

MIGUEL ARAUJO CARNEIRO JÚNIOR

**TREINAMENTO FÍSICO DE BAIXA INTENSIDADE E DESTREINAMENTO:
AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE
MIÓCITOS CARDÍACOS DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2009

MIGUEL ARAUJO CARNEIRO JÚNIOR

**TREINAMENTO FÍSICO DE BAIXA INTENSIDADE E DESTREINAMENTO:
AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE
MIÓCITOS CARDÍACOS DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 27 de março de 2009.

Profª. Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Coorientadora)

Prof. Paulo Roberto dos Santos Amorim
(Coorientador)

Prof. Ricardo Junqueira Del Carlo

Prof. Sérgio Luis Pinto da Matta

Prof. Antônio José Natali
(Orientador)

Aos meus pais, pelas minhas origens.

À minha linda, pelo nosso amor.

À memória dos meus queridos avôs.

À memória dos meus queridos primos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar e guiar meus passos nessa caminhada, me dando força e fé para continuar sempre e por permitir que esse sonho pudesse ser realizado.

Aos meus pais Miguel e Isabel e minha irmã Magda pela base sustentadora da família, pelo amor incondicional e por me fazer lembrar sempre das minhas origens.

À minha Angelita, pela grande mulher que está sempre ao meu lado, pelo amor, carinho, paixão, paciência e incentivo constante. Ao Lucas pelo nosso grande companheirismo e “por cuidar da mamãe”.

A todos os meus familiares pelas orações, pelo carinho, e por ser a melhor família do mundo. Em especial às minhas queridas vovós Regina e Francisca.

Ao professor e orientador Antônio José Natali, com quem trabalhei por vários anos, pelo seu exemplo, ensinamentos, competência, ética, suporte, conselhos, e pela sua admirável humildade. Não só como professor, mas como um amigo.

Aos grandes amigos Cynthia, Karina e Matheus pelos momentos incansáveis de trabalhos, discussões, persistência e fé, durante toda nossa jornada com os experimentos e isolamentos. E também pelos nossos almoços, bate-papos, gargalhadas, brigas, festas, *happy-hours*.

Ao amigo Frederico, pelos conselhos, auxílios e boa vontade constante. E também pelos momentos de bate-papo e descontração.

À grande amiga Bárbara, pela nossa relação fraterna, pelo carinho, pelos desabafos nos momentos de tristeza, pelos sorrisos nos momentos de alegria.

Aos velhos e grandes amigos Rogério e Nazareno, pela nossa amizade, pelos conselhos, pelas conversas, pelas festas.

Às amigas Susana e Juliana, pela nossa amizade que vem de muito tempo.

Aos amigos Thales, Sílvio, Bozi, Bruno, Judson, Adelton, Márcia, Lucas, Natália Santos, Natália Lima, Pedro, Regiane, Victor, Luciano pela nossa convivência, pelos bons momentos de trabalho e lazer, pelas novas amizades.

Aos meus co-orientadores, professor Carlos Henrique Osório Silva, professora Maria do Carmo Gouveia Peluzio e professor Paulo Roberto dos Santos Amorim pelos sábios conselhos, pela amizade e por terem aceitado esse convite.

Ao professor Ricardo Junqueira Del Carlo pela honrosa participação em meu seminário de defesa de dissertação e pelo apoio constante ao Departamento de Educação Física e ao Biotério de Experimentação Animal.

Ao professor Sérgio da Matta pela participação em meu seminário de defesa de dissertação e pelo carisma no trato com as pessoas e transmissão do conhecimento científico.

Aos amigos Danilo e Hugo pelos bons momentos que pudemos ter em suas breves passagens aqui em Viçosa, em especial ao Danilo pelo desenvolvimento e cessão do *software* de análise das contrações celulares.

À minha eterna república 171 S.A. por fazer da minha casa aqui em Viçosa um ambiente muito familiar. Obrigado meus amigos Barbeto, Neto, Wágner, Virgílio, Alberto, Paulo e Cleuber pela paciência e pelos grandes momentos inesquecíveis. Obrigado Flaviana e Meire.

Aos amigos da EFI 2001 que sempre torceram por mim, em especial, Gilton, Fábio Padilha, Reinaldo, Tiago e David.

Aos funcionários do departamento de Educação Física: Rita, Priscila, Lúcia, Geraldo, José Francisco, Maysa, Rômulo e Milton pela atenção e auxílio.

À FAPEMIG, pelo fundamental auxílio financeiro.

Enfim, a todos que de alguma forma participaram direta ou indiretamente da realização desse trabalho, da concretização desse sonho.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL E TREINAMENTO FÍSICO	8
3.2 O MODELO SHR (<i>SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RAT</i>).....	13
3.3 EFEITOS DA HIPERTENSÃO SOBRE AS PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE MIÓCITOS CARDÍACOS.....	14
3.4 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE AS PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE MIÓCITOS CARDÍACOS.....	21
3.5 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO E HIPERTENSÃO SOBRE AS PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS E MECÂNICAS DE MIÓCITOS CARDÍACOS.....	31
3.6 EFEITOS DO DESTREINAMENTO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	37
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO E TRATAMENTOS	41
4.2 PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO E DESTREINAMENTO	42
4.3 PESO DO CORAÇÃO E DOS VENTRÍCULOS.....	42
4.4 ISOLAMENTO DOS MIÓCITOS CARDÍACOS	42
4.5 COMPRIMENTO, LARGURA E VOLUME CELULAR.....	43
4.6 CONTRAÇÃO CELULAR	44
4.7 SOLUÇÕES DE ISOLAMENTO	48
4.8 SOLUÇÃO DE PERFUSÃO TAMPÃO HEPES	48
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
5.1 PESO CORPORAL, PESO DO CORAÇÃO, PESO DOS VENTRÍCULOS, PESO RELATIVO DO CORAÇÃO E PESO RELATIVO DOS VENTRÍCULOS.....	50
5.2 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	52
5.3 PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS	54
5.4 PROPRIEDADES MECÂNICAS.....	56
6. CONCLUSÕES.....	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ad libitum - do latim “à vontade”

ANOVA – análise de variância

ATPase – enzimas que catalisam a hidrólise do ATP (adenosina trifosfato) para produção de energia.

°C – temperatura (graus Celsius)

Ca²⁺ – íon cálcio

CaCl₂ – cloreto de cálcio

Cl⁻ – íon cloreto

cm – centímetro

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

CO₂ – dióxido de carbono

dias/semana – dias por semana

D1 – destreinamento por 1 semana

D2 – destreinamento por 2 semanas

EGTA – *ethylene glycol-bis (β-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid*

EPM – erro padrão da média

FCR – frequência cardíaca de repouso

G1 – grupo sedentário por 8 semanas

G2 – grupo treinado por 8 semanas

G3 – grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas

G4 – grupo sedentário por 12 semanas

GABA – ácido gama-aminobutírico

g/l – gramas por litro

HCO₃²⁻ – íon bicarbonato

HEPES – *N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid*

hora/dia – hora por dia

Hz – hertz (frequência)

INT – treinamento intenso

in vitro – do latim “dentro do vidro”

in vivo – do latim “dentro do vivo”

K⁺ – íon potássio

KCl – cloreto de potássio

l – litro

l.min – litros por minuto
mmHg – milímetro de mercúrio
m/min – metros por minuto
min/sessão – minutos por sessão
µM – micromolar
mg – miligrama
mg.ml – miligramas por mililitro
ml – mililitro
µm – micrômetro
ms – milisegundo
µm/seg – micrômetros por segundo
mM – milimolar
MgCl₂ – cloreto de magnésio
M – molar
µl – microlitro
Mg²⁺ – íon magnésio
MOD – treinamento moderado
min – minuto
mm – milímetro
NCX – canais trocadores de sódio e cálcio
NaCl – cloreto de sódio
Na⁺ – íon sódio
O₂ – oxigênio
PNA – peptídeo natriurético atrial
pH – potencial hidrogeniônico
pl – picolitro
post-hoc – do latim “depois disto”
rpm – rotações por minuto
RyR2 – canais receptores de rianodina
SERCA 2 – cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático
SHR – *Spontaneously Hypertensive Rat*
SO₄²⁻ – íon sulfato
u/l – unidades por litro
VO_{2máx} – consumo máximo de oxigênio
vs - versus

RESUMO

CARNEIRO JÚNIOR, Miguel Araujo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2009. **Treinamento físico de baixa intensidade e destreinamento: avaliação das propriedades morfológicas e mecânicas de miócitos cardíacos de ratos espontaneamente hipertensos.** Orientador: Antônio José Natali. Coorientadores: Carlos Henrique Osório Silva, Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Paulo Roberto dos Santos Amorim.

O estudo teve como objetivo verificar se o treinamento físico de baixa intensidade, corrida em esteira, e o destreinamento afetam a pressão arterial, a morfologia e a contratilidade de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Ratos SHR com 16 semanas de idade, peso inicial de $328,8 \pm 6,58$ g (média ± EPM) e pressão arterial sistólica de $174,1 \pm 3,75$ mmHg, foram alocados aleatoriamente em um dos quatro grupos: G1 = grupo sedentário por 8 semanas ($n = 7$); G2 = grupo treinado por 8 semanas ($n = 7$); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas ($n = 7$); G4 = grupo sedentário por 12 semanas ($n = 6$). Os animais dos grupos G2 e G3 foram submetidos a um programa de treinamento de corrida de baixa intensidade (16m/min) em esteira rolante, 60 min/dia, 5 dias/semana, durante 8 semanas. Os animais dos grupos G3 e G4 permaneceram em gaiolas coletivas, sem exercício, por mais 4 semanas. Após eutanásia, o coração foi removido e os miócitos do ventrículo esquerdo foram isolados por dispersão enzimática. O comprimento e a largura dos miócitos foram medidos usando-se um sistema de captação de imagens e o volume celular foi calculado. As contrações celulares foram medidas através da técnica de alteração do comprimento dos miócitos, após estimulação elétrica a 1 Hz, em temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$), usando-se um sistema de detecção de bordas. Os resultados mostraram que ao final do experimento não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre os grupos para os pesos do animal, do coração, dos ventrículos e para as relações peso do coração/peso do animal e peso dos ventrículos/peso do animal. Não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre a pressão arterial sistólica inicial e final em todos os grupos. O programa de treinamento aumentou o comprimento dos miócitos cardíacos dos animais SHR, em comparação aos animais sedentários ($P < 0,05$), e o período de destreinamento não reverteu esta adaptação ($P > 0,05$). Todavia, tanto o programa de treinamento quanto o destreinamento não foram capazes de alterar a largura e o volume dos miócitos ($P > 0,05$). A amplitude de contração celular não foi afetada pelo treinamento ou pelo destreinamento ($P > 0,05$). O treinamento diminuiu o tempo para o pico de contração ($P < 0,05$), porém o destreinamento reverteu esta adaptação ($P < 0,05$). Em relação ao tempo para 50% do relaxamento, houve uma tendência de redução pelo treinamento ($P = 0,08$), mas o destreinamento reverteu esta tendência. A máxima velocidade de contração dos miócitos

dos animais treinados foi maior do que a dos sedentários ($P < 0,05$) e o destreinamento não modificou esta situação ($P > 0,05$). A máxima velocidade de relaxamento foi maior nos miócitos dos animais treinados do que nos sedentários ($P < 0,05$), o que foi mantido com o destreinamento ($P > 0,05$). Concluiu-se que: a) o programa de corrida com intensidade baixa e o destreinamento, não afetaram a pressão arterial sistólica de ratos SHR; b) o programa de corrida com intensidade baixa, aumentou o comprimento, sem alterar a largura e o volume dos miócitos cardíacos de ratos SHR, porém o destreinamento não afetou a morfologia; e c) o programa de treinamento não alterou a amplitude de contração, mas aumentou a velocidade máxima de contração e de relaxamento dos miócitos cardíacos, todavia, o destreinamento reverteu apenas as adaptações do tempo para o pico de contração.

ABSTRACT

CARNEIRO JÚNIOR, Miguel Araujo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2009.
Low-intensity physical training and detraining: evaluation of morphological and mechanical properties of cardiac myocytes from spontaneously hypertensive rats.
Adviser: Antônio José Natali. Co-advisers: Carlos Henrique Osório Silva, Maria do Carmo Gouveia Peluzio and Paulo Roberto dos Santos Amorim.

The aim of this study was to verify whether low-intensity treadmill running training and detraining affect blood pressure, morphological and contractile properties of single left ventricular myocytes in spontaneously hypertensive rats (SHR). Sixteen-week old SHR male rats with initial body weight of 328.8 ± 6.58 g (mean \pm SEM) and blood pressure of 174.1 ± 3.75 mmHg, were randomly allocated into one of the four groups: G1, sedentary 8 weeks ($n = 7$); G2, exercised 8 weeks ($n = 7$); G3, detrained 4 weeks ($n = 7$); G4 = sedentary 12 weeks ($n = 6$). Animals from G2 and G3 groups were submitted to a low-intensity treadmill running training (16m/min), 60 min/day, 5 days/week, for 8 weeks. Animals from G3 were kept sedentary in their cages for the following 4 weeks. At sacrifice, the heart was removed and left ventricular myocytes were enzymatically dispersed. Cell length and width were measured using an image capture system and cell volume was calculated. Myocytes were stimulated at 1 Hz at room temperature (25°C) and cell contractility was measured by using an edge detection system. The results showed that by the end of experimental period no between group differences was observed in body weight, heart weight, ventricular weight and the ratios heart weight:body weight and ventricular weight:body weight. Initial and final blood pressure were not different in all groups. Cell length of G2 rats was higher than that of G1 ($P < 0.05$) and detraining did not affect such adaptation. However, neither exercise training nor detraining affected cell width and volume ($P > 0.05$). The amplitude of contraction was not affected by either exercise training or detraining ($P > 0.05$). The time to peak of contraction was reduced by exercise training ($P < 0.05$), but after detraining such adaptation has disappeared. The time to 50% of relaxation tended to be reduced by the exercise training program ($P=0.08$), but after detraining such trend disappeared. The maximal velocity of contraction of myocytes from G2 animals was higher than that of G1 ($P < 0.05$) and detraining did not affect such adaptation. The maximal velocity of relaxation was higher in cells from G2 animals, as compared to that of G1 ($P < 0.05$), which was maintained after detraining. In conclusion: a) The low-intensity running training and detraining did not affect SHR blood pressure; b) The running training program increased SHR cardiac length without affecting cell width and volume, but detraining did not affect cell morphology; and c) The training program did not affect SHR cardiac amplitude of contraction, however, it increased

the maximal velocity of contraction and relaxation, nevertheless detraining reversed the time to peak of contraction.

1- INTRODUÇÃO:

A hipertensão arterial é uma síndrome caracterizada pela elevação da pressão sanguínea nas artérias acima dos níveis considerados normais. É uma das mais comuns desordens clínicas, e está associada com o aumento da incidência de problemas cardiovasculares como: doenças coronarianas (Pescatello et al., 2004), resistência periférica (Mion Jr. et al., 2006), insuficiências cardíaca e renal (Sharman & Stowasser, 2009).

