutel JM, Rotenberg K. Comparison of a chronotherapeutically administered beta blocker vs. a traditionally administered beta blocker in patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2005; 7(7):395-400.
58. Seedat YK. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. *Br Med J*. 1980;281(6250):1241-3.
59. Schobel HP, Langenfeld M, Gatzka C, Schmieder RE. Treatment and post-treatment effects of alpha versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension. *Am Heart J*. 1996;132(5):1004-9.
60. Baykal Y, Yilmaz MI, Celik T, Gok F, Rehber H, Akay H, Kocar IH. Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens*. 2003;21(6):1207-11.
61. Raevski IV, Valtchanova SP, Candy GP, Tshele EF, Sareli P. Comparison of acebutolol with and without hydrochlorothiazide versus carvedilol with and without hydrochlorothiazide in Black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):70-5.
62. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(3):241-7.

63. Floras JS, Jones JV, Hassan MO, Sleight P. Effects of acute and chronic β -adrenoceptor blockade on baroreflex sensitivity in humans. *J Auton Nerv Syst.* 25;1988:87-94.
64. Sjoberg KH. Metoprolol and propranolol in the treatment of essential hypertension – a long-term comparative study. *Ann Clin Res.* 1981;13:23-9.
65. Franz IW, Wiewel D. Antihypertensive effects on blood pressure at rest and during exercise of calcium antagonists, β -receptor blockers, and their combination in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984; 6:S1037-42.
66. Sullivan PA, Cervenka J, O'Connor DT, Dineen M. Fosenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and propranolol: comparative effects at rest and exercise on blood pressure, hormonal variables, and plasma potassium in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1989;3:57-62.
67. Stoschitzky K, Koshucharova G, Zweiker R, Lercher P, Maier R, Klein W, Zitta S, Gruber L, Lamprecht G, Lindner W. Exercise does not affect plasma concentrations of (R)- and (S)-carvedilol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16:133-40.
68. Stoschitzky K, Zweiker R, Klein W, Zitta S, Gruber L, Lamprecht G, Lindner W. Unpredicted lack of effect of exercise on plasma concentrations of carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:58-60.
69. van Baak MA, Bohm ROB, Arends BG, van Hooff MEJ, Rahn KH. Long-term antihypertensive therapy with beta-blockers: submaximal exercise capacity and metabolic effects during exercise. *Int J Sports Med.* 1987;8:342-7.
70. Cohen-Solal A, Baleynaud S, Laperche T, Sebag C, Gourgon R. Cardiopulmonary response during exercise of a β_1 -selective β -Blocker (Atenolol) and a calcium-channel blocker (Diliazem) in untrained subjects with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22:33-28.
71. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):621-7.
72. Holmberg MF, Dannfelt AJ, Kaiser P, Rossner S, Eliasson K, Hylander B. Therapeutic and metabolic effects of sotalol. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36(2):174-82.
73. Manttari M, Eisalo A. A comparison of two cardioselective beta-blockers with different ancillary properties in the treatment of hypertension. *Acta Med Scand Suppl.* 1982;668:114-7.

3 REVISÃO DE LITERATURA – INIBIDOR DIRETO DA RENINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

3.1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e disfunção renal e acomete uma parcela significativa da população mundial^{1,2}. Dessa forma, como tratamento, são sugeridas mudanças no estilo de vida, como hábitos alimentares saudáveis e prática regular de exercícios físicos^{2,3}. No entanto, o principal tratamento para a hipertensão arterial é a terapia farmacológica. Recentemente, o tratamento com o inibidor direto da renina (IDR), pelo princípio ativo alisquireno, tem sido prescrito por apresentar algumas vantagens em relação a outras classes de antihipertensivos, atuando diretamente no bloqueio da renina, promovendo dessa forma um bloqueio mais completo do sistema renina angiotensina⁴.

O sistema renina angiotensina tem importante contribuição na homeostase cardiovascular. A renina é formada nas células justaglomerulares nos rins, liga-se ao angiotensinogênio, forma a angiotensina I e, finalmente, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina. Uma vez formada, a angiotensina II liga-se ao receptor AT₁, o que acarreta, devido a diversos fatores, o aumento da pressão arterial (PA)⁵. O alisquireno atua no bloqueio direto da renina, impedindo a formação de angiotensina. Dessa forma, alguns estudos sugerem que esse medicamento pode ser mais eficiente quando comparado a outros natriuréticos, por interromper o início da cascata do sistema e, além disso, parece que essa nova proposta de tratamento pode reduzir a PA de pacientes resistentes (embora essas investigações ainda estejam em andamento)^{6,7}.

Dessa forma, por se tratar de uma terapia antihipertensiva recente, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura em relação aos efeitos do alisquireno, em terapia isolada ou combinada a outros antihipertensivos, nas variáveis hemodinâmicas no sistema cardiovascular. Essa revisão abordou estudos envolvendo animais e seres humanos, para possibilitar maiores esclarecimentos em relação aos mecanismos envolvidos a partir desse tratamento.

3.2 PROCEDIMENTOS DE BUSCA E INCLUSÃO DE ARTIGOS

Foi realizada uma busca na base de dados *Medline*, utilizando os termos *aliskiren* ou *direct renin inhibitor* associados aos termos *hypertension*, *blood pressure* e *cardiovascular system* no título ou no resumo. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais que envolvessem seres humanos ou animais e que tivessem como objeto de estudo as respostas cardiovasculares. Esta revisão incluiu artigos publicados até julho de 2011.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos para os estudos envolvendo animais e a Figura 2 para os estudos envolvendo seres humanos. Para melhor organização, os estudos em animais em seres humanos foram apresentados em tópicos separados.

Figura 1 - Processo de seleção para artigos envolvendo animais.

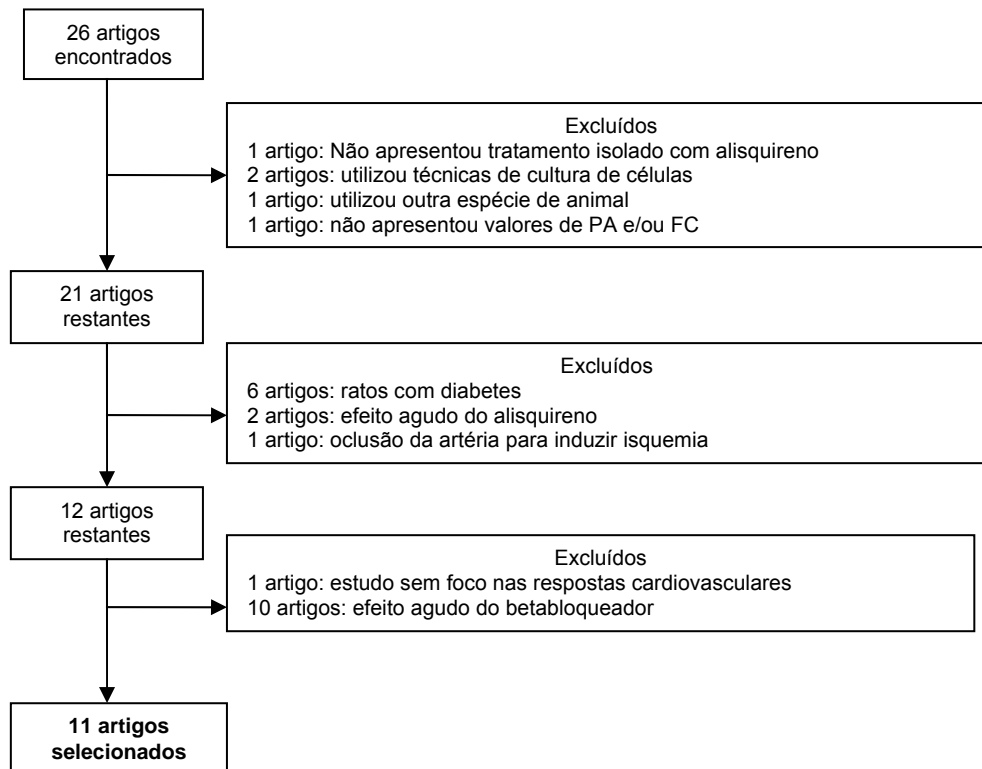
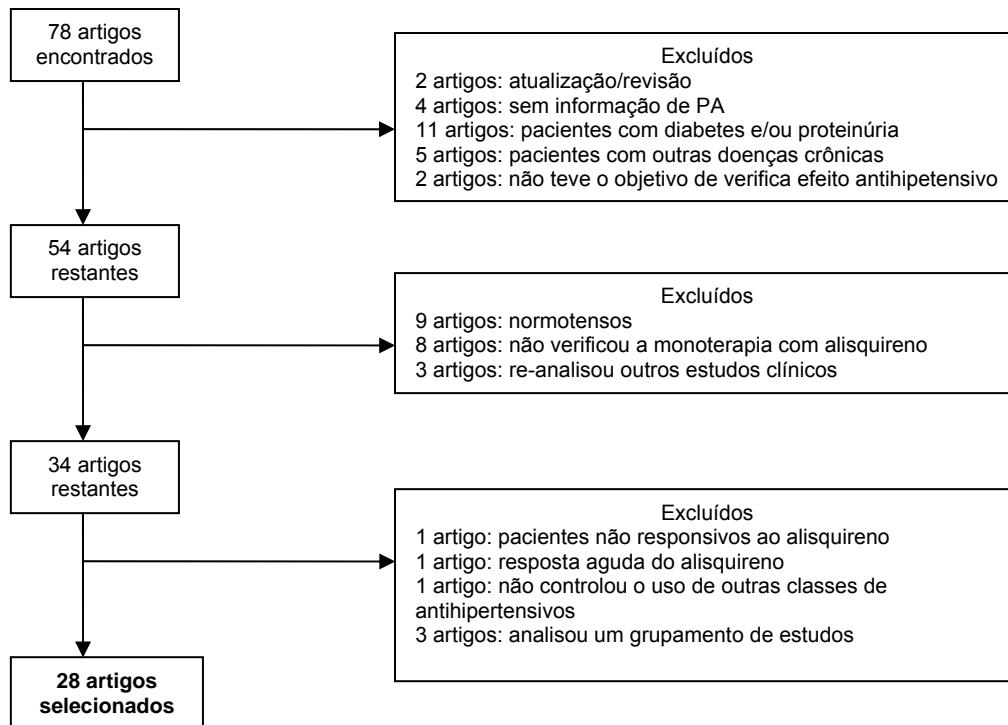


Figura 2 - Processo de seleção dos artigos envolvendo seres humanos.



3.3 ESTUDOS ENVOLVENDO ANIMAIS

Após o filtro de buscas, foram selecionados 11 artigos (Figura 1). Os principais resultados desses estudos, assim como a metodologia utilizada, estão descritos na Tabela 1.

Os estudos apresentaram variações na metodologia, em relação ao modelo de hipertensão, volume de medicamento, via de administração, tempo de tratamento e métodos de mensuração da PA e FC. Quanto ao modelo de hipertensão, alguns experimentos foram conduzidos com ratos SHR^{8,9} ou com hipertensão renovascular¹⁰, enquanto a maioria dos estudos utilizou animais transgênicos¹¹⁻¹⁸. Os mecanismos envolvidos na hipertensão entre os diferentes modelos são distintos. O modelo transgênico ocorre devido ao aumento de angiotensina circulante. Já os ratos SHR desenvolvem hipertensão por origem genética que, assim como em seres humanos, pode ser influenciada por fatores ambientais. A hipertensão renovascular é obtida por alteração na função renal, através da obstrução de fluxo sanguíneo total ou parcial para os rins e/ou a retirada do órgão. A via de administração do alisquireno, na maioria dos estudos, foi por *mini-*

pump osmótico^{8-12,14,15,17}, mas um estudo utilizou administração intraperitoneal¹³ e outro utilizou bomba osmótica¹⁶. Dentre esses meios de administração da droga, acredita-se que os *mini-pumps* apresentam vantagens, por ser possível controlar com mais precisão a quantidade de medicamento liberado, assim como a absorção. Considerando as possíveis diferenças relacionadas ao meio de administrar as drogas, seria interessante que experimentos futuros comparassem as respostas cardiovasculares entre os diferentes meios de administração do IDR.

Em relação ao tempo de tratamento, a duração mínima foi de 10 dias¹⁸ e a máxima de 10 semanas¹⁷. A diferença entre os tempos de tratamento dos estudos possibilitaria observar se a redução da PA pelo IDR depende do tempo de administração. No entanto, também existem diferenças entre as doses para cada estudo, o que pode interferir na magnitude da redução da PA.

A mensuração da PA foi realizada por telemetria^{8,9,17}, canulação da carótida^{10,18} ou medida indireta¹¹⁻¹⁶. A mensuração por telemetria ocorre a partir de um sensor que é implantado no animal, permitindo o registro durante por um longo período de tempo, sem a necessidade de manipular o animal durante o registro, o que não ocorre pela medida indireta. A mensuração direta por canulação da carótida, apesar de ser um método confiável, não permite que seja feito o registro por vários dias, assim como por telemetria.

Independentemente das diferenças metodológicas, foi observada redução da PA de repouso em todos os estudos. O tratamento com IDR não alterou a FC, pois essa redução não está associada à inibição crônica do sistema renina-angiotensina⁸⁻¹⁸. Dentre esses estudos, alguns compararam o efeito do IDR com outras classes de antihipertensivos^{8,10-14,17}. Wood et al.⁸, por exemplo, ao compararem os efeitos de diferentes doses do IDR com baixas doses de bloqueador da enzima conversora de angiotensina (benazepril) e do bloqueador dos receptores AT₁ (valsartan), observaram que as reduções são dose dependente na primeira semana para a PAM, e que baixa dose do IDR não reduziu a PAM em relação ao grupo controle. Por outro lado, para doses maiores, foram observadas reduções durante todo o período do experimento. Nesse mesmo estudo, foi observado que o tratamento combinado do IDR com valsartan ou benazepril potencializou a redução da PAM comparado à terapia isolada. Nesse sentido, Pliz et al.¹¹ também compararam o efeito do IDR com o valsartan, e observaram que ambos os tratamentos reduziram a PAS. Porém, doses mais altas do IDR reduziram mais

comparadas ao valsartan e ao grupo controle. Além disso, os autores demonstraram que o IDR reduziu a hipertrofia cardíaca. Corroborando tais achados, Dechend et al.¹² e Vanourková et al.¹⁷ também compararam o efeito do IDR com o bloqueador do receptor AT₁ e, apesar de terem utilizado um princípio ativo diferente do estudo de Pliz et al.¹¹ (losartan), observaram respostas semelhantes e, adicionalmente, observaram que apesar de baixas doses de IDR já promoverem alguma redução na hipertrofia cardíaca, doses mais altas são necessárias para reduzir também a hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de reduzir a albuminúria. Dessa forma, parece que o IDR, além de reduzir a PA, inibe danos aos órgãos alvo da hipertensão arterial, sugerindo que a inibição da renina pode ser um tratamento antihipertensivo adicional por interromper o sistema renina-angiotensina. Por outro lado, Whaley-Connel et al.^{13,14} observaram maiores reduções na PAS para o irbesartan comparado ao IDR. Os autores sugerem que essas diferenças foram observadas porque o irbesartan reduziu mais os marcadores de estresse oxidativo, inflamação e albuminúria, os quais medeiam as respostas do sistema renina-angiotensina.

Outro estudo¹⁰ comparou ainda o efeito dos antihipertensivos com ação no sistema renina-angiotensina (alisquireno e irbesartan), com betabloqueador (atenolol) ou bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina). Não foi encontrada redução na PAM para o grupo tratado com inibidores do sistema renina-angiotensina comparado a outras classes de medicamentos, e todos os tratamentos reduziram a PAM comparado ao grupo controle. Apesar de não ter sido observada maior redução na PAM para o IDR, observou-se menores níveis de atividade da renina plasmática nesse grupo. Uma das explicações para essa resposta é a ligação do alisquireno ao sítio ativo da renina, que reduz sua atividade (baixa atividade de renina plasmática) e, conseqüentemente, reduz a formação de angiotensina 2. Por outro lado, essa diminuição pode estimular a produção de renina na circulação, como resposta reativa, que pode se ligar a um receptor e desencadear uma série de eventos que ainda são desconhecidos¹⁹.

Os demais estudos compararam resposta de diferentes doses do IDR ou seu efeito^{9,15} em relação a um grupo não tratado. Ao comparar diferentes doses, alguns estudos^{16,18} não encontraram reduções significativas na PAM com a administração de doses baixas. Porém, é possível que doses baixas possam prevenir a remodelação cardíaca após infarto do miocárdio¹⁸.

Fisher et al.¹⁵ observaram que a PAM de animais hipertensos reduziu a valores de animais normotensos em uma dose relativamente baixa (3 mg/kg/dia), mas por um período longo de tratamento (7 semanas). Seguindo esses achados, van Esch et al.⁹ observaram redução na PAM, sem alteração na FC, no tratamento por um período menor (3 semanas) mas com doses mais altas (100 mg/kg/dia). Observaram ainda que houve uma redução máxima na PAM no quarto dia de tratamento e que, após esse período, houve estabilização até o fim do tratamento.

Tendo em vista os resultados encontrados em estudos com animais, observa-se que existe uma série de fatores que medeiam as respostas do IDR ao sistema cardiovascular e que estão relacionados ao sistema renina-angiotensina, dentre elas a morfologia cardíaca e os marcadores de estresse oxidativo e inflamatório. Dessa forma, por esse medicamento mostrar-se eficiente em reduzir a PA e ter um benefício adicional em pacientes resistentes, estudos que investiguem seu efeito relacionado a outros fatores que possam interferir nessas respostas são necessários.

