

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Biológicas (ICB)  
Departamento de Farmacologia

Cristiane Cordeiro Ferreira Batista

**Tratamento do remodelamento cardíaco associado ao diabetes *mellitus*  
tipo II com fármacos que atuam sobre o Sistema Renina Angiotensina-  
Aldosterona**

Belo Horizonte

2015

CRISTIANE CORDEIRO FERREIRA BATISTA

**Tratamento do remodelamento cardíaco associado ao diabetes *mellitus* tipo II com fármacos que atuam sobre o Sistema Renina Angiotensina- Aldosterona**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos do curso de especialização de farmacologia.

**Orientador:** Prof. Stêfany Bruno de Assis Cau

Belo Horizonte

2015

043

Batista, Cristiane Cordeiro Ferreira.

Tratamento do remodelamento cardíaco associado ao diabetes mellitus tipo II com fármacos que atuam sobre o Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona [manuscrito] / Cristiane Cordeiro Ferreira Batista. – 2015.

29 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Stéfany Bruno de Assis Cau.

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos do curso de especialização de Farmacologia.

1. Diabetes - Teses. 2. Obesidade - Teses. 3. Sistema renina-angiotensina - Teses. 4. Remodelamento cardíaco. 5. Farmacologia – Teses. I. Cau, Stéfany Bruno de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU:615

**"TRATAMENTO DO REMODELAMENTO CARDÍACO ASSOCIADO  
AO DIABETES MELLITUS TIPO II COM FÁRMACOS QUE ATUAM  
SOBRE O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-  
ALDOSTERONA".**

**CRISTIANE CORDEIRO FERREIRA BATISTA**

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 15 de julho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



**PROFA. DANIELLA BONAVENTURA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**DR. LEANDRO CEOTTO FREITAS LIMA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**DRA. ROSÁRIA DIAS AIRES**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**PROF. STÉFANY BRUNO DE ASSIS CAU**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia  
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG  
Belo Horizonte, 15 de julho de 2015

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos professores pelo empenho e amor que se dedicaram em passar o conhecimento, em especial ao professor Stêfany pela carinhosa atenção e cuidado a mim dispensados.

À minha família e amigos que são base e estrutura da minha vida. E acima de tudo, agradeço a Deus por ser meu sustento em toda situação.

## RESUMO

A Organização Mundial da Saúde prevê que cerca de 31% da população mundial morrerá de alguma doença cardiovascular (DCV). Um dos fatores que contribuem para esta má projeção é o número de indivíduos obesos, que vem aumentando progressivamente. Além de constituir um fator de risco cardiovascular independente, a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* (DM) tipo II. Embora se reconheça que as complicações crônicas associadas ao DM tipo II sejam de natureza vascular (micro e macrovasculares), a cardiomiopatia diabética, termo que designa um conjunto de alterações estruturais, patológicas e funcionais, mesmo na ausência de alterações hemodinâmicas, ainda não é foco do tratamento da doença. O tratamento da cardiomiopatia diabética pode significar melhora dos desfechos clínicos, já que muitos estudos mostram uma associação positiva entre o aumento da massa cardíaca, que define a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), à maior morbidade e mortalidade. Diante deste cenário, buscamos na literatura estudos experimentais que demonstrassem a eficácia de fármacos, com efeitos benéficos já conhecidos sobre a HVE associada às DCV, como a hipertensão arterial e doença arterial coronariana, sobre o remodelamento cardíaco associado à obesidade/ DM do tipo II. A maior parte dos estudos mostrou um claro envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona na cardiomiopatia diabética e, portanto, os fármacos que inibem este sistema apresentam resultados promissores no tratamento da progressão do remodelamento patológico. Constatou-se que a HVE é um achado frequente em modelos experimentais diversos de obesidade/ DM do tipo II. Quando estes animais foram tratados com antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina-II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidor de renina e antagonista da aldosterona, o benefício cardíaco foi notório e nem sempre dependente da melhora das alterações metabólicas e hemodinâmicas. Ainda foi observado que a ativação da sinalização por angiotensina (1-7) constitui um alvo farmacológico, porém, ainda pouco testado experimentalmente. Assim, concluímos que é necessário tratar a cardiomiopatia diabética, e que a intervenção farmacológica mais promissora envolve fármacos rotineiramente empregados na clínica como anti-hipertensivos.

**Palavras-chave:** diabetes, obesidade, remodelamento cardíaco, sistema renina angiotensina-aldosterona.

## ABSTRACT

The World Health Organization predicts that about 31% of the world population will die of some cardiovascular disease (CVD). One of the factors contributing to this projection is the great number of obese, which has been progressively increased. Besides constituting a cardiovascular risk factor independent, obesity is a major risk factor for the development of type II diabetes *mellitus* (DM). It is well accepted that chronic type II DM-associated complications are essentially CVD. However, diabetic cardiomyopathy, a term that designates a set of structural pathological and functional changes even in the absence of hemodynamic changes, keeps underestimated and untreated. The treatment of diabetic cardiomyopathy can represent improvement in clinical outcomes, since many studies have shown a positive association between increased cardiac mass, which defines left ventricular hypertrophy (LVH), with enhanced morbidity and mortality. In this scenario, we focus our review in experimental studies demonstrating the effectiveness of drugs, whose beneficial effects on CVD-associated LVH (as hypertension or coronary artery disease) are already demonstrated, on cardiac remodeling associated with obesity/ type II DM. The majority of the studies show a clear involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) on diabetic cardiomyopathy and, therefore, drugs that inhibit RAAS are promising for the treatment of the pathological remodeling on obesity. It was found that the LVH is a frequent feature in experimental models of obesity/ type II DM. When these animals were treated with AT1 receptor antagonists, angiotensin-II converting enzyme inhibitors, renin inhibitor and aldosterone antagonists, the cardiac benefits were notable and pressure-independents. It was also observed that activation of angiotensin(1-7) signaling is a pharmacological target, but not experimentally tested yet. We conclude that it is desirable treating diabetic cardiomyopathy, and that the most promising pharmacological intervention is drugs commonly used as antihypertensive.