No Brasil, taxas de prevalência mostram que cerca de 20% dos adultos, além de considerável número de crianças e adolescentes apresentam hipertensão, sem distinção por sexo, com evidente tendência de aumento com a idade. A hipertensão é o fator de risco mais importante para cardiopatia isquêmica e acomete 64% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, sendo responsável por 25% das mortes por doença arterial coronariana e 40% das mortes por acidente vascular cerebral, além de 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho (Passos et al., 2006).

Os estudos sobre a fisiopatologia da hipertensão arterial foram ampliados pelo uso de modelos experimentais de hipertensão. Em modelos animais, utiliza-se tanto a pressão arterial sistólica e diastólica, quanto somente a pressão arterial sistólica para o acompanhamento da pressão arterial sanguínea e diagnóstico da hipertensão. É comum a utilização de modelos animais para a investigação dos efeitos da hipertensão sobre determinados parâmetros fisiológicos que apresentam limitações para serem analisados em seres humanos. Dentre esses modelos, existe o rato espontaneamente hipertenso (SHR - *Spontaneously Hypertensive Rat*), que apresenta algumas vantagens em investigações sobre a hipertensão por imitar a hipertensão humana seguindo a mesma progressão e com as fases de pré-hipertensão, desenvolvimento e hipertensão sustentada por várias semanas; produzir sintomas que são previsíveis e controláveis; e permitir a análise de parâmetros cardíacos, biomecânicos e hemodinâmicos relevantes (Doggrell & Brown, 1998).

A hipertensão afeta indiretamente o músculo cardíaco. O coração é composto essencialmente por miócitos cardíacos, vasos e matriz extracelular colágena. Esses três componentes, em equilíbrio, contribuem para a manutenção da forma e da função cardíaca. Modificações nas composições desses elementos refletem o processo de remodelação miocárdica que está relacionado com a disfunção cardíaca. Essa remodelação do miocárdio pode ocorrer em resposta a estímulos desencadeados por agentes mecânicos ou humorais (Weber, 2001; Matsubara et al., 2006).

Durante o desenvolvimento da hipertensão, alterações na morfologia e função cardíaca ocorrem de acordo com o tipo e tempo da instalação do processo hipertensivo. Uma

sobrecarga crônica de pressão é gerada sobre o músculo cardíaco, o que provoca um aumento do estresse sobre a parede ventricular esquerda e consequentemente hipertrofia concêntrica, caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular, redução da câmara cardíaca e do volume diastólico final (Pawlush et al., 1993; McMullen & Jennings, 2007). Nessa condição, é descrito que o aumento desproporcional da matriz extracelular colágena pode ocasionar disfunção miocárdica pela diminuição da complacência ventricular, bem como pela modificação da morfologia cardíaca. Além disso, o crescimento não proporcional da densidade de vasos ocasiona diminuição da reserva coronariana, com potencial deficiência de oxigenação e de nutrientes para os miócitos cardíacos, o que pode determinar a disfunção ventricular (Weber, 2001; González et al., 2002; Matsubara et al., 2006). Ao nível celular, a principal alteração morfológica que acomete o coração frente a um processo hipertensivo é o aumento da largura dos miócitos cardíacos que resulta em hipertrofia cardíaca concêntrica. Essa adaptação é uma forma de compensar o aumento da sobrecarga, devido à maior resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias (McCrossan et al., 2004; Fowler et al., 2005; Fowler et al., 2007).

A instalação do processo hipertensivo é caracterizada por disfunções progressivas nas funções do miocárdio. O aumento da espessura das paredes ventriculares (aumento da largura dos miócitos cardíacos e a formação de novos sarcômeros), inicialmente serve para normalizar o estresse a que estão submetidas e permitir o funcionamento normal do coração. Entretanto, com o passar do tempo, a função cardíaca do órgão patologicamente hipertrofiado torna-se desequilibrada. Observa-se dilatação ventricular esquerda, disfunções mecânicas durante a sístole e a diástole, e por fim, insuficiência cardíaca (McMullen & Jennings, 2007). Em nível celular, ocorrem algumas alterações típicas em resposta ao estresse imposto, como anormalidades no acoplamento excitação-contração, alterações na amplitude de contração celular e no fluxo normal de cálcio (Ca^{2+}) (Bing et al., 2002; Bers, 2002 a, b; Kemi et al., 2008). Os resultados das pesquisas que verificaram os efeitos da hipertensão sobre as propriedades mecânicas dos miócitos cardíacos são diversos. A amplitude da contração celular tem se mostrado inalterada (Yelamarty et al., 1992; Olsson et al., 2004), reduzida (McCall et al., 1998; Wold et al., 2002; Li et al., 2005) ou aumentada (Brooksby et al., 1992; McCrossan et al., 2004), embora deve ser considerado nestes estudos, o uso de diferentes modelos e estágios de hipertensão. Entretanto, um achado comum em miócitos cardíacos isolados de animais hipertensos é o prolongado tempo de relaxamento (Siri et al., 1991; Yelamarty et al., 1992; McCall et al., 1998; Bing et al., 2002; McCrossan et al., 2004; Kemi et al., 2008).

Os mecanismos responsáveis pelo prolongamento do tempo de relaxamento são baseados em alterações (redução) na recaptação e extrusão de Ca^{2+} intracelular durante a diástole, através da redução das atividades da Ca^{2+} ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA-2) (De la Bastie et al., 1990; Bers, 2002 a, b; Kemi et al., 2008), dos canais trocadores de sódio e cálcio (NCX) e da Ca^{2+} ATPase no sarcolema (Andrawis et al., 1988; Bers, 2002 a, b; Kemi et al., 2008).

Estudos epidemiológicos em vários países mostram que a prática de atividade física se correlaciona inversamente com a mortalidade por doença cardíaca (Vasan et al., 2001; Pescatello et al., 2004). Considerando-se que a hipertensão é fator de risco importante para tais doenças, o exercício tem sido indicado como um tratamento anti-hipertensivo, não farmacológico (Pescatello et al., 2004).

Observou-se que a atividade física regular, de intensidade moderada, foi capaz de melhorar a capacidade de fazer exercícios e reduzir a pressão sanguínea de indivíduos com hipertensão moderada, sem a utilização de medicamentos anti-hipertensivos (Tsai et al., 2004). Em um outro estudo, Whelton et al. (2002) realizaram uma meta-análise e verificaram que o exercício físico aeróbico regular de diversos tipos, durações, intensidades e frequências foi capaz de reduzir os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos tanto em indivíduos normotensos bem como em hipertensos.

Os mecanismos responsáveis pela queda da pressão arterial, em resposta ao exercício físico, são discutidos e alvo de investigações. Um deles é a diminuição da resistência vascular periférica, que está relacionada à diminuição da atividade nervosa simpática central e periférica (Grassi et al., 1994). Além disso, o exercício físico pode promover aumento da sensibilidade barorreflexa de artérias e arteríolas (Brum et al., 2000); diminuição do volume plasmático e volume sistólico (Veras-Silva et al., 1997; Pescatello et al., 2004); causar bradicardia de repouso (Gava et al., 1995; Evangelista et al., 2005); produzir substâncias vasoativas, como o peptídeo natriurético atrial (PNA) (Schillinger et al., 2005); aumentar a produção do ácido gama-aminobutírico (Kramer et al., 2001); aumentar a vasodilatação dependente do endotélio; diminuir os níveis plasmáticos de renina e angiotensina II em repouso (Pescatello et al., 2004), diminuir a adiposidade e aumentar a sensibilidade à insulina (Hamer et al., 2006).

As principais adaptações morfológicas do coração ao exercício físico crônico são as alterações no tamanho do músculo e no volume das câmaras ventriculares. A hipertrofia do músculo cardíaco é definida como um aumento da massa muscular cardíaca (aumento da razão peso do coração / peso corporal) causado primariamente pelo aumento das dimensões dos miócitos cardíacos (Opie, 1998; Richey & Brown, 1998; Atchley et al., 2007; McMullen &

Jennings, 2007). O aumento das dimensões internas das câmaras ventriculares tem sido associado ao aumento da distensibilidade do tecido muscular cardíaco e ao aumento do comprimento dos miócitos cardíacos (Moore et al., 1993; Opie, 1998; Atchley et al., 2007). Estes mecanismos compensatórios impostos pela maior carga de pressão e ou volume impostos ao coração durante o exercício (ajustes para suportar as sobrecargas) são considerados processos fisiológicos desde que a função do coração hipertrofiado permaneça normal ou melhore (Richey & Brown, 1998; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007).

O exercício aeróbico parece produzir um aumento no comprimento dos miócitos cardíacos, sem grandes alterações na largura, sugerindo hipertrofia cardíaca de natureza excêntrica. Esta alteração pode ter impacto no aumento da dimensão interna da câmara ventricular, atenuando, assim, o estresse sobre a parede ventricular, ocorrido durante o funcionamento cardíaco em repouso ou durante o exercício, contribuindo para a manutenção da função cardíaca normal (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007).

Além de adaptações estruturais, o exercício físico aeróbico pode provocar adaptações mecânicas positivas no sistema cardiovascular que podem resultar na melhora da *performance* durante a realização de exercícios físicos em intensidades máximas e submáximas. Dentre essas adaptações está a melhora da função cardíaca e aumento do volume de ejeção. Esse aumento do volume de ejeção em resposta ao treinamento é resultado de uma série de fatores incluindo: aumento do volume diastólico final em consequência do aumento do tempo de enchimento ventricular, diminuição da pós-carga e melhora da função contrátil do miocárdio. Além disso, o treinamento físico provoca aumento da produção de tensão pelo tecido cardíaco, fornecendo evidências de que induz a melhora da função contrátil cardíaca intrínseca (Natali et al., 2002; Diffee, 2004; Kemi et al., 2008). Diversos estudos realizados utilizando como modelos ratos e camundongos, também demonstraram que o treinamento aeróbico regular aumenta a amplitude de contração dos cardiomiócitos durante a estimulação elétrica, fornecendo evidências dos efeitos benéficos do exercício físico sobre as unidades contráteis cardíacas (Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005; Wisloff et al., 2005; Kemi et al., 2007).

Os potenciais benefícios do exercício físico sobre o músculo cardíaco afetado pela hipertensão, estão relacionados com a restauração dos prejuízos em determinadas funções metabólicas e regressão da remodelagem estrutural provocada pelo processo hipertensivo. Além disso, o exercício físico pode melhorar a função cardíaca através de adaptações positivas sobre as propriedades morfológicas e sobre a função contrátil dos miócitos cardíacos (Ventura-Clapier et al., 2007, Kemi et al., 2008).

O exercício aeróbico produz hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica. Esta alteração poderia aumentar a dimensão interna da câmara ventricular e o volume diastólico final, atenuar o estresse imposto pela hipertensão sobre a parede ventricular, e contribuir para o funcionamento normal do coração. Entretanto, pouco se conhece sobre os efeitos do treinamento aeróbico sobre a morfologia dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo de ratos SHR.

Na fase inicial do processo hipertensivo, o músculo cardíaco se adapta para suportar e normalizar o estresse provocado pela hipertensão e permitir o seu funcionamento normal. Apesar desse mecanismo compensatório, com o passar do tempo, a função cardíaca no coração patologicamente hipertrofiado torna-se desequilibrada (McMullen & Jennings, 2007). O exercício aeróbico crônico pode provocar adaptações mecânicas positivas que resultam na melhora da função contrátil cardíaca intrínseca e aumento do volume de ejeção, atenuando, dessa forma, o estresse provocado pela hipertensão sobre o coração (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007). Os estudos sobre a função contrátil cardíaca em resposta ao exercício aeróbico crônico têm apresentado resultados divergentes em corações isolados de ratos hipertensos: melhora (Schaible et al., 1986) e sem alteração (Schaible et al., 1987; Reger et al., 2006). Dentre os poucos estudos ao nível celular, ratos com hipertensão renal induzida (estenose da artéria renal) e submetidos a um programa de treinamento com corrida não apresentaram diferenças na amplitude de contração, tempo para o pico de contração e velocidades de contração e relaxamento de miócitos cardíacos, quando comparados com sedentários (Palmer et al., 2003). Por outro lado, alguns estudos mostraram, em ratos SHR (Collins et al., 2005; Emter et al., 2005) e em ratas SHR (MacDonnell et al., 2005; Kolwicz et al., 2007), que o treinamento com corrida em esteira foi capaz de promover o aumento da expressão e da atividade de proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} como a SERCA 2 e os canais NCX nos miócitos cardíacos. Todavia, os efeitos do treinamento aeróbico sobre a mecânica de contração de miócitos cardíacos em ratos SHR ainda não são completamente conhecidos.

De acordo com o princípio da reversibilidade, o treinamento físico regular provoca várias adaptações fisiológicas que melhoram a *performance* atlética, entretanto, a interrupção ou a redução significante do treinamento conduz a uma reversão parcial ou até mesmo completa dessas adaptações. O destreinamento é definido como a perda parcial ou total das adaptações anatômicas, fisiológicas e da *performance* induzidas pelo treinamento físico, como consequência da inatividade ou da redução significante das atividades (Mujika & Padilla, 2001). Sendo assim, os efeitos do treinamento físico sobre o coração são reversíveis com o destreinamento. Giada et al. (1998) mostraram que ciclistas treinados apresentaram

redução da espessura da parede ventricular esquerda e do volume diastólico final, sem nenhuma alteração na função cardíaca após um período de destreinamento de 2 meses. Adicionalmente, Pellicia et al. (2002) relataram que após um período de descondicionamento de 5 anos, atletas apresentaram redução significante da hipertrofia ventricular esquerda.

Em animais, Craig et al. (1991) mostraram que após um período de 3 semanas de destreinamento, a hipertrofia cardíaca observada em ratos treinados em natação foi revertida totalmente. Um efeito clássico do treinamento físico sobre o miocárdio, a bradicardia, reverteu-se em ratos normotensos treinados, em apenas 2 semanas de inatividade (Evangelista et al., 2005). Em nível celular, a melhora na capacidade de contração de miócitos cardíacos de ratos, em resposta ao treinamento físico aeróbico, foi anulada após 4 semanas sem atividade física (Kemi et al., 2004). Entretanto, ainda pouco se sabe sobre os efeitos do destreinamento na morfologia e na função contrátil dos miócitos cardíacos (Kemi, et al., 2008), sendo que este fenômeno ainda não foi investigado em ratos SHR.