Tabela 1 Respostas cardiovasculares do tratamento com alisquireno em ratos.

Estudo	Animais	Modelo de Hipertensão	Princípio ativo/dose	Via de administração	Tempo de tratamento	Mensuração PA/FC	Resultados
Wood et al. ⁸	SHR machos e Saguis	Espontaneamente hipertensos	Alisquireno (10,30 e 100mg/kg/dia) e Benazepril ou Valsartan (1,3mg/kg/dia)	Mini-pumps	14 dias	Telemetria	↓ dose dependente da PAM para o IDR na 1ª semana 10mg/kg ↓PAM NS vs controle Maiores doses ↓PAM durante todo o período do experimento FC: NS Tratamento combinado: potencializou o efeito do IDR
Van Esch et al. ⁹	SHR	Espontaneamente hipertensos	Alisquireno (100mg/kg)	Mini-Pump	3 semanas	Telemetria	↓PAM e FC: NS Redução máxima no 4º dia
Nussberger et al. ¹⁰	Camundongos	Hipertensão renovascular (2K1C e 1K1C)	Alisquireno (50mg/kg/dia) Irbesartan (100mg/kg/dia) Atenolol (120mg/kg/dia) Amlodipina (6mg/kg/dia)	Mini-pumps (alisquireno) Irbesartan, Atenolol e Amlodipina (dissolvido na água de beber)	3 semanas	Método direto: carótida	↓PAM todos os grupos tratados vs. não tratados PAM: NS IDR vs. outros tratamentos
Pliz et al. ¹¹	dTGR Sprage-Dawley e	Transgênicos	Alisquireno (0,3 e 3mg/kg/dia) Valsartan (1 e 10mg/kg/dia)	Mini-pumps (alisquireno) Ração (valsartan)	9 semanas	Método indireto: manguito caudal	↑PAS grupo controle e 1mg/kg Valsartan PAS normal SD tratados 3mg/kg/dia IDR ↓PAS todos os tratamentos vs. salina ↓PAS IDR (3mg/kg/dia) vs. Valsartan e Salina ↓ Hipertrofia cardíaca IDR
Dechend et al. ¹²	Ratos machos dTGR	Transgênicos	Alisquireno (0,03 e 3mg/kg/dia) Losartan (2 e 30mg/kg/dia)	Mini-pumps (alisquireno) Losartan (na ração)	7 semanas	Método indireto: manguito caudal	↓PAS tratamento com altas doses em ambos Baixa dose de IDR ↓ hipertrofia cardíaca
Whaley-Connel et al. ^{13,14}	Ratos machos Ren2 e SD	Transgênicos	Alisquireno (50mg/kg/dia) Irbesartan (30mg/kg/dia)	Intraperitoneal	3 semanas	Método indireto: manguito caudal	↑PAS grupo Ren2 controle vs. SD ↓ PAS ambos os tratamentos Maior ↓PAS Irbesartan vs. IDR
Fisher et al. ¹⁵	dTGRs e SD	Transgênicos	Alisquireno (3mg/kg/dia)	Mini-Pumps	7 semanas	Método indireto: Manguito caudal	↓PAS, alcançando valores próximos aos normotensos
Ino et al. ¹⁶	Camundongos	Transgênicos	Alisquireno (3,10,25 e 50mg/kg/dia)	Bomba osmótica	14 dias	Método indireto: Manguito caudal	↓ PAS, PAD e PAM com 25 e 50mg vs. grupo salina
Vanourková et al. ¹⁷	Ren2 e SD	Transgênicos	Alisquireno (10mg/kg/dia) Losartan (5mg/kg/dia)	Mini-Pump (alisquireno) Dissolvido na água de beber (Losartan)	10 semanas	Telemetria	Ambos os tratamentos ↓PAM IDR ↓ albuminúria comparado ao losartan
Westermann et al. ¹⁸	Camundongos	IC	Alisquireno (10,50 e 100mg/kg/dia)	Mini-pumps	10 dias	Método direto: carótida	↓PAS e PAD para dose de 100mg/kg/dia

3.4 ESTUDOS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Após o filtro de buscas (Figura 2) foram selecionados 28 estudos. Os principais resultados desses estudos assim como a metodologia adotada estão demonstrados na Tabela 2.

Entre os estudos selecionados, alguns compararam o efeito da monoterapia entre o IDR e outras classes de antihipertensivos²⁰⁻³⁵, e outros compararam o efeito da associação do IDR com outros antihipertensivos na terapia combinada³⁶⁻⁴³ e também o efeito de diferentes doses do IDR⁴⁴⁻⁴⁷. Em relação a metodologia, alguns estudos realizaram o monitoramento ambulatorial da pressão arterial por 24 horas, com o objetivo de verificar o efeito dos tratamentos durante o dia e a noite^{23,24,28,30,33,35,40,46,47}. Além disso, a duração do tratamento foi diferenciada, sendo a maior parte dos estudos apresentando duração de oito semanas de tratamento ativo^{26,29,34,35,40,42-47}. Três estudos tiveram duração menor que oito semanas^{24,28,33}, seis estudos tiveram duração entre oito e 12 semanas^{22,23,27,30,32,36}, sete estudos tiveram duração entre 24 e 52 semanas^{20,21,25,31,32,37,41} e apenas um estudo teve a duração de 12 meses³⁹.

Na maioria dos estudos, a dosagem inicial do IDR foi aumentada após aproximadamente duas semanas quando não houve a redução esperada da PA. Esse aumento do IDR foi delimitado pela dose máxima (300 mg) e, quando ainda persistia a não redução da PA, foi adicionado à terapia outro medicamento (normalmente o diurético).

Para os estudos que utilizaram diferentes doses do IDR⁴⁴⁻⁴⁷ foi observado que as reduções na PAS e PAD respondem de forma dose dependente^{44,45,47}. Apenas o estudo de Oh et al.⁴⁶ encontrou resposta semelhante para todas as doses de IDR. Os estudos que encontraram resposta dose dependente utilizaram dosagens de 75, 150 e 300 mg e observaram reduções mais evidentes da PAS e PAD a partir da 2ª semana de tratamento⁴⁴⁻⁴⁷ e, além disso, doses mais elevadas (150 e 300 mg) promoveram reduções adicionais na PAS e PAD comparado a doses mais baixas (75 mg)^{45,47}. A proporção de pacientes com respostas satisfatórias a redução da PA pelo tratamento com IDR foi significativamente maior para todas as doses em relação ao placebo^{45,46}. No entanto, após oito semanas de tratamento, foi observado uma maior proporção de

pacientes com a necessidade de maiores doses (300 mg) de IDR para atingir níveis satisfatórios de PA⁴⁴.

Por outro lado, o estudo que não encontrou resposta dose dependente⁴⁶ utilizou as dosagens de 150, 300 e 600 mg. Como já citado, baixas doses de IDR reduzem menos a PA comparado a doses máximas, o que pode ter interferido de alguma forma nesses resultados. Ou seja, a partir de 150 mg a redução da PA pode não ter relação dose dependente.

Mas independentemente da dosagem, o IDR foi eficiente em controlar a PA em relação ao grupo placebo, e essa resposta também foi observada para os níveis de atividade da renina plasmática⁴⁷. Tendo em vista essas respostas, o tratamento com IDR foi eficaz em controlar a PA em pacientes hipertensos estágio I e II.

Na comparação entre diferentes classes de antihipertensivos, alguns estudos compararam o efeito do IDR com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)^{20-25,30,34,35}, bloqueadores dos receptores de angiotensina^{24,26-29,30,33}, diuréticos^{20,21,31,32,34} e bloqueadores dos canais de cálcio^{25,31,32}.

Nos estudos que compararam o efeito do IDR com IECA, a maioria encontrou resposta semelhante e demonstraram que o IDR apresentou-se de forma mais eficiente no controle e redução da PAS e PAD. Além disso, reduziu os sintomas adversos (tosse seca e dor de cabeça) que normalmente são observados com o tratamento com IECA^{20-22,25,30}. Já Strasser et al.³⁴ e Burnier et al.²⁴ não observaram diferenças significativas entre o IDR e o IECA (lisinopril e ramipril) em pacientes com hipertensão severa. No entanto, também foi observado que alguns dos efeitos adversos, como a tosse seca, são menores em pacientes tratados com IDR. Por outro lado, Verdecchia et al.³⁵ observaram um efeito aparentemente superior para o IECA comparado ao IDR na redução da PA.

Ao comparar o efeito do IDR com o irbesartan, Krone et al.²⁷ observaram que o IDR reduziu mais a PA em pacientes com síndrome metabólica. Não obstante, essa redução não promoveu efeitos adversos no perfil lipídico ou glicemia. Corroborando esses achados, Palatini et al.³⁰ observaram que doses mais elevadas de IDR sustentaram por mais tempo o controle da PA em pacientes hipertensos estágios I e II comparados a doses mais elevadas de irbesartan e ramipril. Em relação aos marcadores de riscos cardiovasculares e inflamação, as respostas foram semelhantes para o irbesartan e IDR²⁷. Gradman et al.²⁶ também

compararam o efeito do IDR com irbersartan e observaram que apenas doses mais elevadas do IDR (300 e 600 mg) apresentaram maiores reduções somente na PAD quando comparada ao irbesartan. Nussberger et al.²⁹ verificaram que tanto o IDR quanto o irbesartan foram eficientes em reduzir a PA. Adicionalmente, observaram que o IDR além de reduzir a atividade da renina plasmática também aumentou a concentração de renina plasmática, que ocorreu de forma dose-dependente²⁹. Em contraste, o irbersartan reduziu a PAS mas aumentou os níveis de atividade e a concentração da renina plasmática. A concentração de renina plasmática é comumente utilizada como indicador do bloqueio do sistema renina-angiotensina, dessa forma, quando essa resposta está aumentada, pode ser um indicativo de maior inibição do sistema renina-angiotensina. Sendo assim, existem evidências de que maiores doses de alisquireno inibem mais o sistema renina-angiotensina comparado a doses mais baixas²⁹, o que pode levar a uma maior proteção aos órgãos alvo da hipertensão. Nesse sentido, O'Brien et al.³³ investigaram se a ativação do sistema renina-angiotensina poderia interferir na resposta antihipertensiva do alisquireno e do losartan. Os resultados desse estudo indicaram níveis mais altos de atividade da renina plasmática em pacientes tratados com doses elevadas de alisquireno e losartan, que também resultou em maiores reduções na PAS. Com esses resultados, foi possível sugerir que a formação local de angiotensina II que pode contribuir para a elevação da PA só é inibida com doses maiores de alisquireno devido a maior absorção dos tecidos. Tendo em vista que a ativação do sistema renina-angiotensina pode influenciar na resposta antihipertensiva, Moore et al.²⁸ investigaram se o polimorfismo no gene da renina poderia interferir nessas respostas e concluíram que a genotipagem pode auxiliar na identificação da causa da hipertensão e dessa forma prescrever uma terapia ótima para os pacientes.

O'Brien et al.²³ também comparam o efeito do alisquireno com outros antihipertensivos, mas com em um modelo diferente dos demais estudos. Esse estudo iniciou com a monoterapia com alisquireno e adicionado diurético apenas aos pacientes que não tiveram o controle da PA, nesse mesmo período outros dois grupos paralelos recebiam tratamento com ramipril ou irbesartan e após foi adicionado a esses dois grupos doses baixas de alisquireno e após 3 semanas essas doses foram dobradas. Esse estudo demonstrou que a inibição da renina com o alisquireno combinada aos outros antihipertensivos que influenciam nas respostas

do sistema renina-angiotensina, aumentou a supressão desse sistema e conseqüentemente controlou mais a PA comparado as monoterapias proporcionando maior proteção aos órgãos alvo desses pacientes.

Na terapia combinada, alguns estudos comparam o efeito do alisquireno combinado com diuréticos^{36,39,42}, bloqueadores dos canais de cálcio^{37,39}, bloqueadores dos receptores de angiotensina^{40,41,43} e betabloqueador³⁸. Todos os estudos que adicionaram diuréticos a terapia com IDR, demonstraram um efeito antihipertensivo potencializado com essa combinação. Esse efeito potencializado pela adição do diurético ocorre porque o diurético estimula o sistema renina-angiotensina pela redução da volemia, que amplia o efeito de inibição da renina³¹. A combinação com bloqueadores dos canais de cálcio também mostrou-se eficiente em ambos os estudos^{37,39}, sendo essa associação recomendada para o tratamento inicial da hipertensão³⁷. Ao combinar o IDR com bloqueadores dos receptores de angiotensina, além de ter sido observada maiores reduções para a terapia combinada^{40,41,43}, a resposta antihipertensiva ocorreu de forma mais rápida⁴³, e além disso, ambos os medicamentos foram eficazes em reduzir a hipertrofia do ventrículo esquerdo e dessa forma reduzindo os danos ao miocárdio desses pacientes⁴¹. Apesar da resposta antihipertensiva ter sido potencializada com a terapia combinada, foi demonstrado que o IDR suprime mais o sistema renina-angiotensina comparado ao bloqueador do receptor de angiotensina, que foi indicado por meio de menores níveis plasmáticos de aldosterona além de maior redução da atividade de renina plasmática para o alisquireno⁴⁰.

Além dos antihipertensivos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina, existem evidências de que os betabloqueadores também contribuem na redução da secreção de renina. Nesse sentido, Dietz et al.³⁸ comparou o efeito do IDR com o betabloqueador na redução da PA e também avaliou o tratamento combinado desses medicamentos. O controle e redução da PA foi maior para o tratamento combinado comparado as monoterapias e todos os tratamentos reduziram a atividade da renina plasmática comparado aos valores pré tratamento. Esse estudo demonstrou que os betabloqueadores também atuam no sistema renina-angiotensina e sua terapia combinada ao IDR promove reduções adicionais na PA de pacientes hipertensos.

Os resultados demonstrados nesses estudos indicam que o alisquireno é uma terapia antihipertensiva eficaz e com menores efeitos adversos

comparado a outros antihipertensivos clássicos. A terapia combinada desse medicamento a outros antihipertensivos parece potencializar esse efeito hipotensor.

3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstrados nesta revisão, tanto com animais quanto em seres humanos, em geral, demonstraram que a terapia com IDR parece ser eficiente em reduzir a PA, seja por meio de tratamento isolado ou combinado a outros antihipertensivos, no entanto, na maior parte dos estudos, seu efeito foi potencializado na terapia combinada. Além disso, algumas vantagens a esse tratamento são os menores efeitos adversos desse medicamento. O tratamento com IDR é recente comparado a outros antihipertensivos, dessa forma, mais pesquisas envolvendo esse tratamento bem como outras ações que tem como objetivo o tratamento da hipertensão são importantes a fim de determinar um tratamento mais eficaz para cada paciente.

Tabela 2 - Respostas cardiovasculares do tratamento com alisquireno em estudos envolvendo seres humanos.

Estudo	Amostra	N	Método de mensuração da PA	Monitorização	Princípio ativo/dose	Tempo de tratamento	Resultados
Andersen et al. ^{20,21}	Hipertensos estágio I e II	842	Auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 3 semanas	Alisquireno (150/300mg)* Ramipril (5/10mg)* HCTZ (12.5/25mg)**	26 semanas	↓ PAS, PAD com alisquireno monoterapia ou combinado com HCTZ ↑ reduções de PAS e PAD para o alisquireno comparado ao ramipril ↑ controle da PA alisquireno vs. ramipril
Andersen et al. ²²	Hipertensos estágio I	175	Auscultatório ou automático	Pré tratamento e em intervalos de 3 semanas	Alisquireno (150/ 300mg)* Ramipril (5/10mg)*	12 semanas	↓ PAS, PAD para ambos ≠ NS PAS entre os tratamentos ↑ redução PAD alisquireno vs. ramipril
Black et al. ³⁶	Hipertensos estágio II	619	Automático	Pré tratamento e em intervalos de 4 semanas	Alisquireno (150mg/ 300mg)* Alisquireno/HCTZ (150/12,5mg-300/25mg)*	12 semanas	Ambos ↓ PAS e PAD na primeira semana de tratamento ↑ redução PAS e PAD para terapia combinada comparada a monoterapia
O'Brien et al. ²³	Hipertensos estágio I e II	67	MAPA e automático	Pré tratamento e em intervalos de 3 semanas e MAPA em intervalos de 30min por 24h.	Alisquireno (150mg) Alisquireno/HCTZ (150/25mg) Ramipril (5mg) Irbesartan (150mg) Alisquireno (75mg) + ramipril ou irbesartan (5 /150mg)	9 semanas	PAS e PAD NS após 3 semanas de monoterapia com alisquireno – Alisquireno/ramipril: ↑ PAS e PAD vs. monoterapias e foi dose dependente (do alisquireno) Irbersartan ↓ PAS e PAD e com adição de alisquireno não houve ≠ significativa
Brown et al. ³⁷	Hipertensos estágio II	812	Automático	Pré tratamento e 16 ^a , 24 ^a e 32 ^a semana	Alisquireno (150mg) Amlodipina (5mg) Alisquireno/amlodipina (150/5mg)	32 semanas	↓ PAS e PAD monoterapias e tratamento combinado ↑ redução terapia combinada para PAS e PAD
Burnier et al. ²⁴	?	1250	MAPA	Pré tratamento e 6 ^a e 9 ^a semana	Alisquireno (300mg) Irbesartan (300mg) Ramipril (10mg)	6 semanas de tratamento ativo + 3 semanas de placebo	Efeito semelhante entre os medicamentos na ↓ PA e no risco de desenvolver doença cardiovascular
Dietz et al. ³²	Hipertensos estágio I	629	Automático	Pré tratamento e 6 ^a e 12 ^a semana	Alisquireno (150/300mg)* Atenolol (50/100mg)* Alisquireno/atenolol(150/30mg e 50/100mg)*	12 semanas	↑ redução terapia combinada para PAS vs. monoterapias ≠ NS PAS alisquireno vs. atenolol ↑ redução PAD atenolol vs. alisquireno ↑ redução terapia combinada para PAD vs. alisquireno e NS vs. atenolol ↓ FC para atenolol e terapia combinada vs. alisquireno

Continuação da Tabela 2.

