

# Angiotensina II e Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca: Implicações para a Miopatia Esquelética

IGOR LUCAS GOMES DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

Programa de Cardiologia

## RESUMO

**Gomes-Santos IL.** *Angiotensina II e treinamento físico na insuficiência cardíaca: implicações para a miopatia esquelética [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2013.*

**Introdução: Capítulo 1.** A Insuficiência Cardíaca (IC) é acompanhada de uma hiperativação simpática e do sistema renina-angiotensina (SRA). As ações deletérias do SRA são atribuídas à Angiotensina II (AngII), mas a Angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)), um metabólito da AngII, demonstra efeitos cardiovasculares benéficos, contrários aos da AngII. O conceito tradicional é de que as concentrações sistêmicas mediam as respostas do SRA, mas evidências emergem acerca da importância funcional do SRA local. Nesse estudo, estudou-se o SRA circulante e muscular esquelético na IC, testando-se a hipótese de que as alterações seriam diferentes nesses dois territórios, e que o treinamento físico corrigiria essas alterações. **Capítulo 2.** A IC é uma síndrome sistêmica, onde fatores neuroendócrinos, como a AngII, podem levar a alterações periféricas. Na musculatura esquelética, a hiperatividade do sistema ubiquitina-proteassoma (SUP) é um dos elementos que compõem um quadro de miopatia, aumentando o catabolismo muscular em direção à atrofia, e contribuindo com o agravamento da síndrome. O treinamento físico normaliza o SUP e reduz as concentrações plasmáticas de AngII na IC. Dessa forma, testamos a hipótese de que a redução do SUP mediada pelo treinamento físico na IC depende da queda das concentrações plasmáticas de AngII. **Métodos: Capítulo 1.** Ratos Wistar, machos, foram induzidos à IC por ligadura da artéria coronária descendente anterior, ou cirurgia fictícia (Sham, SH). Os animais foram divididos em grupos mantidos sedentários, SD (SHSD, n=10

e ICSD, n=12) ou submetidos ao treinamento físico, TR (SHTR, n=10, ICTR, n=12). O treinamento físico foi realizado em esteira, a 60% do consumo máximo de oxigênio, 5 dias por semana durante 8 semanas, quando foram sacrificados para coleta de sangue e músculos (sóleo e plantar). As angiotensinas circulantes e musculares foram dosadas por HPLC. A atividade sérica e muscular da ECA e da ECA2 por fluorimetria. Os receptores AT1 e AT2 foram analisados por expressão gênica (RT-PCR) e proteica (Western Blot), e o Xi receptor Mas por expressão gênica. **Capítulo 2.** Ratos Wistar, machos, foram induzidos à IC por ligadura da artéria coronária descendente anterior, ou cirurgia fictícia (Sham). Após 4 semanas, os animais Sham (n=10) constituíram um grupo sedentário saudável (SHSD) e os animais com IC (n=30) foram igualmente alocados em 3 grupos: um mantido sedentário (ICSD), um treinado (ICTR) e um treinado com as concentrações plasmáticas de AngII nos mesmos níveis dos animais do grupo ICSD (ICTRAII), mantidas através de minipump osmótica. O treinamento físico foi realizado em esteira, a 60% do consumo máximo de oxigênio, 5 dias por semana durante 8 semanas, quando foram sacrificados para coleta de sangue e músculos (sóleo e plantar). As angiotensinas circulantes e musculares foram dosadas por HPLC. A expressão gênica das enzimas ligases E3 $\alpha$ , MuRF e Atrogin foi realizada por RT-PCR. O receptor AT1, as proteínas ubiquitinadas e as proteínas carboniladas (Oxyblot) foram quantificadas por Western Blot. A atividade da porção 26S do proteossoma foi determinada por fluorimetria. **Resultados:** **Capítulo 1.** Na circulação, a atividade da ECA2 estava reduzida na IC, e o treinamento físico reduziu a atividade da ECA e restaurou a atividade da ECA2 esses animais. A concentração de AngII reduziu nos grupos treinados, e a razão Ang-(1-7)/AngII aumentou no grupo ICTR. Nos músculos, não houve alteração em relação à atividade ou expressão proteica da ECA ou da ECA2, mas a concentração de AngII estava aumentada com a IC, e normalizou com o treinamento físico. A concentração de Ang-(1-7) aumentou no músculo plantar do grupo ICTR, e a razão Ang-(1-7)/AngII apresentou forte tendência de aumento no músculo sóleo dos animais treinados. No músculo sóleo, o AT1 estava aumentado nos animais com IC, e o treinamento físico normalizou a expressão gênica e proteica desse receptor, e também aumentou a expressão gênica do receptor Mas nos

grupos treinados. No músculo plantar, normalizou a expressão gênica do receptor Mas, sem alterar o AT1. Não foram encontradas diferenças significativas na expressão do receptor AT2 nos músculos estudados.

**Capítulo 2.** O treinamento físico promoveu uma melhora da capacidade de exercício em ambos os grupos treinados. A AngII aumentou nos músculos dos animais com IC, e o treinamento físico normalizou esses valores. Na circulação, como se esperava, a AngII diminuiu apenas no grupo ICTR. A expressão do receptor AT1 aumentou no músculo sóleo com a IC e normalizou com o treinamento físico, sem diferenças entre grupos no músculo plantar. Em relação à expressão gênica das E3 ligases e na quantidade de proteínas ubiquitinadas e carboniladas, não houve diferenças entre os grupos no xii músculo sóleo. Já no músculo plantar, a expressão do atrogin estava aumentada nos animais com IC, e o treinamento físico reduziu a expressão tanto da atrogin quanto da E3 $\alpha$  e da MuRF. Essa melhora foi prejudicada com a infusão de AngII. Refletindo esse cenário, a quantidade de proteínas ubiquitinadas e carboniladas estavam aumentadas na IC e reduziram com o treinamento físico, e a infusão de AngII atenuou a redução das proteínas ubiquitinadas e aboliu a diminuição das oxidadas. A atividade do proteassoma aumentou em ambos os músculos de animais com IC, e o treinamento físico reduziu a atividade nos animais treinados, sendo significativamente menor no grupo ICTRAII.

**Conclusões: Capítulo 1.** Em modelo de IC crônica, os níveis de AngII estão aumentados na musculatura esquelética, mas não na circulação. O treinamento físico reduz os níveis plasmáticos de AngII na circulação e normaliza nos músculos. Essa redução é acompanhada de um aumento dos níveis de Ang-(1-7) ou da melhora na razão Ang-(1-7)/AngII em ambos os territórios, indicando uma atenuação da hiperativação do SRA na IC com o treinamento físico. **Capítulo 2.** Em modelo isquêmico de IC crônica em ratos, há uma diferença no perfil do SUP no músculo sóleo e no músculo plantar. O treinamento físico reduz a atividade do SUP e, ao menos no músculo plantar, essa melhora parece ser dependente da redução dos níveis de AngII.

**Descritores:** Insuficiência cardíaca; Sistema renina-angiotensina; Doenças musculares; Terapia por exercício; Atrofia muscular/patologia; Atrofia

muscular/reabilitação; Ubiquitina/genética; Exercício/fisiologia; Angiotensina II; Ratos Wistar.