2- OBJETIVOS:

2.1- Objetivo Geral:

Investigar os efeitos do treinamento físico e do destreinamento sobre a pressão arterial, propriedades morfológicas e propriedades mecânicas de miócitos cardíacos de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

2.2- Objetivos Específicos:

- Verificar se um programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, altera a pressão arterial sistólica de ratos SHR;

- Verificar se o destreinamento afeta a pressão arterial sistólica de ratos SHR;

- Verificar se um programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, altera o comprimento, a largura e o volume de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR;

- Verificar se o destreinamento afeta o comprimento, a largura e o volume de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR;

- Verificar se um programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, altera a amplitude e a velocidade de contração, e a velocidade de relaxamento de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR;

- Verificar se o destreinamento afeta a amplitude e a velocidade de contração, e a velocidade de relaxamento de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR;

3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

3.1- Hipertensão arterial e treinamento físico:

A hipertensão arterial é uma síndrome caracterizada pela elevação da pressão sanguínea nas artérias acima dos níveis considerados normais. A hipertensão representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doenças cardiovasculares (Pescatello et al., 2004; Mion Jr. et al., 2006; Sharman & Stowasser, 2009). Como critério geral para diagnóstico da hipertensão em humanos, considera-se valor maior ou igual a 140 mmHg referente à pressão arterial sistólica e 90 mmHg referente à pressão arterial diastólica, embora tenha que se considerar o tipo de medida utilizado e a resposta individual (Pescatello et al., 2004; Mion Jr. et al., 2006).

Acredita-se que a hipertensão irá atingir aproximadamente um terço da população mundial até o ano de 2025. Modificações no estilo de vida relacionadas principalmente à alimentação e prática de atividades físicas são consideradas fundamentais na prevenção, tratamento e controle da hipertensão (Pescatello et al., 2004; Hamer, 2006).

O exercício físico promove benefícios em pacientes com problemas cardiovasculares e em indivíduos portadores de fatores de risco para tais problemas, sendo que o nível de prática de atividades físicas está relacionado com a qualidade de vida e sobrevivência tanto dos indivíduos saudáveis, como também dos indivíduos não-saudáveis (Pescatello et al., 2004; Kemi et al., 2008).

O treinamento físico aeróbico provoca importantes alterações anatômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular com o objetivo de manter a homeostasia celular diante do incremento das demandas metabólicas provocado pela hipertensão. Os efeitos do exercício físico sobre os níveis da hipertensão arterial em repouso são importantes, sendo que os indivíduos hipertensos podem diminuir a dosagem dos seus medicamentos anti-hipertensivos ou até mesmo ter a sua pressão arterial controlada, sem a adoção de medidas farmacológicas (Rondon & Brum, 2003; Monteiro & Sobral Filho, 2004; Sharman & Stowasser, 2009).

Os mecanismos responsáveis pela queda pressórica, pós-treinamento físico, estão relacionados a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais (Rondon & Brum, 2003; Monteiro & Sobral Filho, 2004; Pescatello et al., 2004; Mion Jr. et al., 2006; Sharman & Stowasser, 2009).

Alguns fatores relacionados à prescrição devem ser considerados para que ocorram os efeitos hipotensores do exercício físico. É necessário que seja feita uma padronização da intensidade, frequência e duração das atividades. Considera-se que a intensidade de exercício mais efetiva parece ser a leve ou moderada, entre 40-60% do consumo máximo de oxigênio

($VO_{2\text{máx}}$). Com relação à frequência das sessões de exercício, considera-se o ideal entre 3 a 7 sessões por semana, sendo que a duração de cada sessão deve ficar entre 30 a 60 minutos de atividades aeróbicas que podem ser suplementadas por atividades de resistência muscular (Rondon & Brum, 2003; Pescatello et al., 2004; Mion Jr. et al., 2006; Sharman & Stowasser, 2009).

Os mecanismos responsáveis pela queda da pressão arterial em resposta ao exercício físico são discutidos e alvo de investigações. Um deles é a diminuição da resistência vascular periférica, que está relacionada à diminuição da atividade nervosa simpática central e redução da atividade nervosa simpática periférica (Grassi et al., 1994). Além disso, o exercício físico pode aumentar a sensibilidade barorreflexa de artérias e arteríolas (Brum et al., 2000); diminuir o volume plasmático e volume sistólico (Veras-Silva et al., 1997; Pescatello et al., 2004); promover bradicardia de repouso (Gava et al., 1995; Evangelista et al., 2005); produzir substâncias vasoativas, como o PNA (Schillinger et al., 2005); aumentar a produção do GABA, que é um neurotransmissor que atua como inibidor neurosináptico (Kramer et al., 2001); aumentar a vasodilatação dependente do endotélio, via produção de óxido nítrico; diminuir os níveis plasmáticos de renina e angiotensina II em repouso (Pescatello et al., 2004), diminuir a adiposidade e aumentar a sensibilidade à insulina (Hamer et al., 2006).

Alguns trabalhos têm sido realizados para investigar os efeitos do treinamento físico sobre a pressão arterial em humanos e ratos hipertensos. Em humanos, Tsai et al. (2004) observaram que a atividade física regular de intensidade moderada, foi capaz de melhorar a capacidade de fazer exercícios e reduzir a pressão sanguínea de indivíduos com hipertensão moderada, sem a utilização de medicamentos anti-hipertensivos.

Whelton et al. (2002) realizaram uma meta-análise incluindo 54 estudos e 2419 pessoas de raças e etnias diferentes, com idade entre 20 e 80 anos, e verificaram que o exercício físico aeróbico regular de diversos tipos, durações, intensidades e frequências, foi capaz de reduzir, em média, 3,8 mmHg nos níveis pressóricos sistólicos e 2,6 mmHg nos níveis diastólicos, tanto em indivíduos normotensos bem como em hipertensos, na maioria dos estudos analisados. A diminuição da pressão observada foi relacionada com a diminuição da resistência à insulina e das concentrações séricas de colesterol total.

No estudo de Mughal et al. (2001), homens hipertensos, que não utilizavam medicamentos anti-hipertensivos, foram submetidos a um programa de corrida durante 12 semanas e apresentaram redução média de 5,7 mmHg na pressão arterial sistólica, 1,4 mmHg na diastólica e 3,4 mmHg na pressão arterial média, além de aumentos da capacidade cardiorrespiratória.

Da mesma forma, Pinto et al. (2006) submeteram um grupo de indivíduos hipertensos a um programa de caminhada rápida com duração de 6 semanas. Os autores mostraram que o programa de caminhada proposto, associado ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo, promoveu uma redução média de 8 mmHg na pressão arterial sistólica e de 7 mmHg da pressão arterial diastólica. A diminuição da pressão arterial foi relacionada à redução da atividade simpática e da resistência vascular periférica nos indivíduos que se exercitaram.

Hua et al. (2009) submeteram um grupo de indivíduos com hipertensão moderada a um programa de caminhada de intensidade moderada, durante 12 semanas. Eles mostraram que o grupo exercitado apresentou uma redução média da pressão arterial sistólica de $11,1 \pm 9,4$ mmHg e da pressão arterial diastólica de $5,2 \pm 5,9$ mmHg. Os resultados foram associados à diminuição da frequência cardíaca de repouso, ao aumento da sensibilidade barorreflexa espontânea e à diminuição da atividade do sistema nervoso simpático provocados pelo exercício físico nos indivíduos submetidos ao exercício.

Em estudos com animais, Horta et al. (2005) submeteram ratos espontaneamente hipertensos (SHR), com 6 semanas de idade, a um programa de treinamento com corrida em esteira (16 m/min, 60 min/dia, 5 dias/semana, durante 20 semanas). Os ratos SHR exercitados apresentaram uma pressão arterial sistólica final 60% menor do que os animais SHR sedentários. Os mecanismos responsáveis por esses resultados foram relacionados aos efeitos do exercício físico sobre o sistema neuroendócrino, diminuição da frequência cardíaca de repouso e aumento da sensibilidade dos barorreceptores aórticos dos animais treinados.

Por outro lado, Reger et al. (2006) mostraram que ratas SHR, com 4 meses de idade, submetidas a um programa de treinamento com corrida em esteira (25 m/min, 60 min/dia, 5 dias/semana, durante 16 semanas) não apresentaram redução significativa da pressão arterial sistólica, sendo que, ainda observaram um aumento progressivo. Em um outro trabalho semelhante, Lajoie et al. (2004) não observaram nenhum efeito de um programa de treinamento com corrida em esteira rolante (18 m/min, 120 min/dia, 5 dias/semana, durante 8 semanas), no sentido de atenuar o progressivo aumento da pressão sanguínea em ratos SHR, com 4 semanas de idade. Ao final do período de treinamento, os animais SHR exercitados apresentaram a pressão arterial sistólica significativamente maior que os animais SHR sedentários. Os autores sugeriram que tais resultados estavam relacionados à duração do programa de treinamento, o que pode ter provocado o aumento da ação do sistema nervoso simpático sobre os animais treinados. Da mesma forma, MacDonnell et al. (2005) submeteram ratas SHR, com 4 meses de idade, a um programa de treinamento com corrida em esteira (20-25 m/min, 0º de inclinação, 1 hora por sessão, 5 sessões por semana, durante 12 semanas) e revelaram que as ratas SHR treinadas não apresentaram redução significativa

da pressão arterial sistólica quando comparadas às ratas SHR do grupo sedentário, embora tenham aumentado a sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos do músculo cardíaco em resposta ao treinamento. Hagg et al. (2004) submeteram ratas SHR, com 8 semanas de idade, a um programa de corrida voluntária com duração de 5 semanas e mostraram que após o período de treinamento não houve diferença entre a pressão arterial sistólica entre as ratas exercitadas e sedentárias. Os autores consideraram que a pressão arterial não estava tão alta no início do experimento, sendo que maiores diminuições não seria um comportamento fisiológico nos animais SHR.

No estudo de Coimbra et al. (2008), foi mostrado que ratas SHR, com 3 meses de idade, submetidas ao treinamento com corrida em esteira (55-60% do $VO_{2\text{máx}}$, 5 dias/semana, 60 min/sessão, durante 13 semanas) não apresentaram redução da pressão arterial sistólica quando comparadas aos animais SHR do grupo controle. Esses resultados foram associados com a ausência de efeitos do exercício sobre a remodelação das arteríolas do miocárdio e do músculo esquelético dos animais, além do aumento da resistência vascular periférica observado. Da mesma forma, Amaral et al. (2004) mostraram que não houve redução significativa da pressão arterial sistólica de ratas SHR submetidas ao treinamento de baixa intensidade com corrida em esteira.

No experimento realizado por Collins et al. (2005), os autores consideraram que a ausência dos efeitos do exercício físico sobre a diminuição significante da pressão arterial em ratos SHR, com 4 semanas de idade, e submetidos a um programa de corrida voluntária por 6 semanas, pode estar relacionada com o tempo relativamente curto de medida da variável. Os autores indicaram que para a determinação de prováveis efeitos do exercício físico sobre a pressão arterial, os estudos devem ser projetados para a aferição da pressão arterial durante várias horas diárias.

Em um estudo utilizando ratos normotensos e hipertensos (SHR), mostrou-se que o exercício em esteira rolante (26,8 m/min, 5 dias/semana, 60 min/sessão e duração de 13 semanas), foi capaz de aumentar a sensibilidade dos barorreceptores da aorta dos animais treinados, tanto normotensos, como hipertensos. Estes resultados indicam que o exercício pode contribuir para uma melhor regulação da pressão arterial através dos barorreceptores (Brum et al., 2000). No trabalho de Amaral et al. (2000) foi mostrado que o treinamento físico de baixa intensidade (55-60% do $VO_{2\text{máx}}$, 5 dias/semana, 60 min/sessão, durante 13 semanas), com corrida em esteira, provocou uma redução de 9,7% da pressão arterial sistólica de ratos SHR, com 3 meses de idade, em comparação aos animais controle, o que pode ter ocorrido em função da diminuição da resistência na microcirculação do músculo esquelético e remodelagem dos vasos.

No intuito de analisar os efeitos do treinamento de baixa e alta intensidade, com corrida em esteira, em ratos SHR (55% e 85% do $VO_{2\text{máx}}$, 5 dias/semana, 60 min/sessão, durante 18 semanas), Véras-Silva et al. (1997) mostraram que os animais submetidos ao treinamento de baixa intensidade apresentaram redução da pressão arterial sistólica, diastólica e da pressão arterial média em comparação aos animais dos grupos sedentário e treinados com alta intensidade. Outro achado importante foi que o treinamento de baixa intensidade promoveu diminuição do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Os achados sugerem que a redução da pressão arterial está relacionada com a redução do débito cardíaco observado após o programa de treinamento físico. De forma semelhante, Sun et al. (2008) submeteram ratos e ratas SHR, com idade de 10 meses e hipertensão severa, a um programa de corrida de baixa intensidade (30% da velocidade aeróbica máxima) e outro de intensidade moderada (60% da velocidade aeróbica máxima) durante 6 semanas, 7 dias por semana e 20 minutos por dia. O programa de exercício de baixa intensidade reduziu a pressão arterial sistólica em ambos os grupos de animais (SHR machos e fêmeas), sem nenhum efeito do programa de exercício de intensidade moderada. Os autores observaram que após cada sessão de exercício, os animais do grupo de baixa intensidade mantiveram-se ativos e brincando em suas caixas em torno de 10 minutos, entretanto, os animais do grupo de intensidade moderada mantiveram-se em repouso por aproximadamente 20 minutos após cada sessão de exercício. Os autores acreditam que este fenômeno indicou alterações benéficas após o exercício de baixa intensidade, o que poderia estar relacionado à redução da pressão arterial sistólica observada nesse grupo. Além disso, observou-se no grupo de animais de baixa intensidade que houve um aumento no relaxamento vascular dependente do endotélio, na sensibilidade à insulina e uma diminuição da glicemia. A ausência de alterações na pressão arterial sistólica dos animais do grupo de intensidade moderada, foi relacionada a uma possível elevação da ativação do sistema nervoso simpático nesses animais.

Por outro lado, Boissiere et al. (2008) mostraram que ratos (10 semanas de idade) com hipertensão severa induzida (clipe na artéria renal) e submetidos a um programa de treinamento com corrida em esteira (70% da velocidade máxima de corrida, 5 dias/semana, 60 min/sessão, durante 10 semanas), não apresentaram redução da pressão arterial sistólica em comparação aos animais hipertensos sedentários, embora houvesse uma redução da rigidez das artérias coronárias nos animais hipertensos treinados. Os autores consideraram que ausência da redução da pressão arterial nos animais exercitados deveu-se ao modelo de hipertensão utilizado. Entretanto, Chicco et al. (2008) submeteram ratas hipertensas, com insuficiência cardíaca (16 meses de idade), a um programa de treinamento com corrida em esteira (14,5 m/min, 10% inclinação, 3 dias/semana, 45 min/sessão). A duração do programa

de treinamento dos animais foi até o início do aparecimento dos sintomas crônicos relacionados à insuficiência cardíaca. A pressão arterial sistólica dos animais cresceu progressivamente, tanto entre os animais exercitados quanto entre os animais sedentários, entretanto, este aumento foi menor nos animais treinados quando comparados aos animais sedentários.