Estudo	Amostra	N	Método de mensuração da PA	Monitorização	Princípio ativo/dose	Tempo de tratamento	Resultados
Duprez et al. ²⁵	et Hipertensos estágio I e II	901	Auscultatório	Pré tratamento, 2 ^a , 4 ^a , 8 ^a , 12 ^a , 16 ^a , 22 ^a e 28 ^a e 36 ^a semana	Alisquireno (150mg/300mg)* Ramipril (5mg/10mg)* HCTZ (12,5mg) e amlodipina (?)**	36 semanas	↑ redução PAS alisquireno vs. ramipril na 22 ^a semana PAS NS após 36 semanas entre os tratamentos Redução NS PAD entre os tratamentos na 22 ^a semana e ↑ redução alisquireno vs. ramipril na 36 ^a semana
Gradman et al. ²⁶	et Hipertensos estágio I e II	652	Auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (150,300 ou 600mg) Irbesartan (150)	8 semanas	↓ PAS e PAD em todas as doses de alisquireno comparado ao placebo – dose dependente até 300mg, sem redução adicional para a dose de 600mg ↓ PAS e PAD para o irbesartan vs. placebo Doses mais elevadas de alisquireno (300 e 600mg) ↑ reduções na PAD vs. irbesartan – NS PAS
Ito et al. ⁴⁴	Hipertensos estágio I e II	40	?	Semanas 0,2,4 (pré tratamento) e 2,4,6 e 8 (pós tratamento)	Alisquireno (75,150 e 300mg)*	8 semanas	↓ PAS e PAD após 2 semanas Da 6 ^a a 8 ^a semanas A PAD permaneceu estável PAS apresentou-se estável a partir da 4 ^a semana
Krone et al. ²⁷	Hipertensos estágio I	141	Automático	Pré tratamento, 14 ^o , 29 ^o , 57 ^o e 85 ^o dia	Alisquireno (150/300mg)* Irbesartan (150/300mg)*	12 semanas	↓ PAS e PAD em ambos os tratamentos após 2 semanas ↑ redução PAS e PAD após 57 e 85 dias para alisquireno vs. irbesartan Maior controle da PA após 12 semanas para alisquireno Ambos os tratamentos reduziram a PA independente da obesidade
Kushiro et al. ⁴⁵	et Hipertensos estágio I e II	455	Automático	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (75, 150 ou 300mg)	8 semanas	↓ PAD com todas as doses comparado ao placebo Doses maiores apresentaram maior controle da PA, demonstrando um efeito dose dependente
Kushiro et al. ³⁹	et Hipertensos estágio I e II	344	Automático	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (75, 150 ou 300 mg) Bloqueadores dos canais de cálcio e diurético** (?)	12 meses	↓ PAS e PAD eficientes 12 meses (alisquireno)
Moore et al. ²⁸	Hipertensos estágio I e II	345	MAPA, auscultatório e automático	Pré e pós tratamento	Alisquireno (37,5, 75, 150 ou 300mg) Losartan (100mg)	4 semanas	O polimorfismo no gene da renina não contribuiu para a variação da PA
Nussberger et al. ²⁹	Hipertensos estágio I e II	569	auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (150,300 ou 600mg) Irbesartan (150mg)	8 semanas	Após 8 semanas todos os tratamentos ↓ PAS vs. placebo e <i>baseline</i> Redução dose dependente para PAS e PAD no tratamento com alisquireno
Oh et al. ⁴⁶	Hipertensos estágio I e II	672	Auscultatório e MAPA	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (150,300 ou 600mg)	8 semanas	Todas as doses ↓ PAS e PAD vs. placebo ↓ PAS e PAD evidente após 2 semanas Relação dose resposta não foi consistente ↓ semelhante da MAPA para todas as doses

Continuação da Tabela 2.

Estudo	Amostra	N	Método de mensuração da PA	Monitorização	Princípio ativo/dose	Tempo de tratamento	Resultados
Oparil et al. ⁴⁰	Hipertensos estágio I e II	1776	Auscultatório e MAPA	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (150/300mg)* Valsartan (160/320mg)* Alisquireno/Valsartan* (150/300mg – 160/320mg)	8 semanas	Terapia combinada ↑ reduções PAS e PAD vs. monoterapias e placebo Ambas as monoterapias ↓ PAS e PAD após 8 semanas Para a MAPA a terapia combinada também apresentou ↑ reduções PAS e PAD
Palatini et al. ³⁰	Pré hipertensos, estágio I e II	654	Auscultatório e MAPA	Pré e pós tratamento e período de retirada do tratamento	Alisquireno (150/300mg)* Irbesartan (150/300mg)* Ramipril (5/10mg)	9 semanas	Todos os tratamentos ↓ PAS e PAD O alisquireno sustentou por mais tempo as reduções na PA
Puig et al. ⁴⁷	Hipertensos estágio I e II	642	Auscultatório e MAPA	Pré e pós tratamento	Alisquireno (75,150 ou 300mg)	8 semanas	Alisquireno (150 e 300mg) ↑ reduções PAS e PAD vs. placebo Alisquireno (75mg) ↓ PAS e PAD NS
Richter et al. ³¹	Hipertensos estágio I e II	119	Automático	Pré tratamento e em intervalos de 4 semanas	Alisquireno (150/300mg)* HCTZ (12,5/25mg)* Amlodipina (5/10mg)*	24 semanas	Todas as etapas ↓ PAS e PAD ↑ redução PAS e PAD na última etapa: alisquireno+HCTZ+amlodipina
Schmieder et al. ³²	Hipertensos estágio I e II	396	Auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 3 semanas até a 21ª semana e 26ª,35ª,44ª e 52ª semana	Alisquireno (150/300mg)* HCTZ (12,5/25mg)* Amlodipina (5/10mg)**	52 semanas	Alisquireno foi mais eficiente em ↓ PAS e PAD em pacientes obesos vs. HCTZ ↓ PAS e PAD semelhante em pacientes obesos e não obesos HCTZ foi mais eficiente em ↓ PAS e PAD em pacientes não obesos vs. obesos
Solomon et al. ⁴¹	Hipertensos estágio I e II	465	Auscultatório	Pré tratamento, semanalmente após as 34 semanas	Alisquireno (150/300mg)* Losartan (50/100mg)* Alisquireno/losartan* (150/300mg – 50/100mg)	34 semanas	Todos os tratamentos reduziram a PAS e PAD ≠ NS entre os tratamentos
Stanton et al. ³³	Hipertensos estágio I e II	226	Automático e MAPA	Pré tratamento e após 4 semanas	Alisquireno (37.5, 75, 150 ou 300mg) Losartan (100mg)	4 semanas	≠ ↓ PAS e PAD dose dependente (alisquireno) Losartan ↓ PAS e PAD vs. alisquireno (37.5) e NS vs. outras doses
Strasser et al. ³⁴	Hipertensos estágio III	125	Auscultatório	Pré tratamento e semanas 1,2,4,6 e 8	Alisquireno (150/300mg)* Lisinopril (20/40mg)* HCTZ(25mg)**	8 semanas	Ambos os tratamentos reduziram a PAS e PAD vs. pré tratamento
Verdecchia et al. ³⁵	Hipertensos estágio I e II	330	Auscultatório e MAPA	Pré tratamento e após 8 semanas	Alisquireno (75,150 ou 300mg) Lisinopril (10mg)	8 semanas	Houve ↓ na PAS e PAD semelhante entre os tratamentos ↑ doses de alisquireno representaram ↑ controle da PA

Continuação da Tabela 2.

Estudo	Amostra	N	Método de mensuração da PA	Monitorização	Princípio ativo/dose	Tempo de tratamento	Resultados
Vilamil al. ⁴²	et Hipertensos estágio I e II	2776	Auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (75,100 ou 300mg) HCTZ (6.25,12.5 ou 25mg) Alisquireno/HCTZ (75+6.25mg, 100+12.5mg ou 300+6.25mg)	8 semanas	Monoterapia com alisquireno ↓ PAS e PAD vs. placebo ↓ PAS e PAD dose dependente para o alisquireno e não foi dose dependente para HCTZ ↑ reduções na PAS e PAD tratamento combinado
Yarows al. ⁴³	et Hipertensos estágio II	581	Auscultatório	Pré tratamento e em intervalos de 2 semanas	Alisquireno (150/300mg)* Valsartan (160/320mg)* Alisquireno/valsartan (150-300mg/160320mg)*	8 semanas	Ambas as monoterapias ↓ PAS e PAD vs. placebo Terapia combinada promoveu ↓ PAS e PAD adicionais vs. monoterapias

*Titulação das doses dos medicamentos; **Medicamento acrescentado após período determinado no estudo.

3.6 REFERÊNCIAS:

1. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas JR, Forrester T, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005; 3:2.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
3. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:533-53.
4. Bortolotto LA, Malachias MVB. Novos medicamentos na hipertensão resistente. *Rev Brás Hipertens.* 2009;16(S1):13-5.
5. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart.* 2007;93(9):1026-33.
6. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007;370(9583):221-9.
7. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(10):780-7.
8. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskiren, a novel, orally effective rennin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005;23(2):417-26.
9. van Esch JH, van Veghel R, Garrelds IM, Leijten F, Bouhuizen AM, Danser AH. Handle region peptide counteracts the beneficial effects of the rennin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2011;57(4):852-8.
10. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrini M, Hayzoz D, Mazzolai L. Renin inhibitor by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension.* 2008;51(5):1306-11.
11. Pliz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension.* 2005;46(3):569-76.
12. Dechend R, Shagdarsuren E, Grätze P, et al. Low-dose renin inhibitor and low-dose AT(1)-receptor blocker therapy ameliorate target-organ damage in rats harbouring human rennin and angiotensinogen genes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8(2):81-4.
13. Whaley-Connell A, Habibi J, Cooper SA, et al. Effect of renin inhibition and AT1R blockade on myocardial remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(1):E103-9.

14. Whaley-Connel A, Nistala R, Habibi J, et al. Comparative effect of direct rennin inhibition and AT1R blockade on glomerular filtration barrier injury in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(3):F655-61.
15. Fischer R, Dechend R, Qadri F, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct rennin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human rennin hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):540-6.
16. Ino J, Kojima C, Osaka M, Nitta K, Yoshida M. Dynamic observation of mechanically-injured mouse femoral artery reveals an antiinflammatory effect of renin inhibitor. *Artheroscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(11):1858-63.
17. Vanourková Z, Kramer HJ, Husková Z, Cervenka L, Vanecková I. Despite similar reduction of blood pressure and renal ANG II and ET-1 levels aliskiren but not losartan normalizes albuminuria in hypertensive Ren-2 rats. *Physiol Res*. 2010;59(3):339-45.
18. Westermann D, Riad A, Lettau O, et al. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. *Hypertension*. 2008;52(6):1068-75.
19. Atlas SA. The rennin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 supl B):9-20.
20. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct rennin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):589-99.
21. Andersen K, Weinberger MH, Constance CM, et al. Comparative effects of aliskiren-based and ramipril-based therapy on the rennin system during long-term (6 months) treatment and withdrawal in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10(3):157-67.
22. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. Comparative efficacy of aliskiren monotherapy and ramipril monotherapy in patients with stage 2 systolic hypertension: subgroup analysis of a double-blind, active comparator trial. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(6):344-9.
23. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007;49(2):276-84.
24. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract*. 2011;65(2):127-33.
25. Duprez DA, Munger MA, Botha J, Keefe DL, Charney AN. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens*. 2010;24(9):600-8.

26. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111(8):1012-8.
27. Krone W, Hanefeld M, Meyer HF, Jung T, Bartlett M, Yeh CM, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren and irbesartan in patients with hypertension and metabolic syndrome. *J Human Hypertens*. 2011;25(3):186-95.
28. Moore N, Dicker P, O'Brien JK, et al. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to rennin-angiotensin system inhibition. *Hypertension*. 2007;50(2):340-7.
29. Nussberger J, Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Chiang Y, Prescott MF. Plasma rennin and the antihypertensive effect of the orally active rennin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1461-8.
30. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens*. 2010;24(2):93-103.
31. Richter D, Mickel C, Acharya S, Brunel P, Militaru C. Aliskiren-based stepped-care treatment algorithm provides effective blood pressure control. *Int J Clin Pract*. 2011;65(5):613-623.
32. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2009;27(7):1493-501.
33. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*. 2003;42(6):1137-43.
34. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):780-7.
35. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Bood Press*. 2007;16(6):381-91.
36. Black HR, Kribben A, Aguirre Palacios F, Bijarnia M, Laflamme AK, Baschiera F. Aliskiren alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with the lower ranges of stage 2 hypertension. The ACQUIRE randomized double-blind study. *J Clin Hypertens*. 2010;12(12):917-26.
37. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9762):312-20.

38. Dietz R, Dechend R, Yu CM, et al. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(3):163-75.
39. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terão S, Keefe DL. Long-term safety, tolerability, and antihypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2009;32(3):169-75.
40. Oparil S, Yarows AS, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind Trial. *Lancet.* 2007;370(9583):221-9.
41. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2009;119(4):530-7.
42. Vilamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007;25(1):217-26.
43. Yarows SA, Oparil S, Patel S, Fang H, Zhang J. Aliskiren and valsartan in stage 2 hypertension: Subgroup analysis of a randomized, double-blind study. *Adv Ther.* 2008;25(12):1288-302.
44. Ito S, Nakura N, Le Breton S, Keefe D. Efficacy and safety of aliskiren in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction. *Hypertens Res.* 2010;33(1):62-6.
45. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2006;29(12):997-1005.
46. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral rennin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(11):1157-63.
47. Puig JG, Schunkert H, Taylor AA, Boye S, Jin J, Keefe DL. Evaluation of the dose-response relationship of aliskiren, a direct rennin inhibitor, in an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 essential hypertension. *Clin Ther.* 2009;31(12):2839-50.

4 ESTUDO PILOTO - EFEITOS DA NATAÇÃO SOBRE OS NÍVEIS BASAIS DE PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RATOS ACORDADOS COM HIPERTENSÃO INDUZIDA POR L-NAME

4.1 INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) apresenta importante função vasodilatadora, além de promover importantes efeitos vasculares, renais e cardíacos^{1,2}. Dessa forma, estudos que realizaram a inibição da síntese de NO demonstram que há um aumento nos valores de PA e FC de repouso^{3,4}. Além disso, evidências na literatura demonstram que em pacientes com hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes ou arteriosclerose, ocorre diminuição endógena de NO, o que reduz a vasodilatação endotélio-dependente⁵.

Estudos que relacionaram o bloqueio de NO com o exercício físico aeróbio em ratos demonstraram que os animais que tiveram o bloqueio da síntese de NO e realizaram exercício apresentaram redução da PA^{3,6} e bradicardia^{3,4,6} em relação aos animais sedentários.

Uma das formas de inibição da síntese do NO é por meio do L-NAME (N^ω-nitro-L-arginine methyl ester)^{3,4}. Porém, os estudos presentes na literatura quanto ao tempo e quantidade necessária de L-NAME para inibição de NO apresentam resultados controversos, devido aos diferentes protocolos empregados. Além disso, ainda existem diferenças no protocolo de exercício, quando essa intervenção é utilizada como forma de atenuar a PA de repouso. Assim, é importante determinar um protocolo que induza a hipertensão através do bloqueio de NO, além de utilizar um protocolo de natação já validado⁷ para verificar o efeito do exercício físico em situações onde há o bloqueio do NO por L-NAME.

Dessa forma, o objetivo do estudo foi verificar o efeito do exercício físico na PAM e FC de animais que tiveram a síntese de NO bloqueada por L-NAME e em animais tratados com solução salina.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Animais

Foram obtidos 40 ratos Wistar, com peso aproximado de 250g, provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas – CCB da Universidade Estadual de Londrina – UEL. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Experimentação Animal (nº10/11) da mesma instituição.

Os animais foram divididos em quatro grupos, sendo eles: controle sedentários (CS), controle treinados (CT), tratados com L-NAME sedentários (LS) e tratados com L-NAME treinados (LT). Os animais foram mantidos em gaiola coletiva (cinco animais por gaiola) em temperatura constante de $21\pm 2^\circ$ C, com ciclo claro/escuro de 12 h. Os animais tiveram livre acesso a água potável e ração normocalórica (Nuvilab[®]) e foram pesados diariamente em balança analógica (Micronal[®]) antes de iniciar o treinamento.

4.2.2 Protocolo de Treinamento

Foi utilizado o protocolo validado por Martins-Pinge et al.⁷. O treinamento teve duração de quatro semanas, totalizando 20 sessões. Na primeira semana de adaptação ao treinamento, houve aumento gradual do período de natação iniciando com 15 minutos no primeiro dia, seguido de 30 min no segundo dia, 45 min no terceiro dia e 60 min a partir do quarto dia. Durante o período de treinamento, o grupo sedentário teve seu peso avaliado paralelamente aos animais submetidos ao treinamento físico. A única sobrecarga imposta ao treinamento foi o peso do animal e a duração do treinamento, sem sobrecarga adicional.