**Keywords:** cardiac remodeling, diabetes, obesity, renin-angiotensin-aldosterone-system.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** A lei de Laplace e as adaptações do ventrículo esquerdo. 13  
A sobrecarga de pressão induz alterações celulares que levam ao espessamento da parede e diminuição do raio interno da câmara ventricular a fim de normalizar a tensão sobre a parede. Este tipo de remodelamento é chamado de concêntrico. Por outro lado o aumento de volume leva ao alargamento do lúmen induzindo o aumento do raio. Este tipo de remodelamento é chamado de excêntrico.
- Figura 2:** Tipos de remodelamento cardíaco. 14  
Esquema ilustrando corte coronal do coração.
- Figura 3:** Esquema ilustrando os principais componentes do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona e seus efeitos. 20

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ADH	Hormônio antidiurético
Ang I	Angiotensina-I
Ang II	Angiotensina-II
Ang (1-7)	Angiotensina (1-7)
APA	Aminopeptidase
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ERO	Espécie(s) Reativa(s) de Oxigênio
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
iECA	Inibidor(es) da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
MAPK	Proteínas cinases ativadas por mitógenos
MR	Receptor mineralocorticóide
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato
NEP	Endopeptidase neutra
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI1	Inibidor do tipo 1 do ativador de plasminogênio
PKD	Proteína cinase D
RAT <sub>1</sub>	Receptor do tipo I de angiotensina II
RAT <sub>2</sub>	Receptor do tipo II de angiotensina II
SRAA	Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona
VE	Ventrículo esquerdo
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

1 Introdução	10
1.1 Doenças cardiovasculares e lesão cardíaca	10
1.2 O remodelamento cardíaco	12
1.3 Remodelamento hipertrófico associado ao DM do tipo II/ obesidade: um problema clínico?	15
1.4 Efeitos de fármacos anti-hipertensivos sobre o remodelamento cardíaco	15
2 Método	17
3 Desenvolvimento	18
3.1 Alvos para interação farmacológica	18
3.2 Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA)	18
3.3 Ações do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA) no remodelamento cardíaco	20
3.3.1 Efeitos dos antagonistas dos receptores AT <sub>1</sub>	21
3.3.2 Efeitos dos inibidores da ECA	22
3.3.3 Efeitos do inibidor de renina	23
3.3.4 Efeitos da ativação do eixo ECA2/ Ang(1-7)/ Receptor	23
<i>Mas</i>	
3.4.5 Efeitos dos antagonistas de receptor mineralocorticoide (MR)	24
4 Conclusão	25
5 Referências	26

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doenças cardiovasculares e lesão cardíaca

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 31% da população mundial em 2015 morrerá em decorrência de alguma doença cardiovascular (DCV), como a insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), dentre outras (Estimativas de saúde globais WHO, 2015).

Hábitos de vida como a má alimentação contribuem para aumentar o desenvolvimento das DCV. Mesmo havendo fatores de risco não modificáveis, como sexo, idade e hereditariedade, a grande maioria deles (tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, estresse e obesidade) são passíveis de tratamento e/ ou controle. Porém, a obesidade é um fator de risco independente, pois mesmo controlando os demais fatores, o risco de DCV em obesos continua elevado (Gomes *et al.*, 2010).

A obesidade é definida pelo acúmulo excessivo de gordura, ou seja, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> e, juntamente com as medidas de relação cintura/ quadril e a circunferência abdominal (circunferência da cintura superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem), consistem os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM) tipo II e DCV (Estimativas de saúde globais. WHO, 2015).

Apesar de tanto o IMC quanto a circunferência da cintura serem usados, os mesmos são considerados métodos questionáveis para definir a obesidade, por exemplo, atletas podem ter elevado IMC, porém com uma baixa adiposidade visceral. Portanto, obesidade se refere ao conjunto de alterações metabólicas e endócrinas crônicas que geram um acúmulo de gordura e, neste sentido, a tomografia computadorizada, que é capaz de detectar não só a adiposidade visceral como também a infiltração de gordura no fígado, é considerada como método padrão-ouro para definir o indivíduo obeso (Faria *et al.*, 2014).

Em 2014, 1,9 bilhões de adultos com idade superior a 18 anos estavam acima do peso. Destes, 600 milhões eram considerados obesos (Estimativas de saúde globais WHO, 2015). No Brasil, cerca de 18 milhões de pessoas são consideradas obesas (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

Mesmo com evidências de que obesidade está relacionada com desenvolvimento de DCV, existe uma condição conhecida como paradoxo da obesidade, que se refere à estranha observação de que indivíduos obesos com DCV têm menor risco cardiovascular (complicações cardiovasculares ao longo

de dois anos) que indivíduos não obesos com DCV. Isso foi observado em grupos de pacientes com DAC, IC e insuficiência renal crônica. Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual essa proteção acontece. De todo modo, sugere-se que na verdade este comportamento seja em "U", ou seja, em pacientes com obesidade moderada (IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>) é observado uma diminuição da incidência de desfechos cardiovasculares graves ou mortes em relação a indivíduos magros, mas à medida que o IMC aumenta, estes números voltam a crescer e ultrapassam estes indicadores em relação aos indivíduos magros (Abel *et al.*, 2008).

A obesidade visceral (acúmulo de gordura abdominal) está relacionada à maior produção de glicose causando hiperinsulinemia e, como consequência, o paciente tem duas vezes mais chances de desenvolver DM do tipo II e três vezes mais chances de desenvolver DCV. A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) chama a atenção para esta associação entre aumento de peso e DM tipo II, sugerindo que este grupo de indivíduos inicie um programa de controle de peso.

DM é um conjunto de desordens metabólicas crônicas que caracteristicamente levam ao aumento dos níveis de glicose circulante devido à ação e/ou secreção ineficaz de insulina. A classificação etiológica mais recente inclui quatro tipos: DM tipo I, DM gestacional, DM por tipos específicos e DM tipo II (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

DM tipo I é ocasionada devido à destruição de células pancreáticas produtoras de insulina, as células  $\beta$ , com consequente deficiência de insulina. Corresponde a cerca de 5 a 10% dos casos de DM e ocorre geralmente na infância e adolescência e é de origem autoimune ou idiopática (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

DM gestacional é caracterizada por intolerância a glicose em qualquer estágio da gravidez e está associado tanto à resistência à insulina quanto a diminuição da função das células  $\beta$ . No Brasil, cerca de 7% das gestantes desenvolvem diabetes gestacional (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

DM por tipos específicos agrupa uma diversidade de fatores causais, que pode ser desde alterações genéticas, doenças pancreáticas, infecções, uso indevido de medicamentos. Estes representam uma porcentagem baixa nos casos de DM (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

DM tipo II é caracterizado pela resistência às ações da insulina ou uma deficiência em sua secreção. Estima-se que 347 milhões de pessoas no mundo tenham DM e que 90% dos casos sejam DM do tipo II (WHO, 2015). No Brasil,

cerca de 12 milhões de pessoas têm DM (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015, 2015).

O DM tipo II tem por complicações crônicas danos microvasculares (pequenos vasos sanguíneos) e macrovasculares (artérias e vasos sanguíneos de maior calibre). As complicações microvasculares são retinopatia (lesão na retina, que pode levar a cegueira), nefropatia (lesão renal, que pode levar a insuficiência renal e que também pode colaborar para o desenvolvimento de lesões renais macrovasculares) e neuropatia (lesão dos nervos periféricos). Somados aos eventos microvasculares, pode ocorrer elevação dos triglicérides. Esse aumento pode ocasionar aterosclerose, que contribui para formação de placas de ateroma, trazendo alterações vasculares (oclusão de vasos sanguíneos), aumentando a incidência de acidente vascular encefálico e ao aceleração das DCV, resultando em infarto do miocárdio (Forbes e Cooper, 2013; Huynh *et al.*, 2014).