Contudo, apesar das várias possibilidades para explicar os mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial após o treinamento físico, as diferenças quanto aos modelos de exercício, idades e linhagens de animais, procedimentos de aferição, podem levar a resultados divergentes nas investigações.

3.2- O modelo SHR (*Spontaneously Hypertensive Rat*):

O modelo SHR descende do acasalamento de um rato Wistar com hipertensão espontânea, com uma rata com elevada pressão sanguínea, e por fim do acasalamento de irmãos. Como critério para diagnóstico da hipertensão, os animais devem apresentar a pressão arterial sistólica igual ou superior a 150 mmHg por um período superior a um mês, sem nenhuma intervenção externa, fisiológica ou cirúrgica. Esta fase de hipertensão desenvolvida é alcançada por volta da 12^a a 14^a semanas de vida. Este modelo apresenta algumas vantagens em investigações sobre a hipertensão devido às seguintes características: 1) imitam a hipertensão humana seguindo a mesma progressão e com as fases de pré-hipertensão, desenvolvimento e hipertensão sustentada por várias semanas; 2) produzem sintomas que são previsíveis e controláveis; e 3) permitem a análise de parâmetros cardíacos, biomecânicos e hemodinâmicos relevantes (Doggrell & Brown, 1998).

Ainda, segundo Doggrell e Brown (1998), uma outra característica deste modelo, é a falta de variação interindividual, ou seja, os ratos SHR apresentam uma disposição poligenética uniforme e fatores excitatórios que produzem mudanças uniformes. Dessa forma, tais características podem modelar apenas uma das muitas causas da hipertensão humana. Nos estágios iniciais da hipertensão, o SHR, assim como os humanos, apresenta aumento do débito cardíaco com uma resistência periférica normal. Assim que a hipertensão progride para um estágio mais estável, o débito cardíaco retorna ao normal e a hipertrofia dos vasos sanguíneos produz um aumento na resistência periférica total. Então, esse modelo genético de hipertensão pode ser caracterizado pela elevação da resistência periférica total na presença de débito cardíaco normal, que progride para hipertrofia ventricular esquerda com a cronicidade da doença. A pressão arterial dos animais SHR tende a aumentar com o envelhecimento desses animais.

O padrão consistente de um longo período de hipertrofia cardíaca estável seguida de uma transição para a insuficiência, faz do animal SHR um modelo útil para o estudo dos mecanismos relacionados à insuficiência cardíaca com o processo de envelhecimento. Além disso, permite a testagem de tratamentos em diferentes fases do processo hipertensivo. A transição da hipertrofia cardíaca estabilizada para a insuficiência é acompanhada por alterações na função cardíaca que estão relacionadas a modificações nas propriedades mecânicas e morfológicas do tecido cardíaco, como dilatação ventricular, fibrose intersticial, diminuição da amplitude de contração e fração de ejeção. Tais alterações definem as bases fisiológicas dos prejuízos provocados pela hipertensão na função cardíaca (Bing et al., 2002).

É comum a utilização de ratos SHR com idade entre 8 a 30 semanas. Entretanto, este é um período de consideráveis alterações, no qual os animais passam por uma fase de pré-hipertensão (8-12 semanas de idade), logo após uma fase ativa de hipertrofia cardíaca (16-20 semanas de idade) em que se observa uma melhora da função contrátil, provavelmente uma resposta protetora à sobrecarga de pressão, seguida de uma fase de hipertensão estabelecida e equilibrada (24-30 semanas de idade) sem nenhuma alteração evidente na função cardíaca e crescimento hipertrófico concêntrico. Após essa fase, observa-se, em torno de 50 a 60 semanas de idade, o início da fase de insuficiência cardíaca (Boluyt et al., 1994; Bell et al., 2004).

É importante ressaltar que a variação na escolha da idade dos animais SHR, além da variabilidade biológica existente entre diferentes colônias, pode contribuir com as diferenças dos resultados encontrados entre os estudos (Bell et al., 2004).

3.3- Efeitos da hipertensão sobre as propriedades morfológicas e mecânicas de miócitos cardíacos:

Durante o desenvolvimento da hipertensão, várias alterações morfológicas associadas com anormalidades na função cardíaca ocorrem de acordo com o tipo e tempo da instalação do processo hipertensivo. A modificação dos elementos que constituem o músculo cardíaco em resposta ao estresse imposto pelo processo hipertensivo pode provocar uma remodelação miocárdica associada com disfunções na fisiologia do órgão.

3.3.1- Adaptações morfológicas dos miócitos cardíacos ao processo hipertensivo:

Durante o desenvolvimento da hipertensão, uma sobrecarga crônica de pressão é gerada sobre as artérias, o que provoca um aumento do estresse sobre a parede ventricular esquerda e consequentemente hipertrofia concêntrica, caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular, redução da câmara cardíaca e do volume diastólico final

(Pawlush et al., 1993; McMullen & Jennings, 2007). Além disso, em resposta ao estímulo patológico da hipertensão, o tecido conjuntivo extracelular pode acumular-se excessivamente e desproporcionalmente no coração e provocar fibrose (McMullen & Jennings, 2007).

Diversos autores (Wold et al., 2002; McCrossan et al. 2004; Fowler et al. 2005) reportaram que ratos hipertensos (SHR), com 20 semanas de idade, apresentaram hipertrofia cardíaca (peso coração/peso corporal) e ventricular (peso ventrículo esquerdo/peso corporal) em comparação com ratos normotensos. Resultados semelhantes foram observados nos estudos de McCall et al. (1998), utilizando-se animais com hipertensão induzida, e nos estudos de Amaral et al. (2000) e Reger et al. (2006), utilizando-se animais SHR com diferentes idades. Os autores mostraram que a relação peso coração/peso corporal estava aumentada nos animais hipertensos quando comparados aos normotensos.

Neste sentido, Bell et al. (2004) compararam as alterações na morfologia de miócitos cardíacos de ratos SHR e normotensos de diferentes idades (8, 12, 16, 20 e 24 semanas). Apenas os ratos SHR com idades de 16 e 20 semanas apresentaram hipertrofia cardíaca significativamente maior que os normotensos de idade correspondente. Nos animais SHR com idade de 24 semanas, apesar da relação peso coração/peso corporal ter sido maior, não houve diferença em comparação aos outros animais.

A principal alteração morfológica celular que acomete o coração frente a um processo hipertensivo é o aumento da largura dos miócitos cardíacos, resultando em hipertrofia cardíaca concêntrica. Essa adaptação é uma forma de compensar o aumento da sobrecarga, devido a maior resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias. Além disso, foi mostrado que miócitos cardíacos de ratos SHR com idade de 20 semanas, apresentaram maior volume celular em relação aos miócitos de animais normotensos (McCrossan et al., 2004; Fowler et al., 2005).

No estudo realizado por Brooksby et al. (1992), as alterações morfológicas de miócitos cardíacos isolados de ratos SHR e normotensos, com idade de 60 dias, foram estudadas. Os resultados mostraram que o comprimento e a largura dos miócitos foram maiores nos animais SHR. Em um outro trabalho, Brooksby et al. (1993) observaram que miócitos cardíacos isolados de animais SHR com 16 semanas, também foram maiores tanto em comprimento quanto em largura, quando comparados com os miócitos dos animais normotensos da mesma idade.

O aumento da largura dos miócitos cardíacos isolados também foi observado em ratos com hipertensão renal induzida, embora não houvesse diferença no comprimento quando comparados ao grupo controle, após 10 semanas de indução (Yelamarty et al., 1992). Da mesma forma, Delbridge et al. (1997) utilizaram ratos com hipertensão renal induzida e mostraram, após 18 semanas, que os miócitos cardíacos dos ratos com hipertensão

apresentaram comprimento e largura significativamente maiores quando comparados aos animais do grupo controle.

Com o objetivo de avaliar os efeitos da idade na morfologia de miócitos cardíacos de animais normotensos e hipertensos, Bell et al. (2004) mostraram que ratos SHR, com idades de 16 e 20 semanas, apresentaram maior largura celular, quando comparados aos animais normotensos com idades semelhantes. Entretanto, nenhuma diferença significativa foi observada na largura dos miócitos cardíacos dos animais SHR, com idades de 8, 12 e 24 semanas, em comparação aos animais normotensos. Os autores sugerem que essa ausência de diferenças na largura celular dos animais com idades de 8 e 12 semanas, está relacionada à fase pré-hipertensão na qual os animais se encontravam. Com relação aos animais com idade de 24 semanas, a ausência de diferenças está relacionada à menor atividade do ventrículo esquerdo e ou estabilização do estímulo para a hipertrofia cardíaca. Por sua vez, o comprimento celular não diferiu entre os animais para todas as idades.

Em um estudo recente, Fowler et al. (2007) compararam as alterações morfológicas de miócitos cardíacos de ratos normotensos e SHR com idades de 5 e 8 meses. Os animais hipertensos, de ambas as idades, quando comparados aos animais normotensos, apresentaram maior largura e volume celular, sem diferença no comprimento das células. Além disso, foi verificada uma menor relação comprimento/largura nos miócitos cardíacos dos animais SHR. O principal efeito da hipertensão crônica nas idades de 5 e 8 meses, foi o aumento na largura dos miócitos cardíacos, fato típico da hipertrofia concêntrica. Com relação às diferenças existentes entre os animais SHR de idades diferentes, mostrou-se que houve uma tendência da largura e do volume celular serem maiores nos animais com 8 meses de idade, porém, sem diferença estatisticamente significativa.

3.3.2- Adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos ao processo hipertensivo:

Em geral, a instalação do processo hipertensivo é caracterizada por disfunções progressivas nas funções do miocárdio e por alterações morfológicas nos miócitos cardíacos. Durante a hipertensão, o aumento da espessura das paredes ventriculares (aumento da largura dos miócitos cardíacos e a formação de novos sarcômeros), inicialmente serve para normalizar o estresse a que estão submetidas e permitir o funcionamento normal do coração. Entretanto, com o passar do tempo, a função do coração patologicamente hipertrofiado torna-se desequilibrada, observa-se dilatação ventricular esquerda, disfunções mecânicas durante a sístole e a diástole, e por fim, insuficiência cardíaca (McMullen & Jennings, 2007).

Apesar da extração das propriedades contráteis de células individuais para a contratilidade do músculo cardíaco como um todo ser complexa, miócitos cardíacos isolados

demonstram propriedades contráteis similares às do músculo intacto. Portanto, estudos têm sido feitos para dar suporte à hipótese de que as alterações na contratilidade intrínseca do miocárdio, induzidas pela hipertensão, ocorrem em nível celular e também, tentar elucidar os mecanismos responsáveis por este fenômeno. Ao nível celular, ocorrem algumas alterações típicas em resposta ao estresse imposto, como anormalidades no acoplamento excitação-contração, alterações na amplitude de contração celular e no fluxo normal de Ca^{2+} (Bing et al., 2002; Kemi et al., 2008).

A contração celular, em geral, avaliada nos estudos com miócitos cardíacos isolados, leva em consideração somente o comprimento celular (% do comprimento celular em repouso). Porém é um índice de contração bastante confiável e muito utilizado em estudos com miócitos cardíacos (Moore et al., 1993; Natali, et al., 2002; Wisloff et al., 2002; Kemi et al., 2005).

Diferentemente das alterações morfológicas, os resultados das pesquisas que verificaram os efeitos da hipertensão sobre as propriedades mecânicas dos miócitos cardíacos são diversos. A amplitude da contração celular não tem se mostrado alterada (Yelamarty et al., 1992; Olsson et al., 2004), reduzida (McCall et al., 1998; Wold et al., 2002; Li et al., 2005) ou aumentada (Brooksby et al., 1992; McCrossan et al., 2004), embora deva ser considerado o uso de diferentes modelos e estágios de hipertensão nesses estudos. Entretanto, um achado comum, nos estudos em miócitos cardíacos isolados de animais hipertensos, é o prolongamento do tempo de relaxamento em praticamente todos os modelos utilizados (Siri et al., 1991; Yelamarty et al., 1992; McCall et al., 1998; Bing et al., 2002; McCrossan et al., 2004; Olsson et al. 2004; Kemi et al., 2008).

No trabalho de Yelamarty et al. (1992), foram utilizados ratos com hipertensão renal induzida e mostrou-se que, após 10 semanas da indução, os miócitos cardíacos dos animais hipertensos foram estimulados na frequência de 0,2 Hz e apresentaram uma amplitude de contração inalterada, redução da velocidade máxima de contração e da velocidade máxima de relaxamento, além de uma elevação do tempo para contração máxima, em relação ao grupo controle. Ratos com hipertensão renal induzida durante 4 semanas, também apresentaram alterações na função contrátil dos miócitos cardíacos, relacionadas à diminuição do tempo para contração e do tempo para relaxamento quando comparados aos miócitos dos animais do grupo controle (Kennedy et al., 2003).

Da mesma forma, Olsson et al. (2004) mostraram que miócitos cardíacos de ratos transgênicos (idade de 12 semanas) com hipertrofia cardíaca concêntrica e estimulados na frequência de 0,5 Hz, não apresentaram diferenças na amplitude de contração máxima, além

de um aumento no tempo de relaxamento celular, quando comparados com miócitos cardíacos de animais saudáveis.

Em um outro estudo, McCall et al. (1998) buscaram verificar os efeitos da hipertrofia patológica devido à constrição parcial da artéria aorta em ratos. Os autores observaram que após 16 semanas, os miócitos de corações hipertrofiados quando estimulados na frequência de 0,5 Hz, apresentaram redução na amplitude de contração e nenhuma alteração no tempo de relaxamento, quando comparados aos miócitos dos animais do grupo controle. Resultados semelhantes foram verificados em um estudo, no qual miócitos cardíacos de ratos SHR apresentaram uma redução na amplitude de contração máxima e no tempo para contração máxima, embora não foi observada nenhuma alteração no tempo de relaxamento, em comparação aos miócitos dos animais normotensos (Li et al., 2005). Da mesma forma, Wold et al. (2002) verificaram que miócitos cardíacos de ratos SHR com idade entre 20 e 30 semanas apresentaram redução da amplitude de contração e do tempo para contração máxima, sem nenhuma diferença para o tempo de relaxamento em comparação aos miócitos de animais normotensos.

Em contrapartida, Brooksby et al. (1992) compararam as propriedades mecânicas de miócitos cardíacos de ratos SHR (60 a 100 dias de idade) com as de animais normotensos, e verificaram que os miócitos cardíacos de animais hipertensos apresentaram aumentos na amplitude de contração, aumento na velocidade máxima de contração e na velocidade de relaxamento em todas as frequências de estimulação utilizadas (0,3; 1; 2 e 3 Hz). Os autores sugeriram que estas alterações estão relacionadas a mecanismos adaptativos que permitem ao músculo cardíaco superar o aumento da sobrecarga imposta pela hipertensão.