Os animais realizaram o treinamento físico de natação coletiva em um tanque de vidro (100 X 60 X 50 cm) contendo água aquecida a $31\pm 1^\circ$ C a uma profundidade de 40 cm de água. Após cada sessão de natação, os animais foram colocados em caixas para secagem e aquecimento. Depois de secos, retornavam ao biotério em suas caixas moradia.

4.2.3 Administração de L-NAME ou Solução Salina

Para os grupos tratados com L-NAME, foi administrado 20mg/kg da droga, sete vezes por semana, durante quatro semanas, por via intraperitoneal. Para os grupos controle, foi administrado o mesmo volume de solução salina estéril. O período de quatro semanas de administração de L-NAME ou salina ocorreu paralelamente ao treinamento. A aplicação da droga ou salina, ocorreu todos os dias aproximadamente no mesmo horário (16:00 horas) para todos os grupos.

4.2.4 Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Após as quatro semanas de treinamento, os animais foram submetidos à cirurgia sob anestesia de tribromoetanol (2,5%) por via intraperitoneal para implantação de cânulas na artéria femoral com o objetivo de monitorização direta da PA.

As cânulas foram constituídas por segmento de polietileno PE-10 (4 cm) soldado a um segmento de polietileno PE-50 (15 cm), previamente preenchidas com solução salina 0,9% e anticoagulante (15 U/mL de heparina em solução salina) e ocluídos.

Uma incisão de 1,0 cm foi realizada na fossa ilíaca direita do animal e a artéria femoral foi dissecada. Uma linha de costura foi utilizada para isolar a região distal da artéria femoral e uma pinça hemostática foi nela colocada, obstruindo temporariamente o fluxo arterial. Em seguida, um pequeno corte foi feito na artéria femoral e a cânula introduzida e cuidadosamente fixada na artéria. Após esse procedimento, as cânulas foram exteriorizadas na região dorsal do animal através de um trocáter por via subcutânea e fixadas à pele por sutura cirúrgica. Os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório, permitindo a recuperação dos efeitos anestésicos.

O registro direto da PA e FC foi realizado através de uma cânula previamente implantada na artéria femoral. O registro foi feito com os animais acordados e com livre movimentação. A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (Powerlab modelo MLT0380) e conectado a um sistema de registro computadorizado (Powerlab/ADInstruments) registrados a uma frequência de amostragem de 1000 Hz. Durante o período de registro, os animais foram

mantidos em caixas individuais em ambiente silencioso. Após o registro os animais foram sacrificados por inalação de éter dietílico.

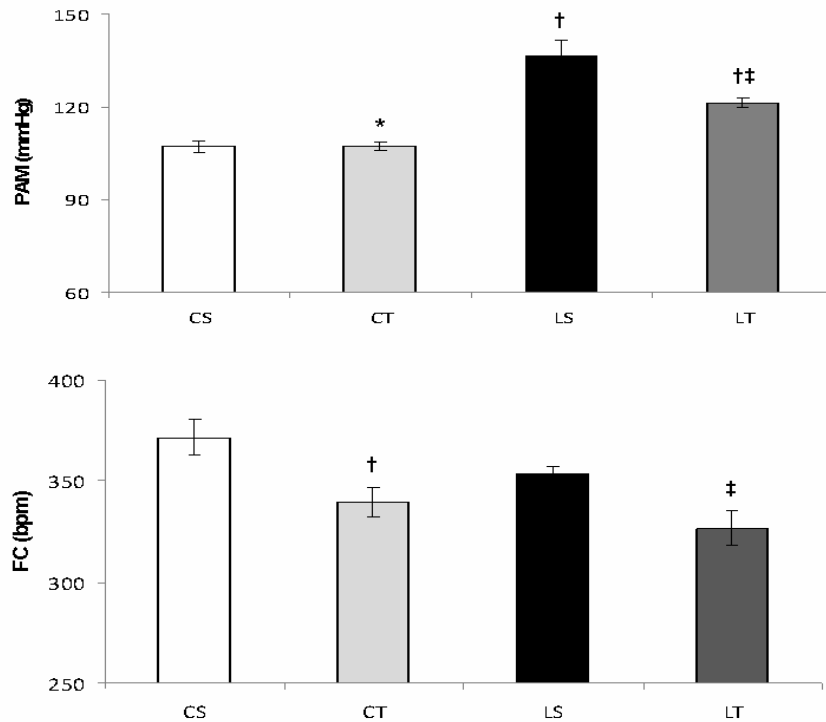
4.2.5 Análise Estatística

Os resultados estão expressos em média e erro padrão da média. Para verificar a homogeneidade e normalidade dos dados, foi feito o teste de Levene e Shapiro-Wilk, respectivamente. Foi utilizado o teste ANOVA de uma entrada para a comparação da PAM e FC, seguido do teste *post-hoc* LSD quando os dados apresentaram homogeneidade. Para todos os tratamentos foi adotado o nível de significância de $P < 0,05$. Os resultados foram processados no programa estatístico SPSS 17.0.

4.3 RESULTADOS

A Figura 1 demonstra os valores de PAM (a) e FC (b) para todos os grupos. A administração crônica de L-NAME, durante quatro semanas, foi eficiente em induzir a hipertensão, pois os grupos LS apresentaram maiores valores de PAM quando comparados aos animais CS ($P < 0,001$). Além disso, o protocolo de natação por quatro semanas reduziu a PAM dos animais hipertensos (LS vs. LT; $P = 0,002$). No entanto, os animais LT, mesmo apresentando menores valores de PAM quando comparado aos sedentários, ainda permaneceram hipertensos comparado ao grupo CT ($P = 0,005$). Para a FC, houve diferença significativa entre os grupos CS e CT ($P < 0,003$) e entre os grupos LS e LT ($P = 0,01$), sendo observado bradicardia de repouso para os animais treinados, submetidos ou não ao protocolo de indução da hipertensão.

Figura 1 - Valores apresentados em média e erro padrão da média para a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) para os grupos sedentários e treinados, tratados com L-NAME ou solução salina. CS: controle sedentário, CT: controle treinado, LS: L-NAME sedentário. *Diferenças em relação ao grupo LT; † Diferenças em relação ao grupo CS; ‡Diferenças em relação ao grupo LS.



4.4 DISCUSSÃO

A administração de L-NAME (20mg/kg i.p) durante quatro semanas promoveu aumento da PAM de ratos sedentários e treinados comparado aos animais que receberam salina. Além disso, o treinamento físico atenuou a hipertensão induzida por L-NAME, no entanto, mesmo com o treinamento esses animais continuaram hipertensos em relação ao controle. Os animais que receberam solução salina, não apresentaram redução na PAM com o treinamento físico. Esse resultado está de acordo com estudos anteriores, que demonstram que a magnitude da redução da PA promovida pelo exercício físico depende do grau da hipertensão, quanto mais hipertenso, maior será o efeito hipotensor do treinamento físico.

Os estudos presentes na literatura são divergentes em relação ao tempo de administração e quantidade de L-NAME necessário para promover hipertensão^{3,4,9-14}. Em alguns estudos^{3,4} foi demonstrado que a administração de L-NAME por uma semana (70 mg/kg – diluída em água), promoveu hipertensão comparado aos animais do grupo controle. No entanto, outro estudo demonstrou que 2 e 7 dias de administração de L-NAME (20 mg/kg/dia - gavagem) são suficientes para aumentar a PAM de ratos anestesiados e não anestesiados¹⁶. Por outro lado, outros estudos envolvendo maiores concentrações de L-NAME (15 mg/kg/dia)⁹, 40 mg/kg/dia¹¹⁻¹³, 60mg/kg/dia¹⁰ e com maior tempo de administração (de 3 a 7 semanas), também encontraram aumento na PA. Além disso, nesses estudos, observou-se que o aumento da PA é progressivo. Na maioria dos estudos, a administração do L-NAME foi por diluição em água e disponibilizada á vontade^{3,4,9-13} e um estudo administrou a droga por gavagem¹⁴. Uma limitação da administração de drogas dissolvidas em água é a falta de controle da ingestão, por isso, a via de administração adotada em nosso estudo foi injeção intraperitoneal, eliminando dessa forma possíveis diferenças nas concentrações ingeridas por cada animal.

Além das diferenças no protocolo de indução de hipertensão por L-NAME, também existem diferenças no protocolo de treinamento entre os estudos. Entre essas diferenças, está o tipo de exercício realizado – esteira^{4,15-18} ou natação^{3,17} e tempo de treinamento – 4 semanas¹⁸, 6 semanas¹⁷, 8 semanas^{3,15,16} e 10 semanas⁴. No presente estudo, foi utilizado o protocolo de natação, durante quatro semanas, por ter sido validado em estudos anteriores do laboratório, onde se observaram mudanças fisiológicas na função cardiovascular basal como bradicardia de repouso e menor atividade simpática pelo controle central⁷.

Diferente de outros estudos^{3,4} que verificaram o efeito do treinamento prévio em atenuar a hipertensão, nosso objetivo foi verificar o efeito do treinamento em uma situação concomitante a indução da hipertensão. Dessa forma, o protocolo de treinamento utilizado foi eficiente em promover a bradicardia de repouso em animais treinados normotensos, como demonstrado anteriormente⁷, e, além disso, o grupo LT também apresentou redução da FC comparado ao LS. Nesse sentido, Souza et al.³ encontraram que o bloqueio da síntese de NO provocou alterações no sistema nervoso autonômico em animais sedentários. Além disso, observaram que animais treinados por 8 semanas apresentaram bradicardia basal, assim como melhor controle autonômico.

Além das alterações na FC, observamos redução significativa na PAM de animais hipertensos treinados comparados aos sedentários. Essa resposta de redução da PA em animais com hipertensão induzida por L-NAME está de acordo com estudos anteriores¹⁵⁻¹⁸. Em nosso estudo, apesar de ter sido observada redução na PAM para o grupo hipertenso treinado, esses valores não alcançaram valores equivalentes ao grupo controle, como encontrado por Husain¹⁵. Existem evidências de que a redução pelo treinamento em animais com hipertensão induzida por L-NAME está relacionada ao aumento da atividade da síntese de NO endotelial, e, além disso, ao aumento das enzimas antioxidantes¹⁵⁻¹⁸. Além dessas adaptações promovidas pelo treinamento, alterações na estrutura dos vasos também estão relacionadas a essa redução^{17,18}.

Com base nesses estudos, é possível supor que o exercício físico pode ter melhorado a função endotelial de animais hipertensos, os quais apresentaram menores valores de PAM comparado aos animais hipertensos sedentários. No presente estudo também encontramos essas respostas, o que sugere que o treinamento físico por um período menor (4 semanas) é suficiente em promover adaptações ao sistema cardiovascular a fim de atenuar a hipertensão. No entanto, tornam-se necessários outros estudos que analisem a reatividade vascular em animais tratados com L-NAME e treinados.

Além de promover o aumento da PA, a administração de L-NAME associada ao exercício pode promover alterações morfológicas no sistema cardiovascular⁶ e nos rins¹⁹. Dessa forma, é provável que outros fatores, além do endotélio, possam participar das alterações observadas na PA.

4.5 REFERÊNCIAS

1. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Katz SE, Douglas PS, et al. Chronic NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension. *Circulation*. 2000; 101: 423-9.
2. Hu CT, Chang HR, Hsu YH, Liu CJ, Chen HI. Ventricular hypertrophy and arterial hemodynamics following deprivation of nitric oxide in rats. *Life Sci*. 2005; 78: 164-73.
3. Souza HC, De Araújo JE, Martins-Pinge MC, Cozza IC, Martins-Dias DP. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. *Auton Neurosci*. 2009;150:38-44.
4. Rossi BR, Mazer D, Silveira LC, Jacinto CP, Di Sacco TH, Blanco JH, et al. Physical exercise attenuates the cardiac autonomic deficit induced by nitric oxide synthesis blockade. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:31-8.
5. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993; 329: 2002-12.
6. Souza HCD, Penteadó DMD, Martins-Pinge MC, Neto OB, Teixeira VPA, Blanco HD, Silva VJD. Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88-93.
7. Martins-Pinge MC, Becker LK, Garcia MRL, Zoccal DB, Vasconcelos Neto R, Basso LS, de Souza HCD, Lopes OU. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. *Auton Neur*. 2005;122:21-28.
8. Rubini R, Porta A, Baselli G, Cerutti S, Paro M. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats. *J. Auton. Nerv. Syst*. 1993; 45: 181–190.
9. Bell D, Campbell M, Wang X, Earle JA, Cosby SL, McDermott BJ. Adrenomedullin gene delivery is cardio-protective in a model of chronic nitric oxide deficiency combining pressure overload, oxidative stress and cardiomyocyte hypertrophy. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26:383-94.
10. Zicha J, Kunes J, Vranková S, Jendeková L, Dobesková Z, Pintérová M, Pechánová O. Influence of pertussis toxin pretreatment on the development of L-NAME-induced hypertension. *Physiol Res*. 2009; 58:751-5.
11. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcirovicova K, Celec P, Bednarova K, et al. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodeling: different protection with melatonin and captopril. *J Hypertens*. 2010; 28 supl 1: S13-8.
12. Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Barta A, Gardik R, Celec P, et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension. *J Pineal Res*. 2010;48:102-8.

13. Vrankova S, Parohova J, Barta A, Janega P, Simko F, Pechanova O. Effect of nuclear factor kappa B inhibition on L-NAME-induced hypertension and cardiovascular remodelling. *J Hypertens*. 2010;28 suppl 1:S45-9.
14. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:401-8.
15. Husain K. Exercise conditioning attenuates the hypertensive effects of nitric oxide synthase inhibitor in rat. *Mol Cell Biochem*. 2002;231(1-2):129-37.
16. Husain K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. *Pathophysiology*. 2003; 10(1):47-56.
17. Kuru O, Senturk UK, Koçer G, Ozdem S, Baskurt OK, Cetin A, et al. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol*. 2009; 107(3):896-902.
18. Kuru O, Senturk UK, Demir N, Yesilkaya A, Erqueler G, Erkiliç M. Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87(2):134-40.
19. Raj L. Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1998;31:189-93.

5 EFEITOS HEMODINÂMICOS DO TREINAMENTO DE NATAÇÃO ASSOCIADO À TERAPIA COM NEBIVOLOL EM RATOS HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

5.1 INTRODUÇÃO

O treinamento físico tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento da HAS, diminuindo os valores da pressão arterial (PA) de repouso, e conseqüentemente, diminuindo a dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos¹. Dentre as possibilidades de treinamento físico destinados ao tratamento não farmacológico da HAS, os exercícios aeróbios de intensidade moderada têm sido os mais indicados^{2,3}. Nesse sentido, alguns estudos demonstraram redução nos valores da PA de repouso após um período de treinamento moderado (50-60% $VO_{2máx}$) em hipertensos, tanto em humanos⁴ quanto em animais⁵.

A diminuição da PA de repouso decorrente do exercício crônico parece ter maior magnitude em hipertensos⁶, e pode estar relacionado a efeitos adaptativos nos tecidos após estimulações repetitivas, as quais provocam alterações morfo-fisiológicas no sistema cardiovascular e diminuem indicativos de inflamação^{2,7}. Um dos mecanismos anti-hipertensivos do exercício físico é a redução da atividade nervosa simpática, que diminui a vasoconstrição periférica⁸. Além disso, a regulação da estimulação parassimpática/simpática também pode inibir a produção de mediadores inflamatórios⁹.

O treinamento físico moderado ainda pode inferir na morfologia do músculo cardíaco. Foi observado que o coração de animais hipertensos submetidos a um protocolo de treinamento progressivo de intensidade de 50-60% $VO_{2máx}$ apresentou maior massa cardíaca do ventrículo esquerdo quando comparado aos animais normotensos sedentários. Por outro lado, não foi observada diferença significativa para os animais normotensos treinados, em relação aos normotensos sedentários⁵.

No entanto, além da proposta do exercício físico para auxiliar no tratamento da HA, constantemente indivíduos hipertensos estão sob uso de medicamentos antihipertensivos. Dentre esses medicamentos, os mais clássicos são os betabloqueadores, que agem por meio do bloqueio dos receptores β_1 , β_2 ou ambos, sendo classificados como seletivos, não seletivos e mistos¹⁰. O nebivolol é um betabloqueador seletivo com efeitos adicionais, por exercer uma atividade

vasodilatadora mediada pela liberação de óxido nítrico que, por sua vez, tem efeitos positivos sobre a rigidez arterial (principal fator de risco na doença cardiovascular)¹¹. Apesar de ser uma droga muito prescrita, a interação do tratamento com betabloqueador e o exercício físico ainda é pouco conhecida, pois a maioria dos estudos investigaram o efeito após uma sessão aguda de exercício¹². Além disso, parece que as características do nebivolol de atuação na redução da PA é semelhante aos mecanismos promovidos pelo treinamento físico. Dessa forma, torna-se interessante investigar se a associação de ambas as medidas de tratamento fornecem algum efeito adicional.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do tratamento com nebivolol, do treinamento físico e da associação de ambos na PAM, PAS, PAD, FC e morfologia cardíaca em ratos Wistar com hipertensão induzida por L-NAME (hipertensos) ou em ratos Wistar tratados com solução salina (normotensos).