Além das complicações crônicas micro e macrovasculares associadas ao DM tipo II, alguns pacientes também podem desenvolver um conjunto de alterações cardíacas, a chamada de cardiomiopatia diabética (Battiprolu *et al.*, 2013).

A cardiomiopatia diabética é definida como disfunção ventricular que ocorre no DM independente de uma causa reconhecida, como por exemplo, HAS ou DAC (Murarka e Movahed, 2010). É caracterizada por alterações estruturais (massa ventricular aumentada, aumento da espessura das paredes do coração), eventualmente evoluindo para alterações funcionais (disfunção diastólica precoce seguida de disfunção sistólica, alteração da fração de ejeção) e patológicas (hipertrofia do cardiomiócitos, fibrose intersticial, glicação das proteínas contráteis) (Murarka e Movahed, 2010; Tham *et al.*, 2015). A hiperglicemia, hiperlipidemia e hiperinsulinemia induzem a disfunção endotelial e crescimento de miócito, contribuindo para (HVE) (Murarka e Movahed, 2010; Tham *et al.*, 2015).

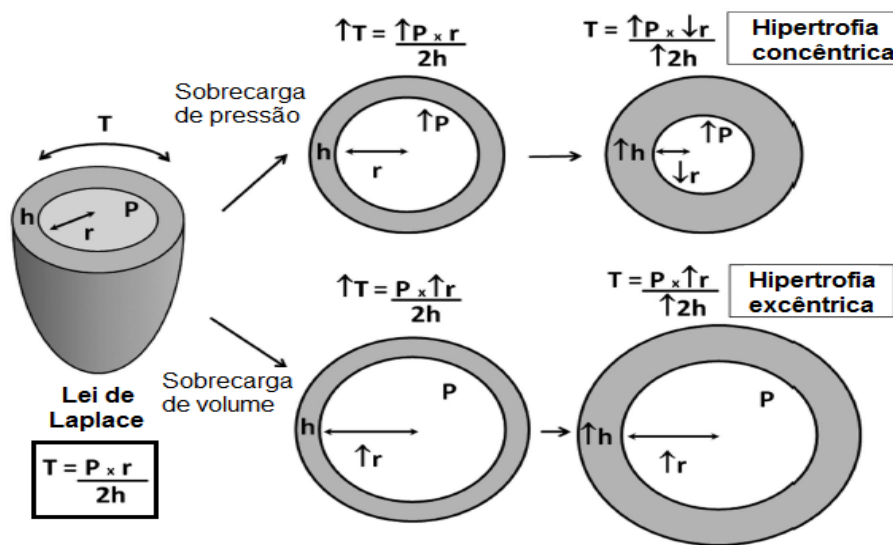
Estudos demonstram que pacientes com DM apresentam aumento da massa ventricular esquerda, espessura da parede aumentada, rigidez arterial, caracterizando um processo remodelamento cardíaco patológico, podendo evoluir para dilatação do miocárdio levando, finalmente, ao quadro de IC (Murarka e Movahed, 2010). Na próxima sessão, descreveremos em detalhes os mecanismos associados aos fenômenos de remodelamento cardíaco.

## 1.2 O remodelamento cardíaco

O remodelamento cardíaco pode ser entendido como uma adaptação fisiológica a estímulos estressores prolongados que aumentam a carga de

trabalho do miocárdio ou como uma resposta à redução da contratilidade do miocárdio ou à alteração da composição do tecido miocárdico associadas às doenças cardíacas. Assim, as mudanças de massa e/ou volume do ventrículo esquerdo (VE) representam apenas um fenótipo comum a uma variedade de processos patológicos (Murarka e Movahed, 2010).

As alterações produzidas pela sobrecarga de pressão e volume faz com que o coração tenha diferentes formas de se adaptar. Tal adaptação é regida pela lei de Laplace, que descreve a relação entre tensão (T), a pressão (P), o raio (r) e a espessura da parede de uma câmara fechada, como um ventrículo cardíaco. Como ilustrado pela Figura 1, a tensão sobre a parede é diretamente proporcional à pressão interna e ao raio da câmara, é inversamente proporcional à espessura (h) da parede. O estresse gerado pela tensão descreve a tendência de ruptura da parede. Assim, quanto maior a pressão e/ou raio da câmara, maior será a tensão sobre a parede. Havendo espessamento da parede, a tensão diminui (Nadruz, 2015). Este espessamento causa a hipertrofia ventricular.

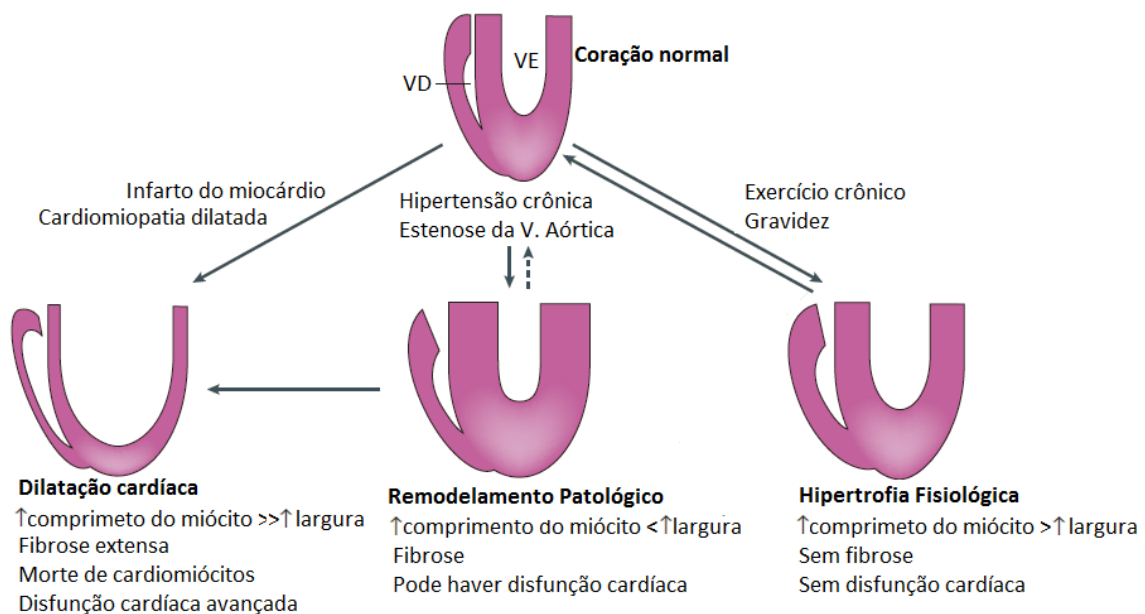


**Figura 1: A lei de Laplace e as adaptações do ventrículo esquerdo.** A sobrecarga de pressão induz alterações celulares que levam ao espessamento da parede e diminuição do raio interno da câmara ventricular a fim de normalizar a tensão sobre a parede. Este tipo de remodelamento é chamado de concêntrico. Por outro lado o aumento de volume leva ao alargamento do lúmen induzindo o aumento do raio. Este tipo de remodelamento é chamado de excêntrico (Adaptado de Nadruz W, 2014).