Por sua vez, Bell et al. (2004) verificaram a hipótese de que a idade pode interferir nas propriedades contráteis de miócitos cardíacos de animais SHR. Eles verificaram que a amplitude de contração, para um estímulo de 0,5 Hz estava inalterada nos miócitos de ratos com idade de 8 e 16 semanas, porém estava aumentada nos miócitos de ratos com idade de 20 semanas. Para os autores este aumento na função contrátil está relacionado com o estabelecimento da fase de hipertrofia, sugerindo, assim, que este aumento na contração celular, correlacionado com a magnitude da hipertrofia cardíaca, pode ser uma adaptação protetora em resposta à elevação da pressão arterial sanguínea.

3.3.2.1- Mecanismos envolvidos na contratilidade intrínseca de miócitos cardíacos frente a um processo hipertensivo:

Alguns estudos têm sido realizados na tentativa de isolar os mecanismos celulares e moleculares que podem explicar os efeitos da hipertensão sobre a contratilidade intrínseca do

miocárdio. Dentre os possíveis mecanismos envolvidos na alteração da contratilidade intrínseca dos miócitos cardíacos, estão: a concentração intracelular de Ca^{2+} , a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} e a dependência do comprimento celular.

Concentração intracelular de Ca^{2+} :

Nos estágios iniciais da hipertensão (ratos SHR com até 12 semanas de idade), observa-se aumento do fluxo de Ca^{2+} e, consequentemente, aumento da contratilidade celular cardíaca, que atua para compensar em parte, o aumento da sobrecarga e para manter o débito cardíaco. Esse processo ocorre principalmente em função do aumento da atividade dos canais receptores de rianodina RyR2 (canais presentes na membrana do retículo sarcoplasmático, responsáveis pela liberação do Ca^{2+} do seu interior) (Chen-Izu et al., 2007).

Com a cronicidade do processo hipertensivo, percebe-se uma depressão da atividade da SERCA 2 (ATPase do retículo sarcoplasmático, responsável pela restauração do conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático que é liberado durante a contração, e remoção do Ca^{2+} presente no citosol) e um aumento da atividade dos canais NCX (canais trocadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, presentes na membrana celular, responsáveis pela saída de Ca^{2+} do citosol para o meio extracelular e pela entrada de sódio (Na^+) para dentro dos miócitos cardíacos), o que provoca uma maior saída de Ca^{2+} dos miócitos cardíacos, reduzindo o conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Esses processos contribuem para que o fluxo de Ca^{2+} seja menor e mais lento, mas com uma maior concentração de Ca^{2+} durante a diástole. Além disso, alterações negativas na função dos canais de rianodina RyR2 também podem contribuir para a disfunção da atividade mecânica contrátil (sistólica e diastólica) que reduz a capacidade de trabalho do músculo cardíaco (Bers, 2002 a, b; Kemi et al., 2008).

Em ratos com hipertensão renal, mostrou-se que houve diminuição do número de canais de Ca^{2+} , diminuição dos canais NCX e da atividade da SERCA 2 nos miócitos cardíacos dos animais hipertensos, com 12 semanas de idade, em comparação aos animais normotensos. Mostrou-se ainda que tais alterações foram associadas ao início do aparecimento de cardiomiopatia no miocárdio dos animais hipertensos (Andrawis et al., 1988).

Em geral, a amplitude do fluxo de Ca^{2+} , o tempo para o pico da concentração de Ca^{2+} e o tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular (50% do relaxamento), têm se mostrado aumentados em animais SHR (McCrossan et al., 2004; Fowler et al., 2005) embora no estudo de Fowler et al. (2007), o fluxo de Ca^{2+} tenha se mostrado inalterado. Essas alterações do fluxo de Ca^{2+} têm efeito significativo nas propriedades contráteis dos miócitos cardíacos, fato que deixa o coração mais vulnerável ao aparecimento de arritmias (McCrossan et al., 2004).

No estudo de Sumida et al. (1998), foram utilizados ratos (10 semanas de idade) com hipertensão induzida a partir de constrição parcial da artéria aorta. Os autores observaram que os miócitos cardíacos dos animais hipertensos foram estimulados na frequência de 1 Hz e apresentaram um aumento no pico da concentração de Ca^{2+} e na amplitude do fluxo de Ca^{2+} , embora o tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular (50% do relaxamento) não tenha sido diferente entre os grupos hipertenso e controle. De forma semelhante, Brooksby et al. (1993) também mostraram um aumento no fluxo de Ca^{2+} em miócitos cardíacos de ratos SHR (16 semanas de idade) estimulados na frequência de 1 Hz, quando comparados aos miócitos dos animais normotensos.

No trabalho de Padmala & Demir (2003), foi utilizado um modelo computacional de simulação do comportamento celular e mostrou-se que para estimulação na frequencia de 1 Hz, houve um aumento no pico da concentração de Ca^{2+} durante a sístole e a diástole, assim como um aumento no tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular (50% do relaxamento) em miócitos cardíacos de ratos SHR quando comparados aos miócitos cardíacos de animais normotensos.

Em estudo recente, Fowler et al. (2007) investigaram os efeitos da idade e da hipertensão no fluxo de Ca^{2+} em miócitos cardíacos de ratos SHR e normotensos estimulados na frequência de 1 Hz. Os animais foram divididos em quatro grupos: normotensos e hipertensos com idades de 5 e 8 meses. Mostrou-se que a amplitude do fluxo de Ca^{2+} e o tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular não diferiram entre os miócitos dos ratos normotensos e SHR com idades de 5 e 8 meses. O tempo para o pico de Ca^{2+} foi maior nos miócitos dos animais SHR em comparação aos miócitos dos animais normotensos, sendo significativamente maior apenas nos animais de 5 meses. Quando analisados entre si, mostrou-se que os miócitos dos animais SHR com idade de 5 meses apresentaram um tempo para o pico de Ca^{2+} significativamente maior que os animais com 8 meses. Além disso, mostrou-se que os miócitos dos animais SHR e dos animais normotensos com 8 meses apresentaram uma diminuição da atividade da SERCA 2 durante o relaxamento, com um aumento concomitante na contribuição dos canais NCX nesse processo.

Sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} :

Com o processo hipertensivo, ocorre um aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , possivelmente como resultado do estiramento dos sarcômeros, sendo que esta adaptação assume uma característica compensatória na hipertrofia induzida pela sobrecarga provocada pela hipertensão (Kemi et al., 2008). Entretanto, são poucos os estudos que investigaram alterações na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} decorrentes da elevação

da pressão arterial ao nível crônico. A sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} pode ser avaliada através da relação entre a amplitude de contração com a amplitude do fluxo de Ca^{2+} .

No trabalho de Brooksby et al. (1993) testou-se a hipótese de que o aumento no fluxo de Ca^{2+} estaria envolvido no aumento da contração dos miócitos cardíacos de animais SHR. Como resultado eles não observaram nenhuma diferença na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} . Os autores indicaram que o prolongamento do potencial de ação nos miócitos cardíacos provocado pela hipertensão foi o responsável pelo aumento do conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, e consequentemente pela sua maior liberação durante a contração. Resultado semelhante foi mostrado em outro estudo, no qual miócitos cardíacos hipertrofiados de ratos SHR não apresentaram alterações na sensibilidade ao Ca^{2+} (Perreault et al., 1990). No estudo de Sumida et al. (1998) miócitos cardíacos hipertrofiados de ratos com hipertensão induzida (constrição parcial da artéria aorta) exibiram uma redução da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} em resposta ao aumento da sua concentração intracelular.

Dependência do comprimento celular:

A influência do comprimento do músculo sobre a contratilidade (mecanismo de Frank-Starling) é um fator determinante no funcionamento do miocárdio. Quando o comprimento da célula ou do sarcômero aumenta, a sensibilidade dos elementos contráteis à ativação pelo Ca^{2+} também aumenta. Esta dependência da sensibilidade ao Ca^{2+} relacionada ao comprimento celular é considerada como um dos mecanismos responsáveis pela relação de Frank-Starling (relação tensão-comprimento celular) a qual descreve o aumento do volume sistólico com um volume diastólico final aumentado (Calaghan & White, 1999).

3.4- Efeitos do exercício físico sobre as propriedades morfológicas e mecânicas de miócitos cardíacos:

O exercício físico provoca adaptações estruturais e funcionais no coração que podem variar de acordo com o tipo e tempo de atividade. Os estímulos provocados pelo exercício físico crônico sobre o coração podem provocar adaptações positivas nas dimensões e na função contrátil dos miócitos cardíacos que podem resultar na melhora da capacidade de realizar exercícios físicos.

3.4.1- Adaptações morfológicas dos miócitos cardíacos ao exercício físico:

As principais adaptações morfológicas do coração ao exercício físico crônico são as alterações no tamanho do músculo e no volume das câmaras ventriculares. A hipertrofia do músculo cardíaco é definida como um aumento da massa muscular cardíaca (aumento da razão peso do coração / peso corporal) causado primariamente pelo aumento das dimensões dos miócitos cardíacos (Richey & Brown, 1998; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007). O aumento das dimensões internas das câmaras ventriculares tem sido associado ao aumento da distensibilidade do tecido muscular cardíaco e ao aumento do comprimento dos miócitos cardíacos (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007). Estes mecanismos compensatórios impostos pela maior carga de pressão e ou volume impostos ao coração durante ao exercício (ajustes para suportar as sobrecargas) são considerados processos fisiológicos desde que a *performance* do coração hipertrofiado permaneça normal ou melhore (Richey & Brown, 1998; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007).

Os mecanismos responsáveis pela hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício envolvem processos integrados que regulam a hipertrofia celular sob uma maior carga hemodinâmica e circulação hormonal. Portanto, o estresse mecânico, fatores de crescimento e hormônios como: fator de crescimento de fibroblastos, endotelina I, angiotensina II, catecolaminas, glicocorticoides e hormônio tireoidiano, estão entre os estímulos que podem desencadear o processo hipertrófico no coração em resposta ao exercício. Sinalizadores associados e segundos mensageiros, tais como Ca^{2+} , Na^+ , proteína Ca^{2+} -calmodulina quinase, adenosina monofosfato cíclica, proteína quinase A, proteína quinase C, diacilglicerol e o inositol-1,4,5-trifosfato também podem contribuir com o processo de hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício físico (Frey & Olson, 2003; McMullen & Jennings, 2007).

O exercício físico provoca dois tipos de hipertrofia no ventrículo esquerdo: a concêntrica e a excêntrica. Na hipertrofia concêntrica o estímulo hemodinâmico é o aumento na pressão sanguínea durante a sístole (pós-carga, sobrecarga sistólica) que induz a adição paralela de novas miofibrilas resultando no aumento da espessura das paredes ventriculares. Este aumento da sobrecarga pressórica é um mecanismo compensatório para normalizar o elevado estresse na parede ventricular e a pressão sistólica. A hipertrofia cardíaca excêntrica é uma resposta adaptativa ao aumento do volume sanguíneo durante a diástole (pré-carga, carga diastólica) que promove a adição de sarcômeros em série resultando em aumento da dimensão interna da câmara ventricular (Gerdes & Capasso, 1995; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007). Este aumento da dimensão interna da câmara ventricular, produz um estreitamento da parede ventricular que eleva o estresse na parede de acordo com a lei de LaPlace. Em consequência, por *feedback* positivo, uma hipertrofia concêntrica é

estimulada para normalizar tal estresse. Uma evidência desta adaptação é que a hipertrofia concêntrica moderada pode ser observada em atletas de *endurance*. Estes indivíduos parecem apresentar aumento tanto na dimensão interna da câmara quanto na espessura da parede ventricular (Turpeinen et al., 1996; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007; Naylor et al., 2008).

A hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício, caracterizada como fisiológica, tem sido observada em ambos os ventrículos, mas com um maior grau no esquerdo (Moore & Korzick, 1995; Atchley et al., 2007). Em nível do órgão como um todo, este fenômeno tem sido detectado em humanos submetidos ao treinamento físico (Turpeinen et al., 1996; Legaz-Arrese et al., 2006; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007; Naylor et al., 2008) e em ratos submetidos a programas de exercício com corrida em esteira (Schaible et al., 1987; Delgado et al., 1999; Wisloff et al., 2001; Diffee et al., 2001; Diffee & Nagle, 2003; Kemi et al., 2005), natação (Buttrick et al., 1994; Gomes-Filho et al., 2008) e corrida voluntária (Woodiwiss et al., 1998; Natali et al., 2001, 2002; Schultz et al., 2007).

Nas últimas décadas, estudos têm examinado os efeitos de diferentes tipos de exercício sobre as dimensões dos miócitos cardíacos de ratos. Por exemplo, White et al. (1988) mostraram que ratas treinadas em natação e ratos treinados em esteira rolante tiveram aumentos de 15% e 18% na massa do ventrículo esquerdo, respectivamente. Os resultados indicaram que houve aumento nas dimensões da câmara e na espessura da parede ventricular causados pelos modelos de exercício (combinação de hipertrofia excêntrica e concêntrica).

No trabalho de Laughlin et al. (1992), pela primeira vez em um estudo utilizando-se miócitos cardíacos isolados por dispersão enzimática, mostrou-se que as dimensões das células do ventrículo esquerdo de ratos treinados em esteira não foram alteradas. Entretanto, em um trabalho similar, Moore et al. (1993) observaram um aumento aproximado de 5% no comprimento dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo de ratas treinadas em esteira rolante, comparadas aos animais sedentários. Neste estudo, o comprimento do sarcômero e a largura dos miócitos cardíacos não foram diferentes entre os animais treinados e sedentários. Nesta direção, Mokelke et al. (1997) também observaram um aumento no comprimento e volume de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratas treinadas em esteira sem nenhuma alteração na largura das células. No estudo de Wisloff et al. (2001), mostrou-se que o exercício provocou um aumento de 13% no comprimento dos miócitos cardíacos de ratas submetidas a um programa de treinamento em esteira com duração de 2 horas diárias, durante 13 semanas. Entretanto, percebeu-se que não houve nenhuma alteração na largura dos miócitos.

Por outro lado, Diffee et al. (2001) mostraram que um programa de exercício em esteira com duração de 11 semanas (1 hora por dia, 5 dias por semana, 26 m/min, 20% de inclinação) não alterou o comprimento e a largura do sarcômero de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratas, embora o exercício tenha provocado hipertrofia cardíaca (aumento da razão peso do coração/peso corporal). Resultados semelhantes foram publicados por Diffee & Nagle (2003 a, b) utilizando ratas e o mesmo protocolo de exercício.

No trabalho de Kemi et al. (2007), ratas foram submetidas a um programa de treinamento intervalado em esteira, com uma inclinação de 25°, 5 dias por semana, 1 hora e meia por dia, durante 6 semanas. O treinamento provocou um aumento de 20% no comprimento e de 30% na largura dos miócitos cardíacos dos animais treinados em comparação aos miócitos dos animais sedentários.