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Animais

Foram utilizados 76 ratos Wistar com aproximadamente 200 gramas, obtidos do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina – CCB/UEL. Os procedimentos experimentais foram realizados no laboratório de Fisiologia Cardiovascular, no Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências Biológicas da UEL e no laboratório de Histologia, no Departamento de Histologia do Centro de Ciências Biológicas da UEL. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas (máximo de cinco animais) à temperatura constante de $21^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro/escuro de 12 horas. Foi fornecida água potável e ração normocalórica Nuvilab[®] à vontade. Esse projeto foi aprovado Comitê de Ética em Pesquisa em Experimentação Animal (10/11) da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo animais.

5.2.2 Grupos Experimentais

Os animais foram separados aleatoriamente em 8 grupos, sendo eles: NS (normotenso sedentário – N=10) NT (normotenso treinado – N=10), NS_BB (normotenso sedentário tratado com betabloqueador – N=9), NT_BB (normotenso treinado tratado com betabloqueador – N=8), HS (hipertenso sedentário – N=10), HT (hipertenso treinado - N=10), HS_BB (hipertenso sedentário tratado com betabloqueador - N=8) e HT_BB (hipertenso treinado tratado com betabloqueador - N=11).

5.2.3 Protocolo de Administração de L-NAME

Os grupos submetidos ao protocolo de indução de hipertensão receberam doses correspondentes a $20\text{mg}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), administrados via intraperitoneal, sete vezes por semana, durante quatro semanas no período da tarde (16:00 horas). Para os grupos normotensos, foi administrada solução salina com o mesmo volume do L-NAME. Para os grupos hipertensos e normotensos que receberam o betabloqueador, o medicamento foi acrescentado ao L-NAME ou à solução salina. Para facilitar o entendimento, a partir desse tópico todos os grupos tratados com solução salina serão descritos como normotensos e os grupos tratados com L-NAME como hipertensos.

5.2.4 Protocolo de Tratamento com Betabloqueador

Todos os grupos receberam o mesmo volume do betabloqueador ou solução salina de acordo com o peso corporal de cada animal, a fim de evitar influência na PA devido ao aumento da volemia. Os medicamentos foram dissolvidos em solução salina e administrados via intraperitoneal, durante quatro semanas, juntamente com a aplicação de L-NAME. Os animais dos grupos tratados com betabloqueador receberam $8\text{mg}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de Nebivolol (Nebilet[®], Biolab) (modificado do proposto por Guerrero et al.¹³). Os grupos sem tratamento com betabloqueador receberam a mesma quantidade de solução salina.

5.2.5 Protocolo de Treinamento

Os grupos NT, NT_BB, HT e HT_BB foram submetidos ao protocolo de natação, em um tanque de vidro (100 X 60 X 50 cm) contendo água aquecida a $31 \pm 1^\circ \text{C}$ a uma profundidade de 40 cm. Após cada sessão de natação diária, os animais foram colocados em caixas para secagem e aquecimento. O treinamento teve duração de quatro semanas (20 sessões), com duração máxima de 60 minutos, cinco dias por semana¹⁴. A primeira semana foi correspondente ao período de adaptação ao treinamento. Assim, foi realizado aumento gradual do tempo, sendo iniciado com 15 minutos no primeiro dia, seguido de 30 minutos no segundo dia, 45 minutos no terceiro dia e 60 minutos a partir do quarto dia. Não foi utilizada nenhuma sobrecarga adicional para o treinamento além do peso corporal do animal e aumento do tempo. Em estudo anterior em nosso laboratório¹⁴, foi demonstrado que o treinamento físico realizado sem sobrecarga, cinco vezes por semana durante quatro semanas, promoveu bradicardia de repouso comparado aos animais sedentários, assim como menor atividade simpática.

Todos os animais foram pesados diariamente antes do treinamento e/ou administração das drogas em balança analógica (Micronal®).

5.2.6 Aferição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Após as quatro semanas de tratamento com betabloqueador e treinamento físico, os animais foram submetidos à cirurgia sob anestesia de tribromoetanol (2,5%) por via intraperitoneal para implantação de cânulas na artéria femoral com o objetivo de monitorização direta da PA.

As cânulas foram constituídas por segmento de polietileno PE-10 (4cm) soldado a um segmento de polietileno PE-50 (15 cm), previamente preenchidas com solução salina 0,9% e anticoagulante (15 U/mL de heparina em solução salina) e ocluídos.

Uma incisão de 1,0 cm foi realizada na fossa ilíaca direita do animal e a artéria femoral dissecada. Uma linha de costura foi utilizada para isolar a região distal da artéria femoral e uma pinça hemostática foi nela colocada, obstruindo temporariamente o fluxo arterial. Em seguida, um pequeno corte foi feito na artéria femoral e a cânula introduzida e fixada na artéria. Após esse procedimento, a cânula

foi exteriorizada na região dorsal do animal através de um trocáter por via subcutânea e fixadas à pele por sutura cirúrgica. Os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório, permitindo a recuperação dos efeitos anestésicos por aproximadamente 24 horas.

O registro da PA e FC foi feito com os animais acordados e com livre movimentação, por aproximadamente 30 minutos. A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (Powerlab MLT0380) e conectado a um sistema de registro computadorizado (Powerlab, ADInstruments) com frequência de 1000Hz. Durante o período de registro, os animais foram mantidos em caixas individuais em ambiente silencioso.

5.2.7 Sacrifício e peso absoluto e relativo do coração

Os animais foram sacrificados por inalação de éter dietílico. O coração foi removido, lavado em solução salina e imediatamente pesado. O peso relativo do coração ($\text{peso do coração} \times 100 \div \text{peso do animal}$) foi calculado, e já está bem estabelecido na literatura que essa relação é considerada um indicativo válido de hipertrofia cardíaca¹⁵.

5.2.8 Tratamento estatístico

Os dados estão descritos em média e erro padrão da média. Inicialmente foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e realizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade dos dados. A Anova de duas entradas foi realizada para comparar as variáveis entre os grupos, seguido do post-hoc LSD. O nível de significância adotado foi de $P < 0,05$. Os dados foram processados no programa estatístico SPSS 17.0.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Massa Corporal e Peso absoluto e relativo do coração

A Tabela 1 representa a massa corporal final, o peso absoluto e o peso relativo do coração. Houve uma redução no peso corporal para o NS_BB comparado ao NS ($P < 0,01$) e também para o NT_BB comparado ao NT ($P < 0,01$). O treinamento reduziu a massa corporal nos animais hipertensos (HS vs HT, $P < 0,01$) e o treinamento associado ao nebivolol (HT_BB) reduziu ainda mais comparado ao HT ($P < 0,01$) e ao HS ($P < 0,01$). Os animais hipertensos treinados também apresentaram uma redução na massa corporal comparado ao seu controle normotenso (HT vs NT, $P < 0,01$). Para o grupo HS_BB a massa corporal foi maior comparado ao HT_BB ($P < 0,05$) e o tratamento com betabloqueador reduziu a massa corporal (HS_BB) comparado ao grupo não tratado (HS) ($P < 0,01$).

Na comparação do peso absoluto e relativo do coração, não houve diferenças significativas entre os grupos para o peso absoluto. O tratamento com betabloqueador aumentou o peso relativo do grupo NS_BB comparado ao NS ($P < 0,01$) e também aumento no grupo NT_BB comparado ao NT ($P < 0,01$). Os animais HS apresentaram menor peso relativo comparado ao HT ($P < 0,01$) e o mesmo foi observado ao comparar o NT com o HT ($P < 0,01$). O treinamento associado ao tratamento com nebivolol (HT_BB) apresentou maior peso relativo comparado ao grupo hipertenso sedentário (HS) ($P < 0,05$). Tendo em vista que o peso relativo do coração é considerado válido para indicar hipertrofia cardíaca, observamos que esse protocolo de treinamento não induziu hipertrofia nos animais normotensos. No entanto, quando adicionado o betabloqueador, em ambos os grupos normotensos (sedentários e treinados), observamos hipertrofia comparado aos seus respectivos controles. A hipertensão também promoveu hipertrofia cardíaca, a qual foi maior com a associação do treinamento.

Tabela 1 - Massa corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de animais normotensos e hipertensos, treinados e/ou tratados com nebivolol.

Grupos	Peso corporal final (g)	Coração	
		Peso absoluto (g)	Peso relativo (%)
NS	348,2±3,8	1,04±0,05	0,3±0,01
NT	341,2±8,07*	1,04±0,05	0,3±0,01
NS_BB	282,4±3,8	1,07±0,06	0,38±0,01*
NT_BB	285,4±6,8 [‡]	1,09±0,07	0,38±0,02 [‡]
HS	354±9,0 [†]	1,12±0,05	0,32±0,02 [†]
HT	316,7±7,9 [‡]	1,12±0,03	0,35±0,01 [‡]
HS_BB	305,6±5,3 ^{§//}	1,09±0,03	0,35±0,01*
HT_BB	296,2±3,9 ^{†//}	1,05±0,03	0,35±0,01 ^{‡//}

*P<0,05 vs. NS, †P<0,05 vs. HT, ‡P<0,05 vs. NT, §P<0,05 vs. NS_BB, //P<0,05 vs. HS.

5.3.2 Pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e Frequência cardíaca (FC)

A Tabela 2 demonstra o comportamento da PAM, PAS, PAD e FC. No grupo de animais normotensos, o treinamento físico foi eficiente em promover bradicardia de repouso para o grupo tratado com salina (NS vs NT, P<0,01), mas não houve diferença significativa para a PAM. Porém, observamos que o tratamento com betabloqueador não interferiu na bradicardia promovida pelo treinamento físico (P=0,39), além de não alterar a PAM (P=0,06) em animais normotensos (NT vs NT_BB). O tratamento crônico com L-NAME induziu a hipertensão (NS vs HS, P<0,01) mas não alterou a FC (P=0,06). Por outro lado, o treinamento físico atenuou a PAM (P<0,01) de animais hipertensos (HT) comparado aos sedentários (HS), e nessa comparação também foi observada bradicardia de repouso (P=0,01) para os animais treinados. Apesar de o treinamento físico ter atenuado a PAM, o grupo HT ainda permaneceu hipertenso comparado ao NT (P<0,01), sem alterações significativas para a FC (P=0,21). Assim como para o treinamento físico, o tratamento com nebivolol reduziu a PAM para o grupo HS_BB (P=0,01), porém sem alterações na FC (P=0,10). Nesse mesmo sentido, o tratamento associado ao treinamento (HT_BB) reduziu a PAM (P=0,01) e a FC (P=0,01) comparado ao HS. Não foram observadas reduções adicionais no tratamento com betabloqueador associado ao treinamento comparado ao tratamento isolado ou com o treinamento isolado, sendo que ambas as comparações reduziram de forma semelhante a PAM e

a FC. Não houve diferença na PAM e FC entre NS_BB vs HS_BB ($P=0,20$ e $P=0,12$, respectivamente) e entre NT_BB vs HT_BB ($P=0,31$ e $P=0,80$ respectivamente), demonstrando que o nebivolol normalizou a PA de animais hipertensos a valores próximos de animais normotensos. Essa mesma resposta foi observada em animais hipertensos tratados com nebivolol e treinados, quando comparado aos animais controle treinados e tratados com o antihipertensivo. Por outro lado, essa resposta não foi observada para o tratamento isolado (HT) que, mesmo reduzindo a PAM, continuou com maiores valores de PA em relação ao seu controle (NT).

Na comparação entre os grupos hipertensos e normotensos (HS vs NS) observamos que a redução na PAM ocorreu em função da redução da PAS e PAD ($P<0,01$). No entanto, ao comparar os grupo HS vs HT, a redução na PAM para o grupo treinado ocorreu em função de uma maior redução na PAD ($P=0,02$), não sendo encontrada redução significativa para a PAS ($P=0,09$). Por outro lado, na comparação entre os grupos NT vs HT, HS vs HS_BB e HS vs HT_BB a redução na PAM ocorreu devido a uma maior redução para a PAS ($P=0,01$; $P=0,03$ e $P=0,02$ respectivamente), sem redução significativa nos valores de PAD ($P=0,08$; $P=0,23$ e $P=0,27$ respectivamente). Apesar de não terem sido observadas diferenças significativas na PAM, o grupo NT apresentou menor PAD comparado ao NT_BB ($P<0,01$) e os animais hipertensos tratados com betabloqueador ou treinados e tratados com betabloqueador continuaram com a PAS elevada comparado à seus respectivos grupos controle.

Tabela 2 - Comportamento da PAM, PAS, PAD e FC de animais normotensos e hipertensos, sedentários ou treinados tratados ou não com betabloqueador.

Grupo (N)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
NS (10)	107,1±1,77	132,8±4,2	88,6±3,1	371,5±8,7
NT (10)	107,4±1,23	135,9±4,2	91,3±3,1	339,5±7,4*
NS_BB (5)	117,0±3,2	124,4±5,9	108,6±4,3*	355,8±6,6
NT_BB (5)	117,2±4,0	125,6±5,9	106,4±4,3 [§]	329,8±10,7
HS (10)	136,4±5,0*	163,4±4,2*	111,2±3,1*	353,9±3,2
HT (7)	121,1±1,37 ^{†§}	152,2±5,0 [§]	99,7±3,7 [‡]	326,6±8,5 [‡]
HS_BB (6)	124,4±5,3 [‡]	148,6±5,4 ^{†‡}	105,1±4,0	336,5±5,5
HT_BB (5)	123,3±3,5 [‡]	146,4±5,9// [‡]	105,3±4,3	326,5±7,4

^{*} $P<0,05$ vs. NS; [†] $P<0,05$ vs. NS_BB; [‡] $P<0,05$ vs. HS; [§] $P<0,05$ vs. NT; // $P<0,05$ vs. NT_BB.

5.4 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram redução na PAM e PAD para os animais HT e redução na PAM e PAS para os animais HS_BB e reduções semelhantes na PAM e PAS para o grupo HT_BB, sem apresentar reduções adicionais comparada aos animais que receberam apenas o tratamento ou aos animais que fizeram apenas o treinamento físico.

De acordo com a literatura, o treinamento físico crônico pode contribuir no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares. Porém esses benefícios dependem da intensidade, bem como da frequência na qual é realizado^{16,17}. Em nosso estudo, o tempo de tratamento com betabloqueador não atenuou a hipertrofia cardíaca promovida com a hipertensão. Além disso, os animais dos grupos treinados apresentaram maior hipertrofia cardíaca comparado aos sedentários. O estímulo hipertrófico aos cardiomiócitos pode ocorrer de duas formas: alterações bioquímicas que levam à ativação de segundos mensageiros citosólicos ou ativação de terceiros mensageiros nucleares, que irão agir no núcleo celular e determinar a expressão gênica que induz a resposta hipertrófica, que pode ser excêntrica (adição de sarcômeros em série – sobrecarga de volume) ou concêntrica (adição de sarcômeros em paralelo – sobrecarga de pressão)^{18,19}. Nesse sentido, a hipertrofia pode ocorrer em situações fisiológicas, que são aquelas decorrentes de situações transitórias, por exemplo, em resposta ao treinamento regular, ou então, pode ter caráter patológico, decorrente de sobrecarga hemodinâmica persistente, como na hipertensão¹⁹. No presente estudo, observamos hipertrofia promovida tanto pela hipertensão quanto pelo treinamento, sendo que o tratamento com betabloqueador não reverteu essa hipertrofia. Não temos como definir a razão pela qual houve essa hipertrofia. Contudo, tais resultados podem estar relacionados ao tempo de tratamento insuficiente para promover alterações cardiovasculares estruturais e/ou ação do L-NAME nos tecidos cardíacos²⁰ e/ou ação do nebivolol em situação de não hipertensão.

Em relação à pressão arterial não foram observadas alterações entre os animais normotensos sedentários e treinados. A hipótese inicial do presente estudo foi que ambas intervenções isoladas (betabloqueador e treinamento físico) reduziriam a PA e que o tratamento associado ao treinamento físico promoveria maiores reduções comparado as intervenções isoladas. Em animais hipertensos,

observamos que o tratamento e o treinamento físico de forma isolada proporcionaram reduções significativas na PA comparado aos animais hipertensos sem nenhuma intervenção. Por outro lado, a hipótese de que o tratamento associado ao treinamento físico promoveria maiores reduções comparado a ambos de forma isolada, não foi confirmada, sendo as reduções observadas com essa associação semelhante as intervenções isoladas.

Esses resultados confirmam estudos anteriores onde foi encontrado que as alterações hemodinâmicas pelo treinamento físico depende de diversas variáveis, dentre elas do estágio da hipertensão que, em hipertensos, a magnitude da redução da pressão arterial pelo exercício físico agudo ou crônico é maior comparado aos normotensos^{21,22}. O tratamento com betabloqueador não promoveu alterações nas variáveis hemodinâmicas entre os treinados e sedentários normotensos, porém a PAD foi maior para o grupo NS_BB comparado ao NS e para o NT_BB comparado ao NT. Nesse mesmo sentido, o betabloqueador, apesar de ter reduzido a PAM e PAS em animais hipertensos, não alterou a PAD. Em relação aos valores de FC, o treinamento físico promoveu bradicardia de repouso comparado aos animais sedentários entre os grupos normotensos e hipertensos sem tratamento, mas não houve diferença entre os grupos tratados com nebivolol.

Como demonstrado anteriormente¹², são poucos os estudos que investigaram o efeito do treinamento físico associado ao tratamento com betabloqueador, e os mecanismos envolvidos nessa interação são pouco conhecidos. Minami et al.²³ investigaram o efeito do bisoprolol associado ao treinamento físico em esteira em animais SHR e observaram, por meio do método de mensuração direta reduções na PAM e na FC para o treinamento físico e para o grupo tratado com betabloqueador de forma isolada, sem diferença para o grupo que combinou o exercício crônico com medicamento. Em nosso estudo, apesar de ter sido utilizado outro princípio ativo, modelo de hipertensão e treinamento, encontramos resultados semelhantes e demonstramos que o treinamento não anula o efeito do tratamento ou vice e versa. Além disso, o tratamento e o treinamento, quando associados, não apresentam efeitos adicionais comparado a terapia isolada.