A hipertrofia pode ser classificada em fisiológica ou patológica, conforme ilustrado na Figura 2. A hipertrofia fisiológica ou adaptativa ocorre em condições como gravidez e em atletas. Por exemplo, em atletas, devido à estimulação por esforço físico, há um aumento crônico do débito cardíaco, fazendo com que haja remodelamento cardíaco. Este remodelamento é reversível logo que cesse o estímulo (Sharma, 2003).

A hipertrofia patológica é aquela decorrente de uma doença. Na hipertrofia fisiológica, o crescimento das paredes ventriculares e septal é uniforme, gerando um aumento proporcional da dimensão da câmara (hipertrofia excêntrica). Por outro lado, na hipertrofia patológica, as paredes ventricular e septal engrossam, havendo uma diminuição das dimensões da câmara ventricular, logo a hipertrofia é concêntrica.

A nível celular, na hipertrofia excêntrica os sarcômeros dos miócitos são adicionados tanto em série, o que alonga a célula, como em paralelo, o que alarga a célula (aumenta a área da secção transversal). Na hipertrofia concêntrica os sarcômeros são preferencialmente adicionados em paralelo, aumentando os miócitos mais em largura do que em comprimento. Um último padrão de hipertrofia cardíaca patológica, a dilatação cardíaca, caracteriza-se por um predomínio da adição de sarcômeros em série, produzindo um fenótipo de crescimento cardíaco excêntrico e dilatado.



**Figura 2: Tipos de remodelamento cardíaco.** Esquema ilustrando corte coronal do coração. Adaptado de *Heineke et al, 2006*.

### 1.3 Remodelamento hipertrófico associado ao DM do tipo II/ obesidade: um problema clínico?

Apesar de o remodelamento cardíaco parecer ser um processo adaptativo, muitos estudos conduzidos em pacientes com DCV mostraram uma associação ruim entre HVE e desfecho clínico. Por exemplo, num grande estudo prospectivo, que duraram quatro anos, observou-se que quanto maior a massa ventricular, maior o risco cardiovascular, definido como eventos cardiovasculares ruins (Levy *et al.*, 1990).

Além disso, a HVE foi associada à maior mortalidade em alguns grupos de pacientes, como idosos, (Zile *et al.*, 2014; Selmer *et al.*, 2014) e é considerado um passo na progressão à cardiomiopatia dilatada e, portanto, IC (Lieb *et al.*, 2014). Assim, a HVE é considerada o principal preditor de morbimortalidade nas doenças cardiovasculares.

Em indivíduos obesos e diabéticos, a HVE tem sido sistematicamente encontrada (Abel *et al.*, 2008 e Murarka e Movahed, 2010). Embora a obesidade e o DM do tipo II sejam condições metabólicas individuais, na clínica, em função do risco aumentado do obeso desenvolver resistência à insulina, estes quadros aparecem sobrepostos. Neste sentido, ao observarmos as revisões da literatura sobre as cardiomiopatias do obeso e do diabético, nota-se que muitos dos achados estruturais, funcionais e patológicos são semelhantes, tornando a cardiomiopatia associadas a estas doenças metabólicas indissociáveis. Por isto mesmo, serão aqui referidas de forma única.

É importante observar que, se por um lado a HVE associada à HAS ou ao infarto do miocárdio pode ser atenuada ou revertida em função do tratamento farmacológico destas doenças, ainda não há estratégias terapêuticas definidas para tratar o remodelamento cardíaco associado à obesidade/ DM do tipo II.

#### 1.4 Efeitos de fármacos anti-hipertensivos sobre o remodelamento cardíaco

Muitos estudos têm associado o tratamento farmacológico de DCV à reversão do remodelamento cardíaco hipertrófico. Segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão, os fármacos anti-hipertensivos podem ser classificados como: I) diuréticos; II) Inibidores\* adrenérgicos: II.a) Ação central – agonistas alfa-2 centrais, II.b) Betabloqueadores\*\* – bloqueadores\*\* beta-adrenérgicos, II.c) Alfabloqueadores\*\* – bloqueadores\*\* alfa-1 adrenérgicos; III) Vasodilatadores diretos; IV) Bloqueadores dos canais de cálcio; V) Inibidores da enzima conversora da angiotensina; VI) Bloqueadores\*\* do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II e VII) Inibidor direto da renina (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

A redução da massa ventricular esquerda com fármacos anti-hipertensivos é associada à melhora dos desfechos clínicos e, o que é muito interessante, este benefício é independente do controle da pressão arterial (Devereux *et al.*, 2004). Isto aponta que outros fatores, além dos hemodinâmicos, contribuem para HVE e poderiam ser inibidos por fármacos anti-hipertensivos.

Uma revisão sistemática dos estudos clínicos mostrou que, em relação aos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, os fármacos mais eficazes para a regressão da HVE seriam os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e os antagonistas do receptor AT<sub>1</sub> (RAT<sub>1</sub>) (Klingbeil *et al.*, 2003). Assim, os fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) parecem ser muito promissores nesta condição, embora não sejam usados para o tratamento de pacientes com obesidade/ DM do tipo II, salvo se na presença de comorbidades cardiovasculares.

Assim, o objetivo da revisão da literatura que se segue é analisar se o remodelamento cardíaco em pacientes diabéticos pode ser tratado com fármacos que atuam no SRAA.

---

Os termos “inibidores”\* e “bloqueadores”\*\* têm sido usados erroneamente como sinônimo de antagonista farmacológico. Esclarece-se que inibidor é o fármaco cujo alvo é uma enzima, inibindo-a; bloqueador é reservado para o fármaco que exerce bloqueio estérico do poro de um canal iônico.

## 2 MÉTODO

Para a seleção dos artigos foi usada a base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) correlacionando os seguintes descritores: “cardiac remodeling”, “myocardial remodeling”, “left ventricular hypertrophy”, “cardiomyopathy”, “type 2 diabetes”, “diabetes”, “obesity”.

O critério de inclusão dos artigos foi que o *abstract* apresentasse os descritores de interesse, texto completo em inglês disponível e data de publicação a partir do ano 2000. Os critérios de exclusão foram textos que remetiam ao DM tipo I, como trabalhos experimentais com aloxana e estreptozotocina (drogas utilizadas para induzir DM tipo I), bem como textos que se referiam ao remodelamento por lesões miocárdicas isquêmicas, como modelos de infarto do miocárdio.