O exercício aeróbico parece produzir um aumento no comprimento dos miócitos cardíacos, sem grandes alterações na largura, o que sugere a presença de hipertrofia cardíaca de natureza excêntrica. Esta alteração poderia ter um impacto no aumento da dimensão interna da câmara ventricular, atenuando assim, o estresse sobre a parede ventricular ocorrido durante o funcionamento cardíaco em repouso ou durante o exercício, contribuindo para a manutenção da função cardíaca normal (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007).

O tipo de exercício direciona o tipo de hipertrofia cardíaca, ou seja, modelos de exercício aeróbico, contínuo, de baixa e média intensidade, tendem a induzir hipertrofia do tipo excêntrica (miócitos cardíacos longos) enquanto que os modelos de exercício anaeróbico, intermitente, de alta intensidade, tendem a provocar hipertrofia concêntrica (miócitos cardíacos largos e espessos) (Atchley et al., 2007).

3.4.2- Adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos ao exercício físico:

O exercício físico crônico pode provocar adaptações mecânicas positivas no sistema cardiovascular que podem resultar na melhora da *performance* durante a realização de exercícios físicos em intensidades máximas e submáximas. Dentre essas adaptações está a melhora da função cardíaca e aumento do volume de ejeção. Esse aumento do volume de ejeção em resposta ao treinamento é resultado de uma série de fatores incluindo: aumento do volume diastólico final em consequência do aumento do tempo de enchimento ventricular, resultado da bradicardia induzida pelo treinamento físico; diminuição da pós-carga e melhora da função contrátil do miocárdio. Além disso, o treinamento físico provoca aumento da produção de tensão no tecido cardíaco, fornecendo evidências de que induz a melhora da função contrátil cardíaca intrínseca (Diffee, 2004; Kemi et al., 2008).

Com o objetivo de se investigar os mecanismos básicos de melhora da função contrátil cardíaca após o treinamento físico regular, vários estudos com modelos animais têm sido feitos com protocolos e intensidades variadas, utilizando-se modelos de exercício com corrida voluntária (Woodiwiss et al., 1998; Natali et al., 2001, 2002; Schultz et al., 2007), natação (Buttrick et al., 1994; Gomes-Filho et al., 2008) e corrida em esteira (Wisloff et al., 2002; Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005).

Diversos estudos realizados utilizando-se modelos animais com ratos e camundongos demonstraram que o treinamento aeróbico regular aumenta a amplitude de contração dos cardiomiócitos durante a estimulação elétrica, fornecendo evidências dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o músculo cardíaco (Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005; Wisloff et al., 2005; Kemi et al., 2007).

No estudo de Wisloff et al. (2001) objetivou-se verificar as alterações provocadas pelo treinamento na contratilidade dos miócitos cardíacos de ratas. Os animais foram submetidos a um programa de treinamento em esteira, 2 horas por dia, 5 dias por semana, durante 4 semanas. A contratilidade dos miócitos dos animais treinados foi 20% maior do que nos animais sedentários. O tempo para o pico de Ca^{2+} e o tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular foram respectivamente 35% e 17% menores nos animais treinados em comparação aos sedentários. A contratilidade dos miócitos mostrou-se aumentada nos animais treinados, em frequências acima de 2 Hz. Além disso, mostrou-se nos miócitos dos animais treinados, aumentos de 21% no conteúdo da SERCA 2 e de 46% da fosfolambam (proteína que regula a atividade da SERCA 2), que foram considerados os mecanismos responsáveis pelo aumento da contratilidade dos miócitos nos animais treinados.

Por outro lado, Delgado et al. (1999) submeteram ratos a diferentes tipos de treinamento com corrida em esteira (contínuo moderado, contínuo intenso e intervalado intenso) durante 12 semanas. Nenhum dos programas foi capaz de modificar a densidade dos canais de Ca^{2+} e a atividade da SERCA 2 no miocárdio dos animais treinados. Os autores consideraram que a ausência de alterações nos sistemas regulatórios do fluxo de Ca^{2+} *in vitro* estaria relacionada à não detecção de outros mecanismos regulatórios da função cardíaca *in vivo*.

No trabalho de Kemi et al. (2004), ratas adultas foram submetidas a um treinamento intervalado em esteira com duração de 1 hora, 5 dias por semana, com inclinação de 25°, durante 13 semanas. Após o isolamento dos miócitos cardíacos ventriculares, os mesmos foram estimulados eletricamente em frequências de 2-10 Hz. Em frequências de 7-10 Hz, o treinamento aumentou a contratilidade e o fluxo de Ca^{2+} nos miócitos, o que está associado a uma maior sensibilidade ao Ca^{2+} adquirida pelos animais treinados. Mostrou-se que tanto o

tempo para contração e tempo para relaxamento, quanto o tempo para o pico de Ca^{2+} e tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular, foram menores nos animais treinados em comparação aos sedentários. Em um outro estudo, Kemi et al. (2005) submeteram ratas adultas (3 meses de idade) ao treinamento intervalado em esteira com diferentes intensidades. O treinamento intenso (INT) foi realizado a 85-90% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ e o moderado (MOD) a 65-70% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, 1 hora por dia, 5 dias por semana, durante 10 semanas. Ambos os programas de treinamento aumentaram a contratilidade dos miócitos cardíacos quando estimulados eletricamente em frequências de 7-10 Hz. A contratilidade aumentou 45% nos animais do grupo INT e 23% nos animais do grupo MOD, o tempo de contração diminuiu 43% e 39% e o tempo de relaxamento também diminuiu 20% e 10% nos animais do grupo INT e MOD, respectivamente, quando comparados ao grupo sedentário. Os maiores benefícios à capacidade contrátil dos miócitos cardíacos dos animais foram alcançados em intensidades de treinamento mais elevadas.

Em outra investigação dos mesmos autores, Kemi et al. (2007) submeteram ratas (2 meses de idade) a um treinamento intervalado em esteira com uma inclinação de 25°, durante 6 semanas, 5 dias por semana com duração de 1 hora e meia. O treinamento provocou redução do tempo para o relaxamento e do tempo para diminuição do Ca^{2+} intracelular nos miócitos cardíacos dos animais treinados quando estimulados a 2 e 5 Hz. Houve um aumento da amplitude do fluxo de Ca^{2+} em menores concentrações de Ca^{2+} nos miócitos dos animais treinados, o que indica que houve um aumento de 20% na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} . Esse aumento da sensibilidade dos miofilamentos foi relacionado às alterações das isoformas das troponinas (componentes protéicos que fazem parte da musculatura estriada cardíaca) T e I, além do aumento dos níveis de expressão da miosina de cadeia leve I (elemento protéico componente da miosina). Mostrou-se também que os níveis de SERCA 2 aumentaram 25%, além do aumento da atividade da proteína Ca^{2+} - calmodulina quinase II (responsável pela fosforilação do aminoácido treonina e ativação da atividade da fosfolambam) nos miócitos dos animais treinados. Os níveis da fosfolambam mantiveram-se inalterados em ambos os grupos treinado e sedentário.

Por outro lado, alguns estudos não revelaram nenhum efeito do treinamento sobre a contratilidade, ou até mesmo uma diminuição da capacidade contrátil dos miócitos cardíacos de ratos. No estudo de Laughlin et al. (1992), ratas foram submetidas a um treinamento progressivo em esteira por 16 semanas (32 m/min, 8% inclinação, 1 hora e meia por dia). Os miócitos cardíacos foram estimulados na frequência de 0,2 Hz, e os resultados mostraram que o fluxo de Ca^{2+} foi similar entre o grupo exercitado e o grupo sedentário. O pico de contração, o tempo para o pico de contração, a velocidade da contração, além do tempo para metade do

relaxamento também foram similares entre os dois grupos. O treinamento não alterou as respostas contráteis dos miócitos cardíacos dos animais exercitados.

No trabalho de Zhang et al. (2002), ratos foram submetidos ao treinamento progressivo com corrida intensa em esteira (INT), com sessões intervaladas de duração de 1 minuto e velocidade alcançando até 97 m/min. Os miócitos cardíacos ventriculares foram estimulados eletricamente a 1 Hz, e os resultados mostraram que o INT provocou diminuição da amplitude de contração, da velocidade de contração e da velocidade de relaxamento dos miócitos dos animais treinados. Esses resultados foram relacionados com a diminuição da atividade e do número de canais NCX, o que aumentaria o tempo de permanência de Ca^{2+} intracelular. Por outro lado, mostrou-se que não houve alteração do conteúdo de SERCA 2 nos miócitos dos animais treinados.

As diferenças encontradas entre os estudos podem ser atribuídas aos diferentes protocolos de exercício utilizados; diferentes procedimentos de isolamento celular; variações nas concentrações iônicas, pH e temperatura; frequências de estimulação elétrica; e regiões do coração de origem dos miócitos cardíacos (Kemi et al., 2008).

Observa-se que os efeitos induzidos pelo exercício físico são marcantes quando os miócitos cardíacos são estimulados em frequências fisiológicas (5-10 Hz) (Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005; Kemi et al., 2007). Wisloff et al. (2001) mostraram que a contratilidade mostrou-se aumentada nos miócitos cardíacos dos animais treinados quando foram estimulados em frequências acima de 2 Hz. Por outro lado, Natali et al. (2001) não encontraram nenhuma diferença na contratilidade de miócitos cardíacos de animais treinados e sedentários estimulados em frequências de 1 a 9 Hz. Laughlin et al. (1992) também não encontraram efeitos do exercício físico sobre o aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos, quando estimulados a 0,2 Hz, assim como Zhang et al. (2002) também não mostraram nenhum benefício do exercício físico sobre a contratilidade de miócitos cardíacos de ratos estimulados a 1 Hz.

As adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos em resposta ao treinamento físico, não se restringem somente às maiores amplitudes e às maiores velocidades de contração alcançadas. Alguns trabalhos com miócitos submetidos à sobrecarga mecânica externa, presos com fibras de carbono, mostraram que tanto a força quanto a produção de força pelos cardiomiócitos aumentaram em animais submetidos ao treinamento com corrida voluntária (Natali et al., 2002) e ao treinamento em esteira (Diffee & Chung, 2003). Além disso, o treinamento aumenta a relação entre o comprimento-tensão ativa do sarcômero, sugerindo que o mecanismo de Frank-Starling também é modificado pelo exercício físico ao nível dos miócitos cardíacos (Natali et al., 2002).

Sendo assim, junto com a hipertrofia celular, o aumento da capacidade contrátil dos miócitos cardíacos formam as bases celulares para a melhora das funções sistólica e diastólica e da capacidade do miocárdio em realizar esforço (Kemi et al., 2008).

3.4.2.1- Mecanismos envolvidos na contratilidade intrínseca dos miócitos cardíacos em resposta ao exercício físico:

Os mecanismos responsáveis pela melhora da função contrátil do miocárdio em resposta ao exercício não estão bem esclarecidos. A melhora da contratilidade intrínseca dos miócitos cardíacos induzida pelo exercício é um mecanismo potencial para a explicação deste fenômeno.

Alterações na concentração intracelular de Ca^{2+} :

Algumas alterações moleculares que explicam mecanicamente as variações observadas no fluxo de Ca^{2+} dos miócitos cardíacos em resposta ao treinamento físico ainda não foram totalmente esclarecidas. O prolongamento do potencial de ação em miócitos de animais treinados foi observado (Natali et al., 2002). Assim, quando os canais de Ca^{2+} tipo L voltagem-dependentes são ativados durante a fase de platô do potencial de ação e os canais NCX operam em modo reverso durante a despolarização, um prolongamento do potencial de ação pode provocar uma maior entrada de Ca^{2+} através da membrana (Bers, 2002 a, b; Bers, 2008).

Além disso, o exercício físico regular pode promover um melhor acoplamento entre os canais de Ca^{2+} tipo L voltagem-dependentes com os canais RyR2. Este seria um possível mecanismo pelo qual o treinamento físico poderia induzir um aumento do fluxo de Ca^{2+} sistólico nos miócitos cardíacos (Mokelke et al., 1997; Kemi et al., 2005; Kemi et al., 2008). A uma diminuição mais rápida do fluxo de Ca^{2+} intracelular após o treinamento físico parece estar relacionada ao aumento da expressão da SERCA 2 e do número de canais NCX (Wisloff et al., 2001; Wisloff et al., 2002). O aumento da SERCA 2 e dos canais NCX acelera a volta do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, diminui a concentração de Ca^{2+} intracelular e consequentemente reduz o tempo de relaxamento celular. Além disso, pode provocar efeitos benéficos na contração celular em consequência do aumento da atividade e carregamento do retículo sarcoplasmático (Bers, 2008; Kemi et al., 2008).

Além disso, percebe-se também com o treinamento, uma redução da concentração de Ca^{2+} diastólico, e um aumento dos sítios de ligação ao Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e no sarcolema dos cardiomiócitos treinados. Adaptações induzidas pelo treinamento físico na atividade da ATPase do sarcolema e no ciclo de Ca^{2+} mitocondrial dos cardiomiócitos,

também podem contribuir com a diminuição da concentração de Ca^{2+} observada após o treinamento (Bers, 2008; Kemi et al., 2008).

Sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} :

O aumento da contratilidade celular observada após o treinamento físico também parece estar relacionado ao aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , e não somente às alterações das concentrações de Ca^{2+} durante a sístole e a diástole.

Alguns trabalhos realizados mostraram que houve aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} pelos miócitos cardíacos de ratos em resposta ao treinamento físico (Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005). No trabalho de Diffee et al. (2001), foi observado em ratas, um aumento na sensibilidade dos miócitos cardíacos ao Ca^{2+} durante a ativação da tensão submáxima em resposta ao treinamento físico em esteira, o que provocou aumento da contratilidade. Tais adaptações podem ter sido em consequência de alterações (fosforilação) provocadas pelo treinamento físico nas isoformas de proteínas miofibrilares (miosina de cadeia leve e pesada, troponinas I, C e T) dos miócitos cardíacos. Nesse sentido, Wisloff et al. (2001) mostraram que houve aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} e um aumento da contratilidade em miócitos cardíacos de ratos, após o treinamento com corrida em esteira por 13 semanas, quando estimulados em frequências fisiológicas (2-10 Hz). Os resultados desse estudo, também mostraram que a sensibilidade dos miócitos cardíacos ao Ca^{2+} parece estar relacionada ao pH, sendo que em condições ácidas ocorre uma diminuição da sensibilidade ao Ca^{2+} , e em condições básicas um aumento. Visto que os prótons podem competir com o Ca^{2+} pela ligação à troponina C, é possível que a regulação do pH também possa afetar a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} . Por outro lado, Natali et al. (2002) não observaram alterações na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} em miócitos cardíacos isolados de ratos que exercitaram voluntariamente por 6 semanas.

Nos trabalhos de Diffee & Nagle (2003 a, b), também foi mostrado que o treinamento físico em esteira durante 11 semanas, provocou aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , em miócitos cardíacos de ratas. Mostrou-se também que essa sensibilidade foi dependente do comprimento dos sarcômeros, sendo maior nos miócitos cardíacos com maior comprimento, além de estar diretamente relacionada com o aumento da expressão da miosina atrial de cadeia leve-1 (isoforma protéica miofibrilar que está envolvida com o aumento da sensibilidade dos miócitos cardíacos ao Ca^{2+} e ao aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos).