5.5 CONCLUSÃO

Com os resultados encontrados neste estudo, observamos que o treinamento físico contribui para a redução dos níveis pressóricos na hipertensão induzida por L-NAME e que esta redução é semelhante à observada no tratamento com o nebivolol. Além disso, a associação do medicamento com o exercício crônico também reduz a PA, porém, sem apresentar efeitos adicionais. É interessante realizar novos estudos que envolvam a interação de antihipertensivos com o treinamento físico, envolvendo outros modelos de hipertensão, assim como, diferentes protocolos de treinamento físico e classes de antihipertensivos, para que os mecanismos fisiológicos envolvidos nessa interação possam ser melhores elucidados.

5.6 REFERÊNCIAS

1. Simão R, Manochio J, Serra R, Melo A. Redução da pressão arterial em hipertensos tratados com medicamentos anti-hipertensivos após um programa de treinamento físico. *Rev SOCERJ* 2008;21:35-41.
2. Brum PC, Forjaz CLM, Tiucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev. paul. Educ. Fís.* 2004;18:21-31.
3. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10: 413-16.
4. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics.* 2008;63:753-8.
5. Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM, Rossoni LV, Amaral SL, Michelini LC. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? *Hypertension* 2008;52:514-21.
6. Forjaz CLM, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D Jr, Negrão CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit.* 2000;5:255-262.
7. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: Integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.* 2006;36:109-16.
8. Narkiewicz K, Somers VK. Endurance training in mild hypertension: effects on ambulatory blood pressure and neural circulatory control. *Blood Press. Monit.* 1997;2:229-35.
9. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1305-12.
10. Che Q, Schreiber MJ Jr, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going of style? *Cleve Clin J Med.* 2009;76:533-42.
11. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer K, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011 (no prelo).
12. Goessler KF, Polito MD. Hipertensão arterial, betabloqueadores e exercício físico aeróbio: uma revisão. *Rev Bras Med.* 2012 (no prelo).
13. Guerrero E, Voces F, Ardanaz N, Montero MJ, Arévalo M, Sevilla MA. Long-term treatment with nebivolol improves arterial reactivity and reduces ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:348-55.

14. Martins-Pinge MC, Becker LK, Garcia MRL, Zoccal DB, Neto RV, Basso LS, de Souza HC, Lopes OU. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. *Auton Neurosci*. 2005;122:21-8.
15. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008;21:1188-93.
16. De Angelis K, Wichl RB, Jesus WRA et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004;96:2174-8.
17. Shepard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999;99:963-72.
18. Garcia JAD, Incerpi EK. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):443-50.
19. Kempf T, Wollert KC. Nitric oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. *Bioessays*. 2004;26(6):608-15.
20. de Souza HCD, Penteado DMD, Martins-Pinge MC et al. O bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento aeróbio. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(2):99-104.
21. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrao CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit*. 2000;5(5-6):255-62.
22. Bermudes AM, Vassallo DV, Vasquez EC, Lima EG. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive individuals undergoing two single exercise sessions: resistive exercise training and aerobic exercise training. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(1):65-71, 57-64.
23. Minami N, Yoshikawa T, Kataoka H, et al. Effects of exercise and beta-blocker on blood pressure and baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2003;16:966-72.

6 EFEITOS HEMODINÂMICOS DO TREINAMENTO DE NATAÇÃO ASSOCIADO À TERAPIA COM INIBIDOR DIRETO DA RENINA EM RATOS HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

6.1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública, a qual aumenta o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹. Dentre as formas de tratamento da HAS, o exercício físico aeróbio é recomendado por apresentar reduções significativas na pressão arterial (PA) de repouso que, conseqüentemente, pode levar à redução do uso de medicamentos antihipertensivos²⁻⁴.

O sistema renina angiotensina interfere diretamente nas respostas hemodinâmicas cardiovasculares e conseqüentemente no controle da PA⁵. A renina é formada nas células justaglomerulares, liga-se ao angiotensinogênio e forma a angiotensina I, a qual é convertida em angiotensina II por ação da enzima conversora de angiotensina. A angiotensina II liga-se aos receptores AT₁ que, devido a diversos eventos fisiológicos, leva ao aumento da PA⁵. No tratamento antihipertensivo, alguns fármacos atuam diretamente no bloqueio do sistema renina angiotensina (SRA), podendo ser pela inibição da enzima conversora de angiotensina, pelo bloqueio dos receptores AT₁ ou pela inibição direta da renina (IDR). Os estudos que utilizaram os inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores AT₁, demonstraram que esses tratamentos são eficientes em reduzir a PA, tanto em humanos⁶, quanto em animais⁷. Porém, estudos envolvendo o IDR, embora recentes, mostraram vantagens comparado a outros natriuréticos por diminuir a atividade da renina plasmática e também por não apresentar efeitos adversos^{8,9}.

No entanto, além do tratamento com medicamentos antihipertensivos, deve-se levar em conta a participação do exercício físico crônico na diminuição da PA de repouso, o qual parece ter maior magnitude em hipertensos¹⁰, e pode estar relacionado a efeitos adaptativos nos tecidos após estimulações repetitivas, provocando alterações morfo-fisiológicas no sistema cardiovascular e diminuindo indicadores de inflamação^{4,11}. Sabe-se que um dos mecanismos antihipertensivos do exercício físico é a redução da atividade nervosa simpática, a qual diminui a

vasoconstrição periférica¹². Além disso, a regulação da estimulação parassimpática/simpática também pode inibir a produção de mediadores inflamatórios¹³. Porém, outros mecanismos devem estar envolvidos nessas respostas. Sendo assim, existem evidências de que o exercício físico também pode atuar no SRA, regulando a atividade da renina plasmática^{14,15}. No entanto, existem poucos estudos envolvendo a relação do treinamento físico com o sistema renina angiotensina. Mais ainda, existem poucos estudos envolvendo o efeito do exercício associado e algumas classes de drogas, como o IDR. Considerando que a abordagem multidisciplinar para o tratamento da HA envolve tanto a terapia medicamentosa quanto a modificação no estilo vida (i.e., prática regular de exercícios físicos), torna-se importante investigar o efeito do exercício relacionado ao IDR.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi verificar o efeito do exercício físico crônico e do tratamento com IDR na PAS, PAD, PAM, FC e morfologia cardíaca em ratos normotensos e com hipertensão induzida por L-NAME.

6.2 MÉTODOS

6.2.1 Animais

Foram utilizados 77 ratos Wistar com aproximadamente 200 gramas, obtidos do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina – CCB/UEL. Os procedimentos experimentais foram realizados no laboratório de Fisiologia Cardiovascular, no Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências Biológicas da UEL e no laboratório de Histologia, no Departamento de Histologia do Centro de Ciências Biológicas da UEL. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas (máximo de cinco animais) à temperatura constante de $21^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro/escuro de 12 horas. Foi fornecida água potável e ração normocalórica Nuvilab[®] à vontade. Esse projeto foi aprovado Comitê de Ética em Pesquisa em Experimentação Animal (Processo nº10/11) da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo animais.

6.2.2 Grupos Experimentais

Os animais foram separados aleatoriamente em oito grupos, sendo eles: NS (normotenso sedentário) NT (normotenso treinado), NS_IDR (normotenso sedentário tratado com inibidor direto da renina), NT_IDR (normotenso treinado tratado com inibidor direto da renina), HS (hipertenso sedentário), HT (hipertenso treinado), HS_IDR (hipertenso sedentário tratado com inibidor direto da renina) e HT_IDR (hipertenso treinado tratado com inibidor direto da renina).

6.2.3 Protocolo de Administração de L-NAME

Os grupos submetidos ao protocolo de indução de hipertensão receberam doses correspondentes a $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), administrados via intraperitoneal, sete vezes por semana, durante quatro semanas no período da tarde (16:00 horas). Para os grupos normotensos, foi administrada solução salina com o mesmo volume do L-NAME. Para os grupos hipertensos e normotensos que receberam o IDR, o medicamento foi acrescentado ao L-NAME ou à solução salina. Para facilitar o entendimento, a partir desse tópico todos os grupos tratados com solução salina serão descritos como normotensos e os grupos tratados com L-NAME como hipertensos.

6.2.4 Protocolo de Tratamento com Inibidor Direto da Renina

Todos os grupos receberam o mesmo volume do IDR ou solução salina de acordo com o peso corporal de cada animal, a fim de evitar influência na PA devido ao aumento da volemia. Os medicamentos foram dissolvidos em solução salina e administrados via intraperitoneal, durante quatro semanas, juntamente com a aplicação de L-NAME. Os animais dos grupos tratados com IDR receberam $10 \text{ mg}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de alisquireno (Rasilez[®], Novartis) (modificado do proposto por Rusai et al.¹⁶). Os grupos sem tratamento com IDR receberam a mesma quantidade de solução salina.

6.2.5 Protocolo de Treinamento

Os grupos NT, NT_IDR, HT e HT_IDR foram submetidos ao protocolo de natação em um tanque de vidro (100 X 60 X 50 cm) contendo água aquecida a $31 \pm 1^\circ \text{C}$ e profundidade de 40 cm. Após cada sessão de natação diária, os animais foram colocados em caixas para secagem e aquecimento. O treinamento teve duração de quatro semanas (20 sessões), com duração máxima de 60 minutos, cinco dias por semana¹⁷. A primeira semana foi correspondente ao período de adaptação ao treinamento. Assim, foi realizado aumento gradual do tempo, sendo iniciado com 15 minutos no primeiro dia, seguido de 30 minutos no segundo dia, 45 minutos no terceiro dia e 60 minutos a partir do quarto dia. Não foi utilizada nenhuma sobrecarga adicional para o treinamento.

Todos os animais foram pesados diariamente antes do treinamento e/ou administração das drogas em balança analógica (Micronal®).

6.2.6 Aferição da Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca

Após as quatro semanas de tratamento com IDR e treinamento físico, os animais foram submetidos à cirurgia sob anestesia de tribromoetanol (2,5%) por via intraperitoneal para implantação de cânulas na artéria femoral com o objetivo de monitorização direta da PA.

As cânulas foram constituídas por segmento de polietileno PE-10 (4 cm) soldado a um segmento de polietileno PE-50 (15 cm), previamente preenchidas com solução salina 0,9% e anticoagulante (15 U.mL^{-1} de heparina em solução salina) e ocluídos.

Uma incisão de 1,0 cm foi realizada na fossa ilíaca direita do animal e a artéria femoral dissecada. Uma linha de costura foi utilizada para isolar a região distal da artéria femoral e uma pinça hemostática foi nela colocada, obstruindo temporariamente o fluxo arterial. Em seguida, um pequeno corte foi feito na artéria femoral e a cânula introduzida e fixada na artéria. Após esse procedimento, a cânula foi exteriorizada na região dorsal do animal através de um trocáter por via subcutânea e fixada à pele por sutura cirúrgica. Os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório, permitindo a recuperação dos efeitos anestésicos por aproximadamente 24 horas.

O registro da PA e FC foi feito com os animais acordados e com livre movimentação, por aproximadamente 30 minutos. A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (Powerlab MLT0380) e conectado a um sistema de registro computadorizado (Powerlab, ADInstruments) com frequência de 1000 Hz. Durante o período de registro, os animais foram mantidos em caixas individuais em ambiente silencioso.

6.2.7 Sacrifício e peso absoluto e relativo do coração

Os animais foram sacrificados por inalação de éter dietílico. O coração foi removido, lavado em solução salina e imediatamente pesado. O peso relativo do coração foi calculado, como indicativo de hipertrofia.

6.2.8 Tratamento estatístico

Os dados estão descritos em média e erro padrão da média. Inicialmente aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e realizado o teste de Levene para verificar a homogeneidade dos dados. A Anova de duas entradas foi realizada para comparar as variáveis entre os grupos, seguido do post-hoc LSD. O nível de significância adotado foi de $P < 0,05$. Os dados foram processados no programa estatístico SPSS 17.0.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Peso corporal, peso absoluto e relativo do coração

Na Tabela 1 são demonstrados os valores do peso corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração. O tratamento com IDR em animais normotensos reduziu o peso corporal final (NS vs NS_IDR, $P < 0,01$) e aumentou o peso relativo do coração ($P = 0,01$). Ainda no grupo de animais normotensos, o treinamento associado ao tratamento (NT_IDR) reduziu o peso corporal final ($P < 0,01$) e aumentou o peso relativo do coração ($P < 0,05$) comparado ao NT. O grupo HT apresentou menor peso corporal final ($P < 0,01$) e maior peso relativo do coração ($P < 0,05$) comparado ao HS e ao NT ($P < 0,01$).

Quando os animais hipertensos foram tratados com IDR (HS_IDR) o peso corporal final reduziu ainda mais comparado ao HS ($P<0,01$), ao HT ($P<0,05$) e ao NS_IDR ($P<0,01$). Por outro lado, o peso relativo do coração foi maior para o HS_IDR comparado ao HS ($P<0,01$), HT ($P<0,05$) e NS_IDR ($P=0,01$). O tratamento associado ao treinamento em animais hipertensos (HT_IDR) reduziu ainda mais o peso corporal final e aumentou o peso relativo do coração comparado ao HS, HT e NT_IDR.

Tabela 1 - Peso corporal final, peso absoluto e peso relativo do coração de animais normotensos e hipertensos, treinados e/ou tratados com alisquireno.

Grupos	Peso corporal final (g)	Coração	
		Peso absoluto (g)	Peso relativo (%)
NS (10)	348±3,8	1,04±0,05	0,3±0,01
NT (10)	341±8,07	1,04±0,05	0,3±0,01
NS_IDR (9)	313±10,31*	1,13±0,08	0,35±0,01*
NT_IDR (8)	296±7,2 [‡]	1,05±0,03	0,35±0,006 [‡]
HS (10)	351±8,5	1,12±0,05	0,32±0,01
HT (10)	309±7,3 ^{†‡}	1,14±0,02	0,37±0,01 ^{†‡}
HS_IDR (10)	285±5,6 ^{†§¶}	1,18±0,04	0,41±0,01 ^{†§¶}
HT_IDR (10)	273±6,2 ^{†¶¶}	1,18±0,04	0,43±0,01 ^{†¶¶}

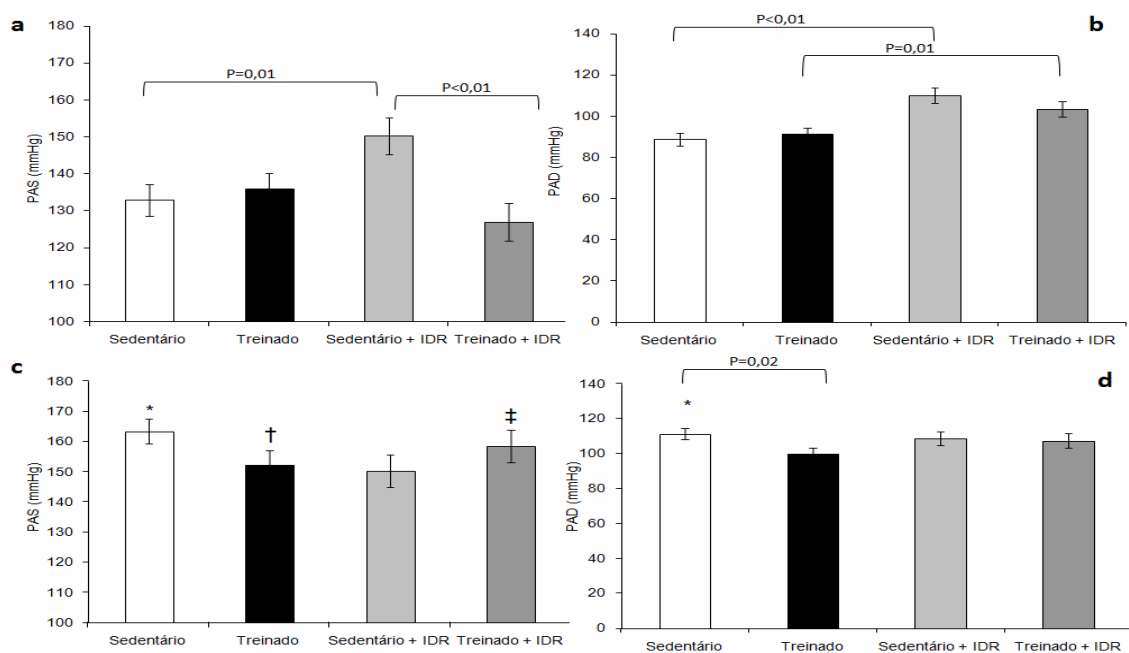
* $P<0,05$ vs NS, [†] $P<0,05$ vs HS, [‡] $P<0,05$ vs NT, [§] $P<0,05$ vs NS_IDR, [¶] $P<0,05$ vs NT_IDR, ^{¶¶} $P<0,05$ vs HT.