A busca foi realizada em abril de 2015. Dos diversos artigos encontrados, foram selecionados apenas os experimentos que propunham uma abordagem farmacológica para a HVE associada à obesidade/ DM do tipo II. Os fármacos testados incluíam hipoglicemiantes (11 artigos), hipolipemiantes (3) e anti-hipertensivos (14). Entre os anti-hipertensivos, bloqueador de canais para cálcio (1), antagonistas do  $RAT_1$  (5), iECA (4) e inibidor de renina (2).

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Alvos para intervenção farmacológica

São múltiplos os mecanismos envolvidos na HVE associada à obesidade/ DM do tipo II. Das alterações metabólicas encontradas, há um claro envolvimento da hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia na ativação de vias intracelulares que ativam os processos de hipertrofia do cardiomiócito e deposição de colágeno na matriz extracelular, causando fibrose (Murarka e Movahed, 2010).

Contudo, os resultados dos estudos clínicos correlacionando o controle glicêmico com eventos de insuficiência cardíaca foram decepcionantes (Zacharski, *et al.*, 2011). Assim, outros fatores contribuem para o desenvolvimento de complicações cardíacas induzidas por obesidade/ DM do tipo II. Entre estes, muito foco tem sido dado ao sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) (Abel *et al.*, 2008; Forbes e Cooper, 2013). Por esta razão, escolhemos revisar os trabalhos da literatura usando fármacos que atuam sobre o SRAA na HVE associada a estas condições.

#### 3.2 Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

O SRAA é um importante regulador da pressão arterial. Para melhor entendimento deste sistema, é necessário conhecer as ações de cada substância envolvida neste sistema. A Renina é uma enzima secretada pelo aparelho justaglomerular renal em resposta à diminuição da concentração de sódio e queda da perfusão renal e é removida rapidamente do plasma. A renina cliva o angiotensinogênio, uma proteína circulante produzida no fígado, em angiotensina-I (Ang I). A Ang I sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), liberando a Angiotensina-II (Ang II), que é um potente vasoconstritor. A ECA é uma enzima ligada a superfícies de membranas de células endoteliais e tecidos vasculares (pulmão, coração, rins, cérebro). A Ang II também pode sofrer ação da aminopeptidase (APA), sendo clivada em Ang III e esta em Ang IV, sucessivamente. Outra enzima que também pode clivar a Ang I é a endopeptidase neutra (NEP). A NEP cliva Ang I a Ang (1-7) e esta a Ang(1-4). Os peptídeos a que se atribui a maior parte das ações fisiológicas deste sistema são a Ang II e a Ang (1-7), embora recentes trabalhos vêm elucidando as ações dos demais peptídeos (Forbes e Cooper, 2013).

As principais ações da Ang II são mediadas por sua ligação aos receptores  $AT_1$  ( $RAT_1$ ) e  $AT_2$  ( $RAT_2$ ), que são receptores acoplados à proteína G. O  $RAT_1$  é responsável pela maioria das ações conhecidas da

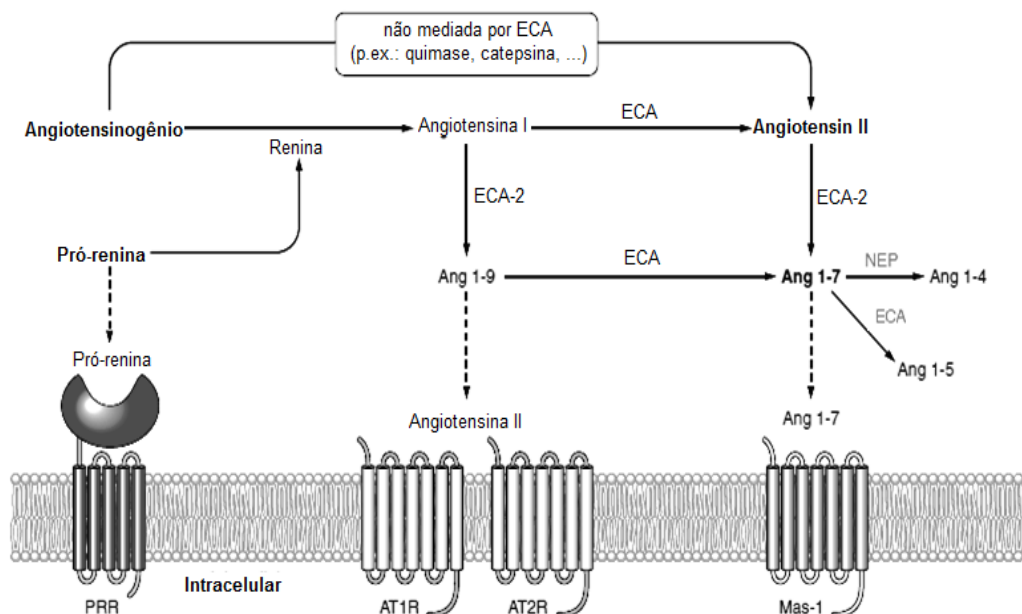
Ang II, como vasoconstrição, aumento da liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas, reforçando a vasoconstrição e a frequência e força de contração do coração, estimula a reabsorção de sódio e água. A reabsorção de água pode ocorrer de duas maneiras. Uma maneira é através da ação da aldosterona (Rao *et al.*, 2013, Bender *et al.*, 2015).

A aldosterona é um hormônio mineralocorticóide sintetizado pela camada glomerulosa do córtex da glândula adrenal. A liberação da aldosterona é estimulada pelo aumento de potássio sérico, Ang II, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e também pela diminuição de sódio no plasma. A ação da aldosterona é importante na regulação da volemia, como exemplo em casos de hemorragia. Ao interagir com o receptor mineralocorticóide (MR), um receptor citosólico que atua via transcrição de proteínas em genes-alvo, recruta canais de sódio do citosol para a superfície das células epiteliais do ducto coletor renal. Assim, promove o aumento da reabsorção de sódio, excreção tubular de potássio e expansão do volume plasmático. Além disso, a aldosterona amplifica as ações da Ang II sobre os vasos sanguíneos (Rao *et al.*, 2013, Bender *et al.*, 2015).

Outro mecanismo por meio do qual a Ang II leva à reabsorção de água é via liberação do hormônio antidiurético (ADH) (Sanjuliani *et al.*, 2011). O ADH reduz a diurese através da reabsorção de água nos ductos coletores. A interação entre o hormônio e seus receptores promove a translocação dos canais para água do tipo aquaporina, aumentando a permeabilidade à água (Naves *et al.*, 2003).