Embora os mecanismos ainda não sejam totalmente esclarecidos, existem algumas evidências de que o exercício crônico aumenta a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , em

miócitos cardíacos, através de alterações nas isoformas de algumas proteínas reguladoras (miosinas de cadeia leve e pesada) e a fosforilação de proteínas contráteis (troponinas e tropomiosinas).

Dependência do comprimento celular:

A sensibilidade dos miócitos cardíacos e dos sarcômeros ao Ca^{2+} é dependente do comprimento celular. Os sarcômeros quando estendidos produzem mais força, mostrando que a relação entre a lei de Frank-Starling e os volumes diastólicos e sistólicos também estão associados à sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} (Kemi et al., 2008).

Alguns estudos mostraram que o treinamento físico aumentou a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , sendo que esse aumento foi dependente do comprimento dos miócitos cardíacos, ou seja, existe um determinado valor de comprimento celular que possui um efeito maior sobre a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} (Diffee et al., 2001; Diffee & Nagle, 2003 a, b). Nos trabalhos de Diffee & Nagle (2003 a, b) mostrou-se que o treinamento físico em esteira rolante com ratas durante 11 semanas, afetou a sensibilidade ao Ca^{2+} dos miócitos cardíacos dos animais treinados, sendo que alterações no comprimento dos sarcômeros (de 1,9 para 2,3 μm) dos animais treinados, provocaram aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} e uma maior produção de tensão para um determinado valor de comprimento, o que não foi observado nos animais do grupo sedentário.

As evidências apresentadas sugerem que o treinamento físico pode alterar a relação tensão-comprimento dos miócitos cardíacos. Em relação ao aumento do volume diastólico final em resposta ao treinamento físico, tem sido sugerido que o mecanismo responsável é o aumento da complacência do miocárdio. Esse aumento poderia ocorrer em função de alterações das propriedades da tensão passiva (rigidez) dos miócitos (Atchley et al., 2007).

No trabalho de Palmer et al. (1998) ratas foram submetidas ao treinamento com corrida em esteira durante 20 semanas. Quando os miócitos cardíacos foram estimulados a 0,5 Hz em diferentes concentrações de Ca^{2+} , os miócitos dos animais exercitados apresentaram uma redução da amplitude de contração sem nenhuma alteração com relação ao tempo de contração e ao tempo de relaxamento, quando comparados aos miócitos dos animais controle. Tal fato foi relacionado à diminuição da tensão passiva e às alterações das propriedades elásticas dos miócitos dos animais treinados, visto que não foram observadas diferenças no fluxo de Ca^{2+} entre as células dos animais treinados e sedentários.

Outros possíveis mecanismos para explicar os efeitos do exercício físico sobre a redução da rigidez do miocárdio, seriam alterações relacionadas à diminuição do conteúdo de

colágeno do tecido cardíaco provocadas pelo treinamento físico (McMullen & Jennings, 2007).

3.5- Efeitos do exercício físico e hipertensão sobre as propriedades morfológicas e mecânicas de miócitos cardíacos:

Os potenciais benefícios do exercício físico sobre o músculo cardíaco afetado pela hipertensão estão relacionados com a restauração dos prejuízos em determinadas funções metabólicas e regressão da remodelagem estrutural provocadas pelo processo hipertensivo. Além disso, o exercício físico pode melhorar a função cardíaca através de adaptações positivas sobre as propriedades morfológicas e sobre a função contrátil dos miócitos cardíacos (Ventura-Clapier et al., 2007, Kemi et al., 2008).

3.5.1- Adaptações morfológicas dos miócitos cardíacos submetidos ao processo hipertensivo e ao exercício:

Com o processo hipertensivo, uma sobrecarga crônica de pressão é gerada sobre as artérias, o que provoca um aumento do estresse sobre a parede ventricular esquerda e consequentemente hipertrofia concêntrica, caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular, redução da câmara cardíaca e do volume diastólico final (Pawlush et al., 1993; McMullen & Jennings, 2007). O exercício aeróbico parece produzir um aumento do comprimento dos miócitos cardíacos, sem grandes alterações na largura, o que sugere a presença de hipertrofia cardíaca de natureza excêntrica. Esta alteração poderia ter um impacto no aumento da dimensão interna da câmara ventricular e do volume diastólico final, atenuando assim, o estresse sobre a parede ventricular imposto pela hipertensão, e contribuindo para a manutenção da função cardíaca normal (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007).

Com relação à hipertrofia cardíaca, diversos autores (MacDonnell et al., 2005; Reger et al., 2006) mostraram que ratas SHR exercitadas em esteira (20-25 m/min, 1 hora/dia, 5 dias/semana) por 3-4 meses não apresentaram diferenças na hipertrofia cardíaca em comparação às ratas sedentárias. No trabalho de Chicco et al. (2008) também foi mostrado que o treinamento com corrida em esteira não provocou alterações no peso do coração de ratas hipertensas com insuficiência cardíaca, ou seja, o exercício físico não foi capaz de atenuar a hipertrofia patológica provocada pela hipertensão. No estudo de Bertagnolli et al. (2008) mostrou-se que ratos SHR exercitados em esteira (1 hora/dia, 5 dias/semana, 10 semanas) apresentaram redução da hipertrofia cardíaca que foi associada com a atenuação da

ativação simpática no coração, diminuição do estresse oxidativo e ao aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico.

Por outro lado, Lajoie et al. (2004) verificaram que ratos SHR exercitados em esteira rolante por 8 semanas, apresentaram hipertrofia cardíaca, quando comparados aos animais SHR sedentários. Da mesma forma, Garciarena et al. (2009) mostraram que o treinamento em natação (90 min/dia, 5 dias/semana, 60 dias) provocou hipertrofia cardíaca em ratos SHR. Schultz et al. (2007) observaram que ratas hipertensas com insuficiência cardíaca e livre acesso para rodas de corrida voluntária, apresentaram a relação peso coração/peso corporal maior que as ratas hipertensas sedentárias, o que indicou hipertrofia cardíaca. No trabalho de Boissiere et al. (2008), ratos com hipertensão severa induzida (clipe na artéria renal) e submetidos a um programa de corrida em esteira também apresentaram hipertrofia cardíaca em comparação aos animais hipertensos sedentários.

Entretanto, deve-se ressaltar que a utilização de diferentes modelos e estágios de hipertensão, e diferentes modelos de exercício podem contribuir para as diferenças entre os resultados dos estudos.

Existem poucas investigações com relação aos efeitos do treinamento físico sobre as dimensões dos miócitos cardíacos de ratos hipertensos. Em ratos SHR, Garciarena et al. (2009) mostraram que o treinamento em natação provocou aumento de 40% na largura dos miócitos cardíacos dos animais treinados em comparação aos sedentários. No trabalho de Palmer et al. (2001), os autores objetivaram verificar as alterações morfológicas nos miócitos cardíacos de ratos (2 a 3 meses de idade) com hipertensão renal induzida (estenose da artéria renal) e submetidos ao treinamento físico. Os animais foram submetidos a um programa progressivo de treinamento com corrida em esteira (20 m/min, 10-60 minutos, 5 dias por semana, durante 24 semanas). Não houve diferença no comprimento e na largura celular entre os miócitos cardíacos dos animais hipertensos treinados e sedentários ao final do experimento. Em outro trabalho similar, Palmer et al. (2003) mostraram que ratos (2 a 3 meses de idade) com hipertensão renal induzida (estenose da artéria renal) foram submetidos a um programa progressivo de treinamento em esteira (20-26 m/min, 10-60 minutos, 5 dias por semana, durante 16 semanas) e também não encontraram diferenças entre a largura e o comprimento dos miócitos cardíacos dos animais sedentários e treinados.

No estudo realizado por Schultz et al. (2007), objetivou-se verificar os efeitos do exercício de longa duração sobre a função cardíaca e sobre a remodelagem dos miócitos cardíacos de ratas hipertensas (6 meses de idade) com insuficiência cardíaca e submetidas ao treinamento com rodas individuais de corrida voluntária durante 16 semanas. O treinamento provocou um aumento significativo de 27% no volume celular e de 15% na largura dos

miócitos dos animais treinados, além de um aumento não significativo de 10% no comprimento. Embora o treinamento tenha provocado um padrão fisiológico de crescimento dos miócitos, mostrou-se também que houve dilatação excessiva da câmara ventricular esquerda e um aumento do conteúdo de colágeno no músculo cardíaco, o que acelerou os sintomas da insuficiência cardíaca. Os resultados indicaram que a longa duração (16 semanas) e a alta intensidade do treinamento observada (velocidade média diária de corrida de 20 m/min e duração média diária de 6 horas), aceleraram a progressão do processo hipertensivo e da insuficiência cardíaca. O exercício ao invés de ser um estímulo fisiológico, comportou-se como um estímulo patológico para os animais hipertensos.

No trabalho de Emter et al. (2005), os efeitos de um programa de treinamento de baixa intensidade com corrida em esteira (14 m/min, 45 minutos, 3 dias por semana, durante 6 meses) sobre os miócitos cardíacos de ratos hipertensos com insuficiência cardíaca foram investigados. Os animais sedentários apresentaram um aumento da razão comprimento/largura dos miócitos, provocado pelo aumento da dilatação da câmara ventricular esquerda em conjunto com a diminuição da espessura, o que levou a um aumento patológico do estresse sobre a parede ventricular. O programa de treinamento provocou um aumento do comprimento e não alterou a razão comprimento/largura dos miócitos dos animais exercitados.

Entretanto, até o momento não foram realizados estudos que investigassem os efeitos do treinamento físico sobre o comprimento, a largura e o volume de miócitos cardíacos de ratos SHR.

3.5.2- Adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos submetidos ao processo hipertensivo e ao treinamento físico:

A instalação do processo hipertensivo é caracterizada por disfunções progressivas nas funções do miocárdio. Inicialmente o coração se adapta para suportar e normalizar o estresse provocado pela hipertensão e permitir o seu funcionamento normal. Apesar desse mecanismo compensatório, com o passar do tempo, a função do coração patologicamente hipertrofiado torna-se desequilibrada, observa-se dilatação ventricular esquerda, disfunções mecânicas durante a sístole e a diástole, e por fim, insuficiência cardíaca (McMullen & Jennings, 2007). O exercício físico crônico pode provocar adaptações mecânicas positivas no sistema cardiovascular que resultam na melhora da função contrátil cardíaca intrínseca e aumento do volume de ejeção, atenuando dessa forma o estresse provocado pela hipertensão sobre o coração (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007).

Os possíveis efeitos benéficos do exercício físico no sentido de reverter algumas deficiências na contratilidade cardíaca advindas da hipertrofia patológica, têm sido pouco estudados. Em estudos com corações isolados, Schaible et al. (1986) mostraram que um programa de treinamento com natação durante 10 semanas reverteu os prejuízos na função cardíaca (fração de ejeção) provocados pela hipertensão renal em ratos. Por outro lado, Schaible et al. (1987) revelaram que o treinamento com corrida em esteira não melhorou a função cardíaca em ratos com hipertensão renal. No trabalho de Reger et al. (2006), mostrou-se que o treinamento físico com corrida em esteira (25 m/min, 1 hora/dia, 5 dias/semana, 16 semanas) também não provocou benefício adicional na contratilidade cardíaca de ratas SHR com 4 meses de idade. A duração e a intensidade do treinamento foram consideradas insuficientes para provocar maiores adaptações ao coração, visto que os animais se encontravam em uma fase de hipertrofia cardíaca equilibrada. Garciarena et al. (2009), todavia, mostraram que o treinamento em natação melhorou a contratilidade cardíaca de ratos SHR exercitados.

Em um dos poucos estudos com miócitos cardíacos isolados, ratos com 3 meses de idade e hipertensão renal induzida (estenose da artéria renal) foram submetidos a um programa de treinamento progressivo com corrida em esteira (duração de 1 hora, 5 dias/semana, durante 16 semanas). Ao final do treinamento, os miócitos cardíacos foram isolados e estimulados em frequências de 0,2 e 1 Hz. Para as duas frequências de estimulação, não foram encontradas diferenças na amplitude de contração, tempo para o pico de contração e velocidades de contração e relaxamento, quando comparados miócitos cardíacos de animais exercitados e sedentários. Acredita-se que a hipertensão renal induzida, possa ter modificado as adaptações positivas provocadas pelo exercício físico sobre as propriedades contráteis dos miócitos cardíacos dos animais, relacionadas à homeostase do fluxo de Ca^{2+} e à expressão das proteínas regulatórias SERCA 2 e canais NCX (Palmer et al., 2003).

No estudo de Collins et al. (2005), objetivou-se verificar se o exercício físico poderia alterar a expressão de proteínas regulatórias (fosfolambam e NCX) do fluxo de Ca^{2+} no miocárdio de ratos SHR (12-16 semanas de idade). Os animais foram submetidos a um programa com corrida voluntária por 6 semanas. Os miócitos cardíacos dos animais SHR sedentários apresentaram um aumento de 47% na expressão dos canais NCX e uma diminuição de 34% na expressão da fosfolambam em comparação aos animais controle normotensos. Os miócitos dos animais SHR treinados apresentaram uma diminuição da expressão dos canais NCX e a normalização da expressão da fosfolambam em comparação aos animais SHR sedentários. Tais alterações provocadas pelo exercício estão vinculadas à

redução da atividade simpática no coração, que está relacionada à normalização do fluxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos e à prevenção do aparecimento de arritmias. No trabalho de Garciarena et al. (2009), mostrou-se que o treinamento em natação (90 min/dia, 5 dias/semana, 60 dias) aumentou a expressão da SERCA 2 e não alterou a expressão dos canais NCX nos miócitos cardíacos de ratos SHR exercitados.

No trabalho realizado por Emter et al. (2005), mostrou-se que um programa de treinamento de baixa intensidade com corrida em esteira (17,5 m/min, 45 minutos por sessão, 3 sessões por semana, durante 6 meses) foi capaz de promover aumentos na expressão da fosfolambam e dos canais NCX nos miócitos cardíacos de ratos hipertensos com insuficiência cardíaca treinados em comparação aos sedentários. Por outro lado, Schultz et al. (2007) mostraram que a longa duração (16 semanas) e a alta intensidade do treinamento observada (velocidade média diária de corrida de 20 m/min e duração média diária de 6 horas), aceleraram a progressão do processo hipertensivo e da insuficiência cardíaca nos animais hipertensos com insuficiência cardíaca treinados. Observou-se uma redução de 13% na fração de ejeção e de 22% na amplitude de contração dos miócitos cardíacos dos animais treinados em comparação aos sedentários.