6.3.2 Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD)

Na Figura 1 estão representados os valores de PAS e PAD de animais normotensos (a,b) e hipertensos (c,d). Observamos que entre o grupo de animais normotensos, houve aumento da PAS e PAD para os animais sedentários tratados com IDR comparado aos sedentários não tratados e o treinamento reduziu a PAS para os animais normotensos tratados com IDR comparado aos animais sedentários tratados com IDR. Ainda entre os grupos normotensos, o treinamento associado ao tratamento aumentou a PAD comparado ao grupo treinado sem tratamento. Entre os grupos hipertensos, a única diferença encontrada foi a redução da PAD para o grupo treinado comparado ao sedentário. Na comparação entre normotensos e hipertensos, a PAS e a PAD apresentou-se elevada para o grupo hipertenso sedentário comparado ao normotenso sedentário e a PAS maior para o

grupo hipertenso treinado comparado ao normotenso treinado. O treinamento associado ao tratamento em animais hipertensos não reduziu a PAS, que permaneceu elevada comparada ao grupo normotenso treinado e tratado com IDR.

Figura 1 - Valores apresentados em média \pm erro padrão da média para a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de ratos normotensos (a,b) e hipertensos (c,d) treinados e sedentários, tratados ou não com IDR. * $P < 0,05$: vs normotenso sedentário; † $P < 0,05$: vs normotenso treinado; ‡ $P < 0,05$: vs normotenso treinado + IDR.

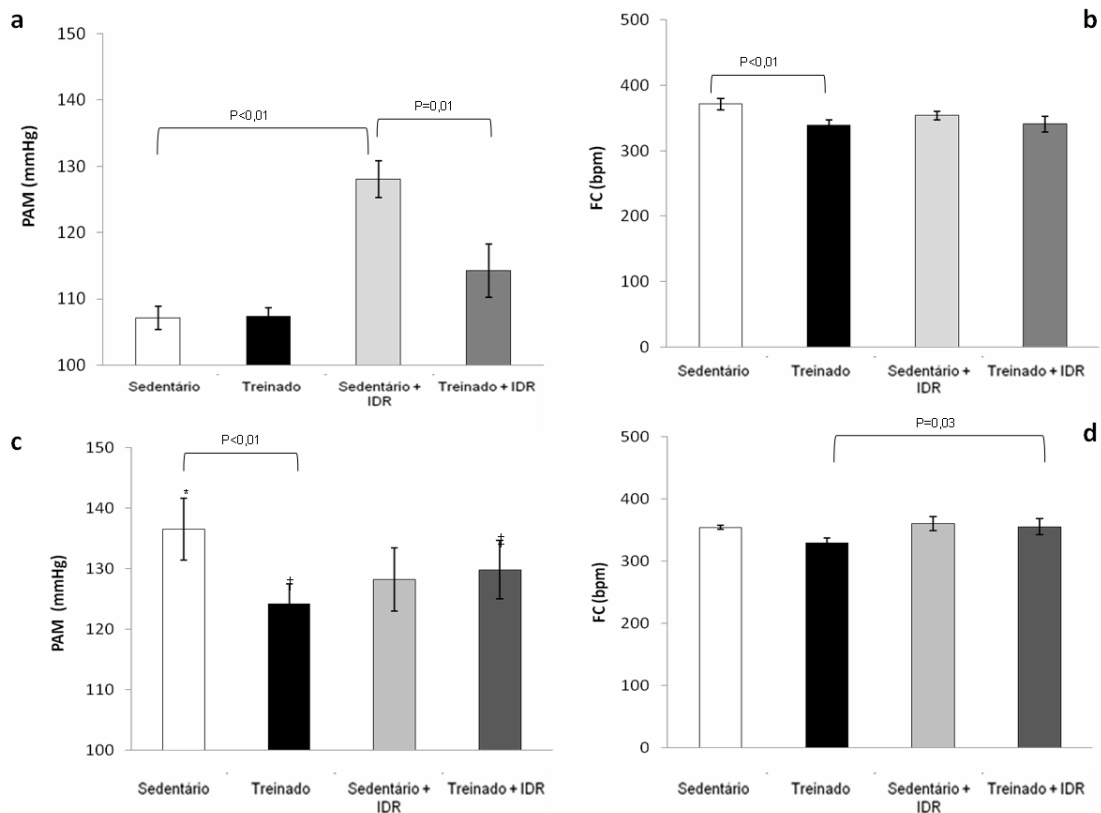


6.3.3 Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC)

A Figura 2 representa os valores de PAM e FC de animais normotensos (a,b) e hipertensos (c,d). Na comparação entre os grupos normotensos, o grupo NS_IDR apresentou maior valor de PAM comparado ao NS ($P < 0,01$) e ao NT_IDR ($P = 0,01$). Para a FC foi observada bradicardia de repouso para os grupos treinados (NT e HT) comparado aos seus controles sedentários (NS e HS). Na comparação entre os grupos hipertensos, o grupo HT apresentou menor PAM vs HS ($P < 0,01$), sem diferença significativa entre os demais grupos. Esses resultados sugerem que o treinamento foi mais eficiente em reduzir a PA comparado ao tratamento, e que a associação de ambos não foi eficiente em reduzir a PA

desses animais. Na comparação entre hipertensos e normotensos, foram observadas diferenças significativas apenas para a PAM. O grupo HS apresentou maior PAM comparado ao NS ($P < 0,01$), demonstrando a eficiência do protocolo de indução da hipertensão utilizado nesse estudo. Apesar de o treinamento ter reduzido a PA de animais hipertensos, essa redução não foi suficiente para que esses valores fossem normais (NT vs HT, $P < 0,01$). Nesse mesmo sentido, o tratamento associado ao treinamento não proporcionou reduções adicionais, tendo em vista que o grupo HT_IDR continuou hipertenso comparado ao NT_IDR ($P = 0,01$).

Figura 2 - Valores apresentados em média \pm erro padrão da média para a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de ratos normotensos (a,b) e hipertensos (c,d) treinados e sedentários, tratados ou não com IDR. $P < 0,05$: vs normotenso sedentário; $^{\dagger}P < 0,05$: vs normotenso treinado; $^{\ddagger}P < 0,05$: vs normotenso treinado + IDR.



6.4 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi verificar o efeito do treinamento físico associado ao tratamento com IDR nas variáveis cardiovasculares de animais normotensos e hipertensos. O protocolo de treinamento físico utilizado nesse estudo, não promoveu hipertrofia cardíaca em animais normotensos, porém, no grupo HT observamos maior índice de hipertrofia comparado ao grupo HS. Além disso, o tratamento com IDR isolado ou associado ao treinamento aumentou ainda mais o índice de hipertrofia comparado ao grupo HT. Existem evidências de que a hipertrofia cardíaca fisiológica induzida por natação é regulada pelo sistema renina angiotensina local e independe da liberação sistêmica de renina, pois a resposta hipertrófica pode ser mantida mesmo com a inibição da renina plasmática por ingestão crônica de sal, o que sugere também que outros sistemas possam estar envolvidos nessas respostas¹⁵. Dessa forma, a inibição da renina com o IDR pode ter aumentado os índices de hipertrofia por meio da liberação de renina local ou por outras vias alternativas¹⁸. Em nosso estudo não foi mensurada a atividade do sistema renina angiotensina, o que pode limitar algumas conclusões mais específicas.

Na literatura já está bem estabelecida a indução da hipertensão por meio da inibição do NO, por diversos protocolos como já discutido no estudo piloto. A partir dos resultados desses estudos, surgiram evidências de que outros mecanismos, além do NO, poderiam estar envolvidos na hipertensão induzida por L-NAME. Por exemplo, Ribeiro et al.¹⁹ investigaram a influência do SRA nesse modelo de hipertensão, em animais tratados com L-arginina (análogo do L-NAME) e com o losartan (bloqueador do receptor AT₁). Dessa forma, observaram que a hipertensão não foi totalmente revertida com a administração de L-arginina e que o losartan reduziu a PAM, o que indica a participação do SRA nesse modelo de hipertensão. Adicionalmente, Pollock et al.²⁰ investigaram o efeito do bloqueador da enzima conversora de angiotensina no modelo de hipertensão induzida por L-NAME e também observaram redução na PAM, o que reforça o envolvimento do SRA nesse modelo de hipertensão. Em nosso estudo, houve uma redução da PAM para os animais hipertensos tratados com IDR, no entanto, essa redução não foi significativa. Além disso, o treinamento físico reduziu a PAM no grupo hipertenso comparado a seu controle sedentário e a associação do tratamento com o treinamento também

apresentou redução de níveis pressóricos, porém sem diferença significativa. Todos os grupos hipertensos (com tratamento, treinamento ou ambos) permaneceram hipertensos comparados a seus controles.

Os mecanismos antihipertensivos do exercício físico agudo e crônico, como vasodilatação dependente do endotélio, redução da atividade simpática, modificações na estrutura dos vasos, redução da inflamação e gordura corporal e maior sensibilidade à insulina, que contribuem para a redução da PA, estão bem descritos na literatura¹¹. No entanto, não está esclarecida a relação das respostas antihipertensivas promovidas pelo treinamento físico com o sistema renina angiotensina. Estudos com animais espontaneamente hipertensos adultos, utilizando protocolos de natação¹⁴ e esteira²¹, demonstraram redução na atividade da renina plasmática^{14,21}, redução na concentração de renina plasmática²⁰ e redução da atividade da enzima conversora de angiotensina e de angiotensina II¹⁴, em animais treinados comparado aos sedentários. Além disso, também foi observada correlação negativa significativa entre a redução da PAS e a concentração e atividade da renina plasmática em SHR sedentários e correlação positiva significativa entre a redução da PAS e a concentração e atividade da renina plasmática em SHR treinados²¹. Outro estudo²² que utilizou treinamento físico em esteira durante três meses em ratos SHR, verificou a influencia do exercício físico crônico na expressão central do SRA. Os autores observaram que o protocolo de exercício físico de baixa intensidade apresentou resultados semelhantes ao bloqueio farmacológico do sistema renina angiotensina em reduzir a hiperatividade central do sistema renina angiotensina e, conseqüentemente, em reduzir a pressão arterial.

Tendo em vista os resultados encontrados neste estudo, poderíamos propor que o treinamento físico nesse protocolo utilizado foi mais eficiente na redução da pressão arterial, comparado ao tratamento com IDR e/ou no tratamento com IDR associado ao treinamento físico. No entanto, algumas especificidades do IDR devem ser esclarecidas para melhor entendimento dos resultados encontrados.

Os primeiros estudos envolvendo os IDR não apresentaram resultados clinicamente relevantes devido a sua baixa de potência e biodisponibilidade²³. Após modificações na fórmula, foi criado o alisquireno, considerado um inibidor potente e seletivo da renina humana²³. Considerando a seletividade e especificidade do IDR para a renina humana, e que modelos animais sem modificações genéticas apresentam diferenças na expressão gênica de renina,

o que pode dificultar as respostas esperadas para o tratamento com IDR, a maior parte dos estudos envolvendo o IDR utilizam ratos transgênicos para expressão de renina, tornando-o semelhante às respostas encontradas em seres humanos²⁴. Em partes, as reduções não significativas encontradas em nosso estudo no modelo de hipertensão utilizada pode ser explicada por influências na expressão gênica da renina em ratos Wistar, tendo em vista que as concentrações necessárias do IDR para bloquear a renina do rato é aproximadamente 100 vezes maior comparada às concentrações necessárias para bloquear a renina humana²³. Sugerimos que uma análise aprofundada sobre essa possível influência deve ser feita nos próximos estudos. Em nosso estudo, além de estudar os efeitos do tratamento farmacológico com o IDR e do treinamento físico, isolados e combinados, também fez parte dos objetivos verificar os efeitos dessas intervenções nesse modelo específico de hipertensão induzida por L-NAME, o que justifica o modelo de hipertensão adotado, assim como a espécie de animais utilizados.

6.5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados expostos no presente estudo, observamos que o treinamento físico foi eficiente em reduzir a PAM e a PAD em animais hipertensos, comparado aos sedentários. O tratamento com o IDR reduziu a PAM e a PAS, no entanto essa redução não foi significativa. Essa redução, mesmo não sendo significativa, sugere uma possível participação do SRA no modelo de hipertensão induzida por L-NAME, como proposto em estudos anteriores^{19,20}. O tratamento isolado ou a associação do treinamento físico com o tratamento não promoveu benefícios adicionais para os animais hipertensos e o treinamento físico foi mais eficiente em reduzir os valores pressóricos comparado às outras intervenções.

6.6 REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
2. Simão R, Manochio J, Serra R, Melo A. Redução da pressão arterial em hipertensos tratados com medicamentos anti-hipertensivos após um programa de treinamento físico. Rev SOCERJ 2008;21:35-41.
3. Brum PC, Forjaz CLM, Tiucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. Rev. paul. Educ. Fís. 2004;18:21-31.
4. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. Rev Bras Med Esporte. 2004;10: 413-16
5. Brown MJ. Aliskiren. Circulation. 2008;118(7):773-84.
6. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impacto f prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. Int J Clin Pract. 2011.65(2):127-33.
7. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskiren, a novel, orally effective rennin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2005;23(2):417-26.
8. Pliz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. Hypertension. 2005;46(3):569-76.
9. Dechend R, Shagdarsuren E, Gratzke P, et al. Low-dose renin inhibitor and low-dose AT(1)-receptor blocker therapy ameliorate target-organ damage in rats harbouring human rennin and angiotensinogen genes. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2007;8(2):81-4.
10. Forjaz CLM, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D Jr, Negrão CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans.

- Blood Press Monit. 2000;5:255-262.
11. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: Integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.* 2006;36:109-16.
 12. Narkiewicz K, Somers VK. Endurance training in mild hypertension: effects on ambulatory blood pressure and neural circulatory control. *Blood Press. Monit.* 1997;2:229-35.
 13. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1305-12.
 14. Zamo FS, Barauna VG, Chiavegatto S, Irigoyen MC, Oliveira EM. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2011;89 (3-4):93-9.
 15. Oliveira EM, Sasaki MS, Cerêncio M, Baraúna VG, Krieger JE. Local renin-angiotensin system regulates left ventricular hypertrophy induced by swimming training independent of circulating renin: a pharmacological study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009;10(1):15-23.
 16. Rusai K, Jianxing C, Schneider R, et al. Renin inhibition mitigates anti-angiogenesis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2011;29(2):266-72.
 17. Martins-Pinge MC, Becker LK, Garcia MRL, Zoccal DB, Neto RV, Basso LS, de Souza HC, Lopes OU. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. *Auton Neurosci.* 2005;122:21-8.
 18. Atlas SA. The rennin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8 Suppl B):9-20.
 19. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20(3):298-303.

20. Pollock DM, Polakowski JS, Divish BJ, Opgenorth TJ. Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition. *Hypertension*. 1993;21(5):660-6.
21. Hayashi A, Kobayashi A, Takahashi R, Suzuki F, Nakagawa T, Kimoto K. Effects of voluntary running exercise on blood pressure and renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2000;46(4):164-70.
22. Felix JV, Michelini LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarius. *Hypertension*. 2007;50(4):780-5.
23. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(4):698-705.
24. Piltz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human rennin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*. 2005;46(3):569-76.

7 COMPARAÇÃO ENTRE OS TRATAMENTOS COM BETABLOQUEADOR E INIBIDOR DIRETO DA RENINA EM ANIMAIS HIPERTENSOS, SEDENTÁRIOS E TREINADOS

Por fim, para comparar o tratamento com o IDR com o tratamento com betabloqueador em animais hipertensos sedentários e treinados, foi conduzida a análise de variância de duas entradas e o *post hoc* LSD foram aplicados para identificar as diferenças entre os grupos, e o nível de significância adotado foi de $P < 0,05$.

A Tabela 1 representa a comparação da PAM, PAS, PAD e FC entre os animais dos grupos hipertensos tratados com betabloqueador ou com IDR, sedentários e treinados.

Tabela 1 - Comparação das variáveis cardiovasculares PAM, PAS, PAD e FC entre os grupos hipertensos tratados com betabloqueador (BB) e inibidor direto da renina (IDR) sedentários e treinados.

Grupo (N)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
HS (10)	136,4±5,09	163,4±4,7	111,2±5,5	353,0±4,7
HT (7)	121,1±1,3*	152,2±4,4	99,7±1,0*	326,6±8,5*
HS_BB (6)	124,4±5,3*	148,6±5,4*	105,1±4,0	336,5±5,5
HT_BB (5)	123,3±3,5*	146,4±5,9*	105,3±4,3	326,5±7,4*
HS_IDR (6)	128,2±4,9	150,2±5,9	108,5±5,2	360,3±11,0 ^{†‡}
HT_IDR (6)	129,7±4,9	158,4±7,7	107,3±3,4	355,3±13,1 ^{†‡}

* $P < 0,05$ vs HS; [†] $P < 0,05$ vs HT; [‡] $P < 0,05$ vs HT_BB

A PAM foi significativamente menor para os grupos HT, HS_BB e HT_BB comparado ao grupo HS, mas não houve diferença comparado aos grupos tratados com IDR. Para a PAS, apenas os grupos tratados com betabloqueador apresentaram redução comparado ao HS. A PAD foi menor para o grupo HT comparado ao HS, sem diferença significativa entre os outros grupos. Os valores de FC foram menores para os grupos HT e HT_BB, porém sem diferença entre eles, demonstrando que o tratamento com Nebivolol não acentuou a bradicardia de repouso promovida pelo treinamento físico. Os grupos tratados com IDR apresentaram maiores valores de FC comparado ao HT e ao HT_BB.

A partir destes resultados, observamos que o tratamento com betabloqueador, isolado ou combinado com o treinamento físico foi eficiente em reduzir os valores pressóricos, no entanto, a associação do exercício físico crônico com o tratamento farmacológico não promoveu reduções adicionais. Por outro lado, o IDR não reduziu de forma significativa os valores de PA. Dessa forma, como não observamos diferença entre o tratamento com betabloqueador comparado ao IDR, não é possível concluir que um tratamento é melhor comparado ao outro, mesmo que o tratamento betabloqueador tenha reduzido a PAM e a PAS comparado ao HS. A FC foi menor para os grupos tratados com betabloqueador comparado aos grupos tratados com IDR, esse resultado era esperado, devido à característica do betabloqueador em reduzir a atividade simpática.