A Ang (1-7) é formada a partir da Ang II, que é clivada pela ECA2, uma isoforma de ECA que remove apenas um aminoácido da porção carboxi-terminal de seus substratos (a ECA é uma dicarboxi-peptidase). A Ang (1-7) liga-se ao receptor *Mas*, um receptor acoplado à proteína G, que medeia a vasodilatação e amplia a vasodilatação induzida pela bradicinina (hormônio com propriedades vasodilatadoras) (Liang *et al.*, 2015). O eixo ECA2/ Ang (1-7) / Receptor *Mas* desempenha papel contra-regulador da via ECA/ Ang II/ RAT<sub>1</sub> (Dong *et al.*, 2010).

Na Figura 3 é apresentado um desenho esquemático, mostrando os componentes do SRAA, bem como os receptores com os quais interagem.



**Figura 3:** Esquema ilustrando os principais componentes do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona. Adaptado de *Forbes et al.*, 2013.

### 3.3 Ações do SRAA no remodelamento cardíaco

A Ang II, além de suas ações clássicas, estimula hipertrofia celular e aumento na síntese e deposição de colágeno pelos fibroblastos cardíacos, levando ao remodelamento cardíaco. (Forbes e Cooper, 2013).

Na ausência de qualquer intervenção que cause doença em camundongos, a super-expressão seletiva de RAT<sub>1</sub> em corações induz HVE (Paradis *et al.*, 2000). Esta demonstração experimental deixa claro o papel hipertrofico da Ang II sobre o coração.

A Ang II também ativa nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, enzima envolvida na formação espécies reativas de oxigênio (ERO). As ERO são moléculas altamente reativas que reagem com proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, causando dano celular. O estresse oxidativo, que seria a formação excessiva destas ERO com diminuição das defesas antioxidantes, traz sérias complicações às células cardíacas, resultando em alterações estruturais e comprometendo a contratilidade cardíaca (Munzel *et al.*, 2015).

De modo interessante, quando cardiomiócitos são estimulados *in vitro* com glicose, mimetizando o DM, há um aumento a produção intracelular de Ang II (Kumar *et al.*, 2012). Logo, a hiperglicemia poderia induzir a HVE via ativação do SRAA local, intracardíaco.

Por outro lado, a ausência de receptor *Mas* em camundongos leva ao desenvolvimento espontâneo de HVE (Tickellis *et al.*, 2011). Logo, a Ang (1-7) também tem ação anti-proliferativa e anti-hipertrofica cardíaca.

Assim, pressupõe-se que a inibição da ação da Ang II (antagonistas dos receptores  $RAT_1$ , iECA, inibidor de renina e antagonistas dos receptores mineralocorticóide) bem como a ativação da ação da Ang(1-7) tenham efeito benéfico na cardiomiopatia diabética.

### 3.3.1 Efeitos dos Antagonistas dos Receptores $AT_1$ ( $RAT_1$ )

O tratamento com olmesartano, um antagonista  $RAT_1$ , em modelo animal de DM do tipo II induzido por dieta rica em gordura, atenuou o infiltrado inflamatório cardíaco, a fibrose intersticial e perivascular das artérias coronárias (Yamamoto *et al.*, 2008). O mecanismo da melhora da função cardíaca por olmesartano foi atribuído à inibição da cinase-1 de regulação do sinal de apoptose (ASK1), uma enzima envolvida no processo de morte celular e hipertrofia, mostrando a participação da Ang II sobre a ativação destes mecanismos (Yamamoto *et al.*, 2008).

Outro trabalho mostrou que quando o candersartano foi associado a um hipoglicemiante oral em um modelo animal de obesidade, camundongos db/db (possuem o receptor de leptina mutado), houve melhora da fibrose e da inflamação cardíaca (Fukuda *et al.*, 2010). Estes efeitos do candesartano foram associados à melhora da defesa antioxidante cardíaca (Fukuda *et al.*, 2010), o que está em pleno acordo com a literatura sobre a contribuição das ERO para as ações da Ang II (Munzel *et al.*, 2015).

Um estudo com doses crescentes de irbesartano mostrou efeito dependente da dose sobre a reversão da HVE em ratos com DM do tipo II induzido por dieta (Liu *et al.*, 2015). Também foram observadas melhoras das disfunções diastólica e sistólica ao ecocardiograma, e da fibrose intersticial miocárdica por histologia (Liu *et al.*, 2015). Neste caso, o tratamento com irbesartano inibiu a via da proteína cinase D (PKD), uma cinase implicada na regulação da sobrevivência, diferenciação, proliferação e migração da célula (Liu *et al.*, 2015).

Por fim, o losartano foi usado em modelo animal normotenso de obesidade induzida por dieta, no qual o tratamento reverteu não só a HVE, como também melhorou parcialmente a resistência à insulina e os perfis lipídico e glicêmico dos animais obesos tratados. Os efeitos benéficos cardíacos foram associados à redução da atividade de diversas proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPK) (Oliveira-Junior *et al.*, 2014).

Todos os estudos com antagonistas dos  $RAT_1$  mostraram efeito benéfico sobre a HVE. Porém, nem sempre estes efeitos foram independentes do controle da pressão arterial (uma vez que alguns animais se tornam hipertensos) ou da melhora da resistência à insulina. Assim, a Ang II, além de contribuir para o remodelamento cardíaco, é importante para a fisiopatologia das alterações metabólicas.

### 3.3.2 Efeitos dos inibidores da enzima conversora de Angiotensina (iECA)

A inibição da ECA provoca redução nos níveis de Ang II. Apesar do uso de iECA ser indicado para o tratamento da HAS, estes fármacos também são utilizados para o tratamento da IC, DAC e insuficiência renal. Além disso, têm-se sugerido também que os iECA são capazes de reduzir a incidência de DM (Huynh *et al.*, 2014).

Em camundongos *ob/ob* (que não produzem a leptina), que foram tratados por 20 semanas com temocapril, observou-se que o peso cardíaco total e do VE, que estavam aumentados nos obesos, foram reduzidos (Zaman *et al.*, 2001). A contratilidade dos miócitos foi avaliada *in vitro*. O temocapril reverteu a perda de contratilidade associada à obesidade (Zaman *et al.*, 2001). O temocapril não alterou a glicemia e nem insulinemia dos animais (Zaman *et al.*, 2001). A explicação dos autores foi a redução da atividade do inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), principal fator de fibrinólise, também envolvido nos fenômenos de hipertrofia (Zaman *et al.*, 2001).

Este mecanismo foi confirmado em outro modelo de obesidade/ DM do tipo II, os ratos Zucker (apresentam mutação no receptor de leptina). Quando os animais foram tratados com perindopril, houve reversão da hipertrofia do miocárdio e da matriz extracelular cardíaca, acompanhada de diminuição do PAI-1. Entretanto, estes efeitos não puderam ser considerados independentes da redução da pressão arterial, pois ratos Zucker na fase em que o tratamento foi instituído estão hipertensos, e o iECA diminuiu a pressão arterial destes animais (Toblli *et al.*, 2005).

Dois estudos com captopril usando animal *ob/ob* mostraram que o tratamento não reverteu o aumento de peso cardíaco nem as alterações da contratilidade dos miócitos *in vitro*. Porém, quando a dislipidemia e hipertensão arterial eram co-induzidas nos animais obesos, a redução da contratilidade do miócito era mais grave e, neste caso, o iECA a reverteu significativamente (Nevelsteen *et al.*, 2013). Já o segundo estudo mostrou que quando o tratamento começa mais cedo (quatro semanas), o captopril inibe a hipertrofia cardíaca e melhora os parâmetros metabólicos dos camundongos *ob/ob*

(Tabbi-Anneni *et al.*, 2008). Somados, estes dados sugerem efeitos benéficos cardíacos quando o iECA é administrado de modo precoce e crônico.

### 3.3.3 Efeitos do inibidor de renina

Dos fármacos que atuam sobre o SRAA, a classe mais recentemente introduzida é dos inibidores de renina, da qual o alisquireno é o único representante disponível. O alisquireno, além de apresentar efeitos anti-hipertensivos, também é cardioprotetor (Kang *et al.*, 2011).

O tratamento de camundongos db/db com alisquireno mostrou efeito protetor para os rins e coração (Kang *et al.*, 2011), sugerindo o uso deste fármaco para o tratamento da lesão de órgãos-alvo no DM tipo II.

Em um segundo estudo com o mesmo fármaco, também usando animal db/db, sub doses (anti-hipertensivas) de alisquireno reverteram a fibrose cardíaca e o infiltrado inflamatório miocárdico. Estes efeitos foram considerados independentes da melhora hemodinâmica, uma vez que a hidralazina, um vasodilatador direto usado como controle, não reverteu a HVE associada à obesidade/ DM do tipo II (Dong *et al.*, 2010).

### 3.3.4 Efeitos da ativação do eixo ECA2/ Ang (1-7)/ Receptor Mas

Ainda não há estudos com fármacos que ativam a sinalização por Ang (1-7) sobre a hipertrofia cardíaca em modelos experimentais de obesidade/ DM do tipo II.

Porém, um estudo clínico mostrou que a concentração plasmática da Ang (1-7) foi diretamente associada à função ventricular esquerda em pacientes com DM do tipo II (Hao *et al.*, 2013), sugerindo que reposição da Ang (1-7) nos pacientes com menor fração de ejeção poderia reverter a disfunção ventricular esquerda.

A ativação do eixo ECA2/ Ang (1-7)/Receptor Mas tem se mostrado promissora para o tratamento de DCV devido a seus vários efeitos benéficos (vasodilatação, anti-hipertrofico, anti-proliferação celular, anti-fibrose (Iwai *et al.*, 2009). Não só ainda há poucas evidências experimentais do benefício da ativação do eixo ECA2/ Ang(1-7)/ Receptor Mas sobre a cardiomiopatia diabética, como também aguarda-se por fármacos clinicamente úteis, que ativem a ECA2 ou diretamente o receptor Mas, como chama a atenção um autor brasileiro. (Francischetti *et al.*, 2005).

### 3.4.5 Efeitos dos antagonistas de receptor mineralocorticoide (MR)

A aldosterona está envolvida na disfunção ventricular em diversas DCV (Tan *et al.*, 2004). Há evidências de que a aldosterona estaria envolvida na HVE associada à obesidade/ DM do tipo II. Por exemplo, há uma correlação positiva entre níveis circulantes de aldosterona e resistência à insulina. (Hollenberg *et al.*, 2004). Além disso, maiores níveis urinários de aldosterona foram associados a maior volume da matriz extracelular cardíaca em pacientes, o que sugere que a maior rigidez cardíaca estaria associada à aldosterona no DM do tipo II (Rao *et al.*, 2013). Assim, é possível que os antagonistas de MR sejam úteis para tratar a cardiomiopatia diabética.

Ratos Zucker, não hipertensos, apresentam níveis elevados de glicose, insulina e lipídeos acompanhados de aumento de aldosterona plasmática (Ramirez *et al.*, 2013). O tratamento destes animais por 16 semanas com epleronona (antagonista seletivo dos MR), reduziu os níveis plasmáticos de aldosterona, bem como de glicose, insulina e lipídeos (Ramirez *et al.*, 2013). Além disso, nos animais tratados com epleronona houve diminuição da HVE e da disfunção diastólica (Ramirez *et al.*, 2013). Estes dados sugerem fortemente que a aldosterona é um dos mediadores do remodelamento cardíaco associado à obesidade/ DM do tipo II.

Também em ratos Zucker, o tratamento com uma dose sub anti-hipertensiva de espironolactona (antagonista não seletivo dos MR) por 3 semanas normalizou a disfunção cardíaca e, embora não tenha revertido a hipertrofia cardíaca, reduziu significativamente a fibrose intersticial e perivascular (Bender *et al.*, 2015). Este resultado é interessante, porque, embora não seja seletivo, a espironolactona é o único antagonista MR disponível na clínica no Brasil.

#### **4 CONCLUSÃO**

Com base na revisão da literatura apresentada, foi possível observar que: 1) a cardiomiopatia diabética é uma lesão cardíaca potencialmente grave, porém, clinicamente subestimada e não tratada; 2) há múltiplos mecanismos, além das alterações metabólicas e hemodinâmicas, envolvidos no remodelamento cardíaco encontrado em indivíduos obesos/ diabéticos; 3) o SRAA contribui para a HVE associada à obesidade/ DM do tipo II e 4) fármacos que bloqueiam as ações da Ang II e da aldosterona são benéficos para reverter o remodelamento cardíaco associado à obesidade/ DM do tipo II.

Assim, sugere-se que os achados experimentais aqui revisados encorajem que estudos clínicos sejam conduzidos em grupos de pacientes obesos/ diabéticos com cardiomiopatia, usando antagonista do  $RAT_1$ , iECA, inibidor de renina e antagonista MR. Isso permitirá que se comprove a eficácia clínica destes fármacos e, deste modo, se estabeleça uma intervenção que diminua os piores desfechos clínicos para obesos/ diabéticos com corações remodelados.

## 5 REFERÊNCIAS

ABEL, E. D.; LITWIN, S. E.; SWEENEY, G. Cardiac remodeling in obesity. **Physiol Rev**, v. 88, n. 2, p. 389-419, Apr 2008. ISSN 0031-9333 (Print)

Associação Brasileira para Estudos da Obesidade (ABESO). Disponível em: <[www.abeso.org.br/](http://www.abeso.org.br/)> Acesso em 02 de junho de 2015.