8 CONCLUSÃO GERAL

A partir dos resultados, podemos concluir que o tratamento com L-NAME (20mg/kg/dia i.p), com duração de 4 semanas foi eficiente em induzir a hipertensão, comparado aos animais que receberam solução salina. Além disso, o treinamento de natação, sem sobrecarga, reduziu a PAM de animais hipertensos, além de promover a bradicardia de repouso em animais hipertensos.

O tratamento com betabloqueador reduziu a PAM e a PAS, enquanto o treinamento físico reduziu a PAM e a PAD de animais hipertensos, comparado aos seus controles sedentários (HS). Ambas as intervenções foram eficientes em reduzir a PAM, no entanto, quando associamos o treinamento físico ao tratamento, não foi possível identificar reduções adicionais comparado a ambas as intervenções isoladas. No tratamento com IDR, não observamos alterações significativas no valores de PAM, PAS e PAD entre os grupos hipertensos treinados e sedentários.

Por fim, na comparação entre os tratamentos (betabloqueador e IDR), não foram observadas alterações significativas para a PAS, PAD e PAM. Por outro lado, a FC foi menor para os grupos tratados com betabloqueador, comparado ao IDR, uma resposta já esperada, devido à ação dos betabloqueadores na atividade simpática. A partir desses resultados, apesar dos betabloqueadores terem apresentado reduções comparados aos animais hipertensos não tratados, e essa mesma resposta não ter sido observada nos animais tratados com IDR, como não houve diferença na comparação entre os medicamentos, não impossível distinguir qual tratamento é mais eficiente. A partir desses resultados, considerando as limitações já mencionadas para cada estudo, sugerimos novos estudos que investiguem a interação do treinamento físico com medicamentos antihipertensivos.

Tendo em vista os resultados encontrados com a presente comparação, que fez parte de um dos objetivos deste estudo, devemos considerar as limitações do trabalho que pode nos impossibilitar de realizar essa comparação a fim de indentificar qual tratamento seria considerado mais eficiente nessas condições. Neste estudo, não foram utilizadas doses equimolares entre os tratamentos e além disso, também não foi verificada qual a concentração para cada medicamento seria necessária para obter melhores resultados na redução da PA. Dessa forma, além de novos estudos, também sugerimos estudos que comparem

essas classes de antihipertensivos, porém que façam essas avaliações adicionais, para que essa comparação possa ser realizada com mais segurança.

ANEXOS

ANEXO A

Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Experimentação Animal da
Universidade Estadual de Londrina

Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 03/2011

Londrina, 25 de novembro de 2011

Prezado Pesquisador

A CEUA-UEL, reunido em 22 de novembro do ano corrente, avaliou o projeto de pesquisa intitulado "**Comparação do tratamento com betabloqueador ou inibidor direto da renina associados ao exercício físico nas respostas cardiovasculares e morfologia cardíaca em ratos com hipertensão induzida por L-NAME**", registrado no CEUA sob o nº 10/11, pesquisa do Centro de Educação Física e Esporte, desenvolvido sob sua responsabilidade. Esclarecidos os aspectos metodológicos solicitados, o projeto está *aprovado* para execução entendendo-se que os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal estão respeitados.

Serão utilizados 180 ratos machos, Wistar, com aproximadamente 200g, com procedência do Biotério Central do CCE. Os animais serão submetidos à cirurgia para implantação de cânulas na artéria femoral com o objetivo de monitorização direta da pressão arterial. Os animais serão divididos em 12 grupos de 15 animais cada, sendo eles: 1. Controle salina (Co); 2. Controle treinado (CoT); 3. Controle tratado com betabloqueador (CoB); 4. Controle tratado com inibidor direto da renina (CoI); 5. Controle tratado com betabloqueador treinado (CoBT); 6. Controle tratado com inibidor direto da renina treinado (CoIL); 7. L-NAME sedentário (LNS); 8. L-NAME treinado (LNT); 9. L-NAME tratado com betabloqueador (LNB); 10. L-NAME tratado com inibidor direto da renina (LNI); 11. L-NAME tratado com betabloqueador treinado (LNBT); 12. L-NAME tratado com inibidor direto da renina treinado (LNIT). O projeto está previsto para ser executado entre junho de 2011 a maio de 2013.

Cumprir orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação do CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Sem mais para o momento, subscrevo-me.

Cordialmente,

Waldiceu Aparecido Verri Junior
Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior
Coordenador da CEUA/UEL

Imo. Sr.
Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Coordenador do Projeto
Departamento de Educação Física
Centro de Educação Física e Esporte

Com cópia para Prof. Luiz Carlos Juliani (Diretor do Biotério Central da UEL) e Srª Egle Maria de Sousa (Chefe da DCA/PROPPG).

Campus Universitário: Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445), km 380 - Fone (043) 3371-4000 PABX - Fax 3328-4440 - Caixa Postal 6.001 - CEP 86051-990 - Internet <http://www.uel.br>
Hospital Universitário/Centro de Ciências da Saúde: Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária - Fone (043) 381-2000 PABX - Fax 337-4041 e 337-7495 - Caixa Postal 791 - CEP 86038-440
LONDRINA - PARANÁ - BRASIL

ANEXO B

Valores de PAM, FC, PAS e PAD para cada rato utilizado no estudo com betabloqueador.

GRUPO	PAM	FC	PAS	PAD
NS	108,5	400,0	131,5	91,5
NS	97,1	382,0	117,5	79,0
NS	111,3	368,0	140,6	89,7
NS	102,3	375,0	129,1	82,3
NS	104,1	389,0	137,2	82,2
NS	112,0	340,0	134,2	95,4
NS	115,7	350,0	130,4	100,4
NS	105,4	324,0	133,4	85,7
NS	102,5	370,0	131,4	86,9
NS	113,6	416,0	143,1	93,9
NT	113,6	391,0	138,9	96,3
NT	113,7	326,0	148,5	91,1
NT	106,2	353,0	146,2	81,7
NT	107,9	335,0	138,0	90,0
NT	108,2	303,0	133,9	90,5
NT	109,4	326,0	121,9	96,6
NT	113,3	357,0	131,3	97,3
NT	103,3	334,0	130,9	86,6
NT	111,1	338,0	132,7	95,0
NT	106,4	332,0	137,0	88,0
NS_BB	107	358	114	104
NS_BB	117	370	123	109
NS_BB	121	364	129	110
NS_BB	126	331	131	119
NS_BB	114	356	125	101
NT_BB	126	358	133	117
NT_BB	107	315	115	96
NT_BB	108	332	119	95
NT_BB	125	298	134	114
NT_BB	120	346	127	110
HS	113,1	364,9	146,8	91,7
HS	120,9	354,3	146,7	103,7
HS	153,4	373,9	181,4	132,8
HS	126,2	357,5	155,4	105,78
HS	168,7	324,8	195,7	146,0
HS	141,6	336,3	158,3	123,9
HS	127,3	357,8	161,1	104,9
HS	123,2	354,9	165,1	101,7
HS	122,5	340,7	159,8	94,5
HS	130,6	365,0	164,1	107,1

HT	119,6	340,7	146,9	99,6
HT	120,4	361,2	171,1	95,2
HT	125,5	309,3	152,9	103,0
HT	125,6	325,7	164,8	101,0
HT	115,2	313,6	137,2	99,6
HT	119,52	340,9	148,2	98,6
HT	122,02	295,32	144,27	101,01
HS_BB	112,7	348,4	129,6	95,88
HS_BB	129,0	323,2	154,93	108,3
HS_BB	106,9	343,2	127,9	90,4
HS_BB	136,3	318,4	164,7	115,4
HS_BB	139,8	334,5	169,3	119,4
HS_BB	121,8	351,2	145,5	101,6
HT_BB	112,6	352,0	134,2	94,6
HT_BB	117,7	331,6	142,1	99,4
HT_BB	124,9	325,0	150,2	106,6
HT_BB	131,8	313,0	153,9	114,7
HT_BB	129,4	310,9	151,5	111,3

ANEXO C

Valores do peso corporal final, peso absoluto e relativo do coração de todos os animais utilizados no estudo com betabloqueador.

GRUPO	PESO CORPORAL FINAL	CORÇÃO	
		PESO ABSOLUTO	PESO RELATIVO
NS	334	0,94	0,28
NS	369	0,95	0,26
NS	340	1,04	0,31
NS	342	0,97	0,28
NS	352	1	0,28
NS	338	0,92	0,27
NS	334	1,02	0,31
NS	360	1,08	0,3
NS	360	1,5	0,42
NS	353	1,05	0,3
NT	371	1,09	0,29
NT	324	0,85	0,26
NT	364	1,07	0,29
NT	342	0,97	0,28
NT	342	1,05	0,31
NT	334	0,97	0,29
NT	382	1,47	0,38
NT	300	0,92	0,31
NT	339	1,06	0,31
NT	314	1,01	0,32
NS_BB	269	0,89	0,33
NS_BB	289	1	0,35
NS_BB	289	1,05	0,36
NS_BB	293	1,04	0,35
NS_BB	285	0,99	0,35
NS_BB	288	1,27	0,44
NS_BB	291	1,1	0,38
NS_BB	280	1,14	0,41
NS_BB	279	1,13	0,41
NT_BB	271	1	0,37
NT_BB	263	1,03	0,39
NT_BB	270	0,93	0,34
NT_BB	271	0,86	0,32
NT_BB	270	1,23	0,46
NT_BB	284	1,01	0,36
NT_BB	301	1,14	0,38
NT_BB	301	1,24	0,41
HS	324	1,44	0,44
HS	324	1,07	0,33
HS	339	1,17	0,35
HS	343	1,15	0,34
HS	358	1,16	0,32
HS	396	0,995	0,25
HS	397	1,05	0,26
HS	334	0,841	0,25
HS	363	1,31	0,36
HS	332	1,05	0,32
HT	345	1,13	0,33
HT	316	1,02	0,32

HT	342	1,11	0,32
HT	294	0,99	0,34
HT	283	1,29	0,46
HT	293	1,22	0,42
HT	276	1,12	0,41
HT	321	1,17	0,36
HT	314	1,19	0,38
HT	306	1,22	0,4
HS_BB	1,15	320	0,36
HS_BB	1,12	289	0,39
HS_BB	0,92	308	0,3
HS_BB	1,11	288	0,39
HS_BB	0,95	306	0,31
HS_BB	1,13	316	0,36
HS_BB	1,13	311	0,36
HS_BB	1,1	290	0,38
HT_BB	1,07	307	0,35
HT_BB	1,01	303	0,33
HT_BB	1,08	286	0,38
HT_BB	1,11	274	0,41
HT_BB	0,95	284	0,33
HT_BB	1,15	290	0,4
HT_BB	0,96	295	0,33
HT_BB	1,12	294	0,38
HT_BB	0,94	275	0,34
HT_BB	0,96	260	0,37
HT_BB	0,95	287	0,33

ANEXO D

Valores de PAM, FC, PAS e PAD para cada rato utilizado no estudo com inibidor direto da renina.

GRUPO	PAM	FC	PAS	PAD
NS	108,5	400,0	131,5	91,5
NS	97,1	382,0	117,5	79,0
NS	111,3	368,0	140,6	89,7
NS	102,3	375,0	129,1	82,3
NS	104,1	389,0	137,2	82,2
NS	112,0	340,0	134,2	95,4
NS	115,7	350,0	130,4	100,4
NS	105,4	324,0	133,4	85,7
NS	102,5	370,0	131,4	86,9
NS	113,6	416,0	143,1	93,9
NT	113,6	391,0	138,9	96,3
NT	113,7	326,0	148,5	91,1
NT	106,2	353,0	146,2	81,7
NT	107,9	335,0	138,0	90,0
NT	108,2	303,0	133,9	90,5
NT	109,4	326,0	121,9	96,6
NT	113,3	357,0	131,3	97,3
NT	103,3	334,0	130,9	86,6
NT	111,1	338,0	132,7	95,0
NT	106,4	332,0	137,0	88,0
NS_IDR	131,9	334,6	151,9	113,8
NS_IDR	120,4	332,8	127,9	110,8
NS_IDR	129,0	373,1	136,9	119,2
NS_IDR	119,2	361,9	141,1	100,5
NS_IDR	135,3	363,9	166,5	112,4
NS_IDR	122,6	368,3	153,2	100,6
NS_IDR	137,7	342,2	173,5	112,8
NT_IDR	122,3	293,4	144,9	106,2
NT_IDR	104,7	326,5	127,3	86,7
NT_IDR	132,0	369,2	160,6	111,6
NT_IDR	102,6	385,8	108,1	95,8
NT_IDR	108,8	348,1	111,1	105,7
NT_IDR	110,2	345,2	113,5	105,6
NT_IDR	118,8	317,1	123,1	112,7
HS	113,1	364,9	146,8	91,7
HS	120,9	354,3	146,7	103,7
HS	153,4	373,9	181,4	132,8
HS	126,2	357,5	155,4	105,78
HS	168,7	324,8	195,7	146,0
HS	141,6	336,3	158,3	123,9

HS	127,3	357,8	161,1	104,9
HS	123,2	354,9	165,1	101,7
HS	122,5	340,7	159,8	94,5
HS	130,6	365,0	164,1	107,1
HT	119,6	340,7	146,9	99,6
HT	120,4	361,2	171,1	95,2
HT	125,5	309,3	152,9	103,0
HT	125,6	325,7	164,8	101,0
HT	115,2	313,6	137,2	99,6
HT	119,52	340,9	148,2	98,6
HT	122,02	295,32	144,27	101,01
HS_IDR	149,6	353,2	177,4	124,6
HS_IDR	137,3	359,3	147,6	124,7
HS_IDR	122,0	328,4	142,7	101,1
HS_IDR	119,1	361,4	135,4	102,3
HS_IDR	125,0	409,9	153,1	103,7
HS_IDR	116,2	349,7	145,1	94,5
HT_IDR	133,4	356,1	165,1	105,2
HT_IDR	136,3	317,7	165,5	113,7
HT_IDR	113,4	352,3	142,1	93,0
HT_IDR	122,2	377,6	136,8	110,3
HT_IDR	147,2	403,2	188,8	117,3
HT_IDR	126,2	324,9	152,4	104,8

ANEXO E

Valores do peso corporal final, peso absoluto e relativo do coração de todos os animais utilizados no estudo com inibidor direto da renina.

GRUPO	PESO CORPORAL FINAL	CORÇÃO	
		PESO ABSOLUTO	PESO RELATIVO
NS	334	0,94	0,28
NS	369	0,95	0,26
NS	340	1,04	0,31
NS	342	0,97	0,28
NS	352	1	0,28
NS	338	0,92	0,27
NS	334	1,02	0,31
NS	360	1,08	0,3
NS	360	1,5	0,42
NS	353	1,05	0,3
NT	371	1,09	0,29
NT	324	0,85	0,26
NT	364	1,07	0,29
NT	342	0,97	0,28
NT	342	1,05	0,31
NT	334	0,97	0,29
NT	382	1,47	0,38
NT	300	0,92	0,31
NT	339	1,06	0,31
NT	314	1,01	0,32
NS_IDR	306	1,07	0,35
NS_IDR	255	0,80	0,31
NS_IDR	349	1,11	0,32
NS_IDR	319	1,39	0,44
NS_IDR	360	1,61	0,45
NS_IDR	314	1,16	0,37
NS_IDR	287	0,93	0,32
NS_IDR	318	1,08	0,34
NS_IDR	311	1,05	0,34
NT_IDR	284	1,07	0,38
NT_IDR	290	0,96	0,33
NT_IDR	300	1,11	0,37
NT_IDR	344	1,25	0,36
NT_IDR	300	1,07	0,36
NT_IDR	285	1,01	0,35
NT_IDR	281	0,92	0,33
NT_IDR	287	1,06	0,37

HS	324	1,44	0,44
HS	324	1,07	0,33
HS	339	1,17	0,35
HS	343	1,15	0,34
HS	358	1,16	0,32
HS	396	0,995	0,25
HS	397	1,05	0,26
HS	334	0,841	0,25
HS	363	1,31	0,36
HS	332	1,05	0,32
HT	345	1,13	0,33
HT	316	1,02	0,32
HT	342	1,11	0,32
HT	294	0,99	0,34
HT	283	1,29	0,46
HT	293	1,22	0,42
HT	276	1,12	0,41
HT	321	1,17	0,36
HT	314	1,19	0,38
HT	306	1,22	0,4
HS_IDR	301	1,22	0,41
HS_IDR	272	1,25	0,46
HS_IDR	279	1,14	0,41
HS_IDR	286	1,57	0,55
HS_IDR	300	1,11	0,37
HS_IDR	266	1,00	0,38
HS_IDR	319	1,36	0,43
HS_IDR	261	1,09	0,42
HS_IDR	291	1,16	0,40
HS_IDR	278	0,99	0,36
HT_IDR	263	1,10	0,42
HT_IDR	295	1,50	0,51
HT_IDR	256	1,24	0,48
HT_IDR	290	0,97	0,33
HT_IDR	246	1,17	0,48
HT_IDR	290	0,97	0,33
HT_IDR	246	1,28	0,52
HT_IDR	270	1,08	0,40
HT_IDR	290	1,25	0,43
HT_IDR	291	1,05	0,36
HT_IDR	298	1,19	0,41