BATTIPROLU, P. K. et al. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart. **Life Sci**, v. 92, n. 11, p. 609-15, Mar 28 2013. ISSN 1879-0631 (Electronic)

BENDER E. S; Mineralocorticoid Receptor Antagonism Treats Obesity- Associated Cardiac Diastolic Dysfunction. **Hypertension**. 2015;65:1082-1088.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organizacao Jose Egidio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio]. – Sao Paulo: AC Farmaceutica, 2015.  
DEVEREUX, E.R; Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. **JAMA**, November 17, 2004—Vol 292, No. 19

DONG, Y. F. et al. Aliskiren prevents cardiovascular complications and pancreatic injury in a mouse model of obesity and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 53, n. 1, p. 180-91, Jan 2010. ISSN 1432-0428 (Electronic)

Estimativas de saúde globais WHO. Disponível em: <[http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/)> Acesso em: 25 de maio de 2015.

FARIA, G. et al. Beyond central adiposity: Liver fat and visceral fat area are associated with metabolic syndrome in morbidly obese patients. **International Journal of Surgery**. December, 2014.

FRANCISCHETTI, E. A. et al. The Emergence of a New Cardiovascular Modulator 2nd Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). **Revista da SOCERJ**, 2005.

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

FUKUDA, M. et al. Potentiation by candesartan of protective effects of pioglitazone against type 2 diabetic cardiovascular and renal complications in obese mice. **J Hypertens**, v. 28, n. 2, p. 340-52, Feb 2010. ISSN 1473-5598 (Electronic)

GOMES, F. et al. [Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation]. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 2, p. 255-61, 273-9, 260-6, Feb 2010. ISSN 1678-4170 (Electronic)

HAO, P. P. et al. Association of plasma angiotensin-(1-7) level and left ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e62788, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic)

HEINEKE, J.; MOLKENTIN, J. D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 7, n. 8, p. 589-600, Aug 2006. ISSN 1471-0072 (Print)

HUYNH, K. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. **Pharmacol Ther**, v. 142, n. 3, p. 375-415, Jun 2014. ISSN 1879-016X (Electronic)

IWAI, M.; HORIUCHI, M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. **Hypertens Res**, v. 32, n. 7, p. 533-6, Jul 2009. ISSN 1348-4214 (Electronic)

KANG, Y. S. et al. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 4, p. 1194-204, Apr 2011. ISSN 1460-2385 (Electronic)

KLINGBEIL, A. V. et al. A meta analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. **The American Journal of Medicine**. July, 2013.

KUMAR, R. et al. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 302, n. 5, p. R510-7, Mar 1 2012. ISSN 1522-1490 (Electronic)

LEVY, D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. **N Engl J Med**, v. 322, n. 22, p. 1561-6, May 31 1990. ISSN 0028-4793 (Print)

LIANG B; ACE2-Ang (1-7) axis is induced in pressure overloaded rat model. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1443-1450 ISSN:1936-2625/IJCEP0004678

LIEB, W. et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 7, n. 9, p. 870-8, Sep 2014. ISSN 1876-7591 (Electronic).

LIU, X. et al. Irbesartan ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating protein kinase D and ER stress activation in a type 2 diabetes rat model. **Pharmacol Res**, v. 93, p. 43-51, Mar 2015. ISSN 1096-1186 (Electronic)

MURARKA, S.; MOVAHED, M. R. Diabetic cardiomyopathy. **J Card Fail**, v. 16, n. 12, p. 971-9, Dec 2010. ISSN 1532-8414 (Electronic)

MUNZEL, T. et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. **European Heart Journal**. doi:10.1093/eurheartj/ehv305

NADRUZ, W. Myocardial remodeling in hypertension. **J Hum Hypertens**, v. 29, n. 1, p. 1-6, Jan 2015. ISSN 1476-5527 (Electronic)

OLIVEIRA-JUNIOR, S. A. et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e86447, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic)

PARADIS, P. et al. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 2, p. 931-6, Jan 18 2000. ISSN 0027-8424 (Print)

RAMIREZ, E. et al. Eplerenone attenuated cardiac steatosis, apoptosis and diastolic dysfunction in experimental type-II diabetes. **Cardiovasc Diabetol**, v. 12, p. 172, 2013. ISSN 1475-2840 (Electronic)

RAO, A. D. et al. Aldosterone and Myocardial Extracellular Matrix Expansion in Type 2 Diabetes Mellitus. **Am J Cardiol**. 2013 July 1; 112(1): 73–78. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.060.

SANJULIANI, A. F. et al. Eixo renina-angiotensina aldosterona: Bases fisiológicas e fisiopatológicas. UERJ. 2011.

SHARMA Sanjay. Physiological Society Symposium – The Athlete’s Heart Athlete’s heart – effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. **Experimental Physiology**. July, 2003.

SELMERYD, J. et al. Impact of left ventricular geometry on long-term survival in elderly men and women. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 34, n. 6, p. 442-8, Nov 2014. ISSN 1475-097X (Electronic)

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

TAN, L. B. et al. Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *International Journal of Cardiology* 96 (2004) 321– 333.

TABBI-ANNENI, I. et al. Captopril normalizes insulin signaling and insulin-regulated substrate metabolism in obese (ob/ob) mouse hearts. **Endocrinology**, v. 149, n. 8, p. 4043-50, Aug 2008. ISSN 0013-7227 (Print)

TIKELLIS, C. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. **International Journal of Peptides** Volume 2012, Article ID 256294, 8 pages doi:10.1155/2012/256294, Dec 2011.

THAM, Y. K. et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. **Arch Toxicol**, Feb 24 2015. ISSN 1432-0738 (Electronic)

TOBLLI, J. E. et al. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor beta1 in obese Zucker rats by perindopril. **Heart**, v. 91, n. 1, p. 80-6, Jan 2005. ISSN 1468-201X (Electronic)

World Health Organization (WHO). Disponível em:< [www.who.int/](http://www.who.int/) > Acesso em 25 de maio de 2015.

YAMAMOTO, E. et al. Olmesartan prevents cardiovascular injury and hepatic steatosis in obesity and diabetes, accompanied by apoptosis signal regulating kinase-1 inhibition. **Hypertension**, v. 52, n. 3, p. 573-80, Sep 2008. ISSN 1524-4563 (Electronic)

ZACHARSKI, L. R. et al. Effect of controlled reduction of body iron stores on clinical outcomes in peripheral arterial disease. **American Heart Journal**. November 2011. 162(5):949-957.e1.doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.013.

ZAMAN, A. K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypofibrinolysis and reduces cardiac perivascular fibrosis in genetically obese diabetic mice. **Circulation**, v. 103, n. 25, p. 3123-8, Jun 26 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic)

ZILE, M. R. et al. Adverse left ventricular remodeling in community – Dwelling older adults predicts incident heart failure an mortality. **Jacc Heart Failure**. Vol. 2, NO 5, 2014.