Em outro estudo, MacDonnell et al. (2005) submeteram ratas SHR com 4 meses de idade a um programa de treinamento com corrida em esteira (20-25 m/min, 0° de inclinação, 1 hora por sessão, 5 sessões por semana, durante 12 semanas) e mostraram que o treinamento aumentou a resposta adrenérgica, a fosforilação da fosfolambam e dos canais de rianodina RyR2 nos miócitos cardíacos dos animais. Da mesma forma Kolwicz et al. (2007) mostraram que ratas SHR com 4 meses de idade foram submetidas a um programa de treinamento com corrida em esteira (22 m/min, 0° de inclinação, 1 hora por sessão, 5 sessões por semana, durante 12 semanas) e apresentaram aumento da resposta adrenérgica no miocárdio, que foi relacionada com a elevação da fosforilação de proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos, como os canais de rianodina RyR2 e a fosfolambam.

Todavia, pouco se sabe sobre os efeitos do treinamento físico aeróbico e do destreinamento sobre a amplitude e a velocidade do ciclo contração-relaxamento de miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR.

3.5.2.1- Mecanismos envolvidos na contratilidade intrínseca dos miócitos cardíacos de animais hipertensos submetidos ao treinamento físico:

Alguns mecanismos envolvidos na contratilidade de miócitos cardíacos de animais hipertensos submetidos ao treinamento físico têm sido estudados. Dentre esses podemos

considerar: a concentração intracelular de Ca^{2+} , a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} e a dependência do comprimento celular.

Concentração intracelular de Ca^{2+} :

Com o treinamento físico percebe-se um aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos de animais hipertensos através da normalização da homeostase do fluxo de Ca^{2+} . Tal processo é considerado o principal mecanismo responsável pela restauração da contratilidade normal dos miócitos cardíacos afetada pela hipertensão (Kemi et al., 2008).

Um dos mecanismos que explicam a melhora do fluxo de Ca^{2+} com o treinamento físico na hipertensão está relacionado ao aumento da expressão da SERCA 2 e dos canais NCX nos miócitos cardíacos, e consequentemente ao aumento da atividade e restauração do fluxo normal de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático. Com o treinamento físico, a expressão da SERCA 2 e dos canais NCX nos miócitos cardíacos de corações hipertensos podem atingir os níveis observados em corações saudáveis (Kemi et al., 2008).

Porém, no trabalho de Chicco et al. (2008) mostrou-se que ratas hipertensas com insuficiência cardíaca, submetidas a um programa de treinamento de longa duração com corrida em esteira (14,5 m/min, 10% inclinação, 3 dias/semana, 45 min/sessão), não apresentaram diferenças quanto aos níveis protéicos de SERCA 2, fosfolamban e NCX nos miócitos cardíacos quando comparadas ao grupo controle.

No trabalho de Palmer et al. (2001), os autores analisaram os efeitos do treinamento de corrida sobre o fluxo de Ca^{2+} em miócitos cardíacos de ratos com hipertensão renal induzida (estenose da artéria renal). Os animais foram submetidos a um protocolo de treinamento progressivo com corrida em esteira durante 24 semanas. Os miócitos foram estimulados eletricamente a 0,2 e 1,0 Hz, e os resultados mostraram que houve um aumento da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e da sua concentração intracelular nos miócitos dos animais hipertensos treinados em comparação aos sedentários, apesar de uma redução da taxa de declínio da sua concentração intracelular. Esse resultados indicam que o treinamento reduziu a expressão da SERCA 2 e aumentou a expressão dos canais NCX nos miócitos dos animais.

De forma geral, os resultados dos estudos mostram que o exercício físico melhora a função contrátil dos miócitos cardíacos, embora diferenças quanto aos programas de treinamento, modelos animais e técnicas de análise possam apresentar resultados divergentes (Kemi et al., 2008).

Sensibilidade dos miofilamentos ao Ca²⁺:

Apenas as variações na concentração intracelular de Ca²⁺ não explicam totalmente a melhora observada na contratilidade dos miócitos cardíacos observada após o treinamento físico. As definições de como esses mecanismos ocorrem em miócitos submetidos ao estresse hipertensivo são pouco conhecidas, especialmente devido ao fato da inexistência de muitas informações sobre como a sensibilidade dos miócitos cardíacos ao Ca²⁺ se comporta nesse processo (Kemi et al., 2008). No trabalho de Palmer et al. (2003), os autores mostraram que a sensibilidade dos miócitos cardíacos ao Ca²⁺, tanto para a relação amplitude de contração/amplitude do fluxo de Ca²⁺, bem como para relação velocidade de relaxamento/tempo de diminuição do Ca²⁺ intracelular, não diferiram entre ratos com hipertensão renal induzida (clipe na artéria renal) submetidos ao treinamento com corrida em esteira quando comparados aos animais hipertensos sedentários.

3.6- Efeitos do destreinamento sobre o sistema cardiovascular:

O treinamento físico regular provoca várias adaptações fisiológicas ao organismo que melhoram a *performance* atlética, entretanto, a interrupção ou a redução significante do treinamento conduz a uma reversão parcial ou até mesmo completa dessas adaptações. A perda parcial ou total das adaptações anatômicas, fisiológicas e da *performance* induzidas pelo treinamento físico, como consequência da redução significante das atividades ou da inatividade, é conhecida como destreinamento (Mujika & Padilla, 2001).

O destreinamento físico leva a perda das adaptações do sistema cardiovascular (centrais) e metabólicas do músculo esquelético (periféricas) adquiridas com o treinamento físico aeróbico, resultando em diminuição da capacidade aeróbica. A redução do débito cardíaco máximo é o principal mecanismo responsável pela redução do VO_{2máx}, visto que a diferença artério-venosa máxima de oxigênio permanece inalterada (Evangelista & Brum, 1999; Mujika & Padilla, 2001).

Os efeitos do destreinamento sobre as adaptações centrais adquiridas com o treinamento físico estão diretamente relacionados ao débito cardíaco, o qual sofre modificações em função da readaptação da frequência cardíaca e do volume sistólico. O destreinamento provoca diminuição do débito cardíaco durante o exercício físico máximo, em função da redução do volume sistólico, uma vez que o mesmo não é compensado pela elevação da frequência cardíaca máxima (Mujika & Padilla, 2001).

Existem poucos estudos sobre os efeitos do destreinamento, entretanto alguns trabalhos têm relatado os efeitos do destreinamento sobre determinados parâmetros do sistema cardiovascular em humanos e animais. Em estudos com humanos, Convertino (1997)

mostrou que após 21 dias de destreinamento o débito cardíaco máximo sofreu uma redução de 26%, passando de 20 l.min⁻¹ para 14,8 l.min⁻¹. Foi mostrado que a frequência cardíaca, tanto no exercício submáximo como no máximo, aumentou após duas a quatro semanas de destreinamento físico (Coyle et al., 1986). Em um outro trabalho, Madsen et al. (1993) mostraram que quatro semanas de destreinamento físico foram suficientes para elevar a frequência cardíaca durante a realização de uma sessão de exercício físico até a exaustão.

No estudo de Giada et al. (1998), mostrou-se que ciclistas treinados apresentaram redução da espessura da parede ventricular esquerda e do volume diastólico final, sem nenhuma alteração na função cardíaca após um período de destreinamento de 2 meses. Da mesma forma, Pelliccia et al. (2002) avaliaram atletas adultos durante a fase de treinamento regular e relataram que todos apresentaram hipertrofia ventricular significante (dilatação da câmara ventricular esquerda ≥ 60 mm e espessura ventricular ≥ 13 mm). Após um período médio de descondicionamento de 5 anos, observou-se redução significante da hipertrofia ventricular esquerda observada nesses indivíduos. Houve diminuição de 7% da dilatação da câmara ventricular esquerda e redução de 15% da espessura ventricular.

Em um estudo com crianças pré-púberes, Obert et al. (2001) investigaram os efeitos de um programa de treinamento com corrida (3 vezes por semana, 1 hora por sessão, acima de 80% da frequência cardíaca máxima, durante 13 semanas) seguido por um período de destreinamento, sobre a morfologia e a função cardíaca. Foram realizadas análises ecocardiográficas durante o repouso, antes e após o período de treinamento, assim como, após 2 meses de destreinamento. O programa de treinamento provocou um aumento médio de 4,6% na dimensão interna do ventrículo esquerdo das crianças, enquanto observou-se uma diminuição média de 10,7% na espessura da parede da câmara esquerda. Após o período de destreinamento todas as alterações observadas na morfologia cardíaca retornaram aos valores pré-treinamento. Todos os parâmetros referentes à função sistólica não foram modificados tanto após o período de treinamento quanto após o destreinamento.

Com relação ao destreinamento, em condições patológicas, Volaklis et al. (2006) submeteram indivíduos com problemas coronarianos aos treinamentos muscular e aeróbico com duração de 8 meses, seguidos por um período de 3 meses de destreinamento. Os programas de treinamento melhoraram a capacidade cardiorrespiratória em 15,4% e a resistência muscular em 30,5%, entretanto, após 3 meses de destreinamento, houve redução de 10% da capacidade cardiorrespiratória e de 13,8% da resistência muscular. Em outro trabalho, Vona et al. (2004) mostraram que o exercício aeróbico de intensidade moderada, aumentou a vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos que já haviam apresentado infarto do miocárdio anteriormente. Essa elevação foi associada com um aumento da

tolerância ao exercício, entretanto, após um mês de destreinamento essas adaptações regrediram completamente.

Em modelo animal, Craig et al. (1991) avaliaram os efeitos de 10 semanas de treinamento em natação (6 horas por dia, 5 dias por semana, durante 10 semanas) seguidas por 3 semanas de destreinamento, sobre o músculo cardíaco de ratos. O treinamento em natação induziu hipertrofia cardíaca, observada pelo aumento de 20,8% no conteúdo de proteína do tecido cardíaco, entretanto, o período de destreinamento foi capaz de reverter totalmente a hipertrofia observada. Na investigação de Evangelista et al. (1999), mostrou-se que o principal mecanismo responsável pela readaptação da frequência cardíaca de repouso (FCR) após um período de inatividade, em ratos, foi o aumento da frequência cardíaca intrínseca. No estudo de Evangelista et al. (2005), ratos foram submetidos a um programa de treinamento com corrida em esteira (5 dias por semana, 60 minutos cada sessão, 50% do $VO_{2\text{máx}}$, durante 10 semanas). Uma parte dos animais treinados foi submetida a avaliações da FCR e outra parte foi mantida sem atividade (destreinamento) por 1 (D1) e 2 (D2) semanas. O programa de treinamento aumentou o $VO_{2\text{máx}}$ dos animais treinados em 15%, quando comparados aos valores pré-exercício, e em 23,5%, quando comparados aos animais sedentários. O $VO_{2\text{máx}}$ diminuiu aproximadamente 22% em ambos os grupos destreinados, quando comparados ao dos animais do grupo treinado. A FCR dos animais treinados e dos animais do grupo D1 foram significativamente menores quando comparadas à FCR dos animais sedentários. Em contraste, os valores da FCR dos animais do grupo D2 foram similares aos valores dos animais sedentários. Concluiu-se que duas semanas de destreinamento reverteram os efeitos do treinamento sobre os valores da FCR para níveis próximos aos do período pré-exercício.

Em ratos diabéticos, Mostarda et al. (2009) avaliaram os efeitos de 3 semanas de destreinamento após um programa de 10 semanas de treinamento sobre alguns parâmetros cardíacos. Adaptações positivas na frequência cardíaca intrínseca e no tônus vagal foram obtidas com o programa de treinamento nos ratos diabéticos e permaneceram após o período de destreinamento.

Somando-se às modificações cardiovasculares resultantes do destreinamento físico, as alterações no próprio miocárdio, as modificações do padrão bioquímico cardíaco, as alterações na atividade das ATPases, as modificações das propriedades contráteis dos miócitos cardíacos e no volume sanguíneo também podem contribuir para a redução do trabalho do coração (Evangelista & Brum, 1999; Mujika & Padilla, 2001; Kemi et al., 2008). O exercício físico provoca adaptações morfológicas e contráteis que melhoram a função dos miócitos cardíacos. Entretanto, ainda pouco se sabe sobre os efeitos do destreinamento na

morfologia e na função contrátil dos miócitos cardíacos (Kemi, et al., 2008), especialmente em animais hipertensos.

Em um único trabalho realizado sobre os efeitos do treinamento/destreinamento sobre os miócitos cardíacos de ratas normotensas, Kemi et al. (2004) dividiram ratas em grupos, a saber: treinadas por 10 semanas, destreinadas por 2 semanas, destreinadas por 4 semanas, e seus respectivos grupos controle. Os animais treinados realizaram um programa de corrida intervalada 1 hora/dia, 5 dias/semana, a 85-90% do $VO_{2\text{máx}}$ em uma esteira com inclinação de 25°. Eles demonstraram que após 10 semanas de treinamento, o $VO_{2\text{máx}}$ dos animais treinados estabilizou-se 37% acima do valor inicial e 26% acima dos valores encontrados nos sedentários. Durante o destreinamento, o ganho no $VO_{2\text{máx}}$ proveniente do exercício diminuiu 50% em duas semanas e estabilizou-se num valor 5% maior que o dos sedentários após quatro semanas. O treinamento aumentou o comprimento e a largura dos cardiomiócitos, provocou hipertrofia em comparação aos animais sedentários, assim como aumentou a contratilidade e o fluxo de cálcio no coração, diminuiu o tempo de contração e o tempo de relaxamento dos miócitos cardíacos. Durante o destreinamento, as respostas variaram; a largura celular regrediu completamente dentro de duas semanas, enquanto o comprimento e o volume permaneceram aumentados 7% e 15% após 2 semanas e 5% e 9% após 4 semanas, respectivamente. O peso cardíaco também retornou a valores similares aos dos animais sedentários após 4 semanas de destreinamento. O fluxo de cálcio e a contratilidade intrínseca foram analisados em frequências de estimulação de 7 a 10 Hz. Após duas semanas de destreinamento, o aumento de 30% na fração de encurtamento dos cardiomiócitos em resposta ao treinamento regrediu quase completamente, observou-se também um aumento do tempo para o relaxamento. O aumento da contratilidade celular em resposta ao treinamento foi associado a uma maior sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} . As taxas de contração e de relaxamento foram aumentadas, com aumentos paralelos no fluxo de Ca^{2+} . Essas adaptações permaneceram até duas semanas, mas desapareceram após quatro de destreinamento.

Portanto, é necessário que sejam realizadas novas investigações sobre os efeitos do treinamento/destreinamento sobre as propriedades mecânicas e morfológicas de miócitos cardíacos, especialmente em ratos hipertensos.

4- MATERIAL E MÉTODOS:

4.1- Animais de experimentação e tratamentos:

Foram utilizados 27 ratos (*Rattus norvegicus*) espontaneamente hipertensos (SHR - *spontaneously hypertensive rats*), com 16 semanas de idade e peso inicial médio de 328,8 ± 6,58 g (média ± EPM) e pressão arterial sistólica média de 174,1 ± 3,75 mmHg (média ± EPM). Os animais foram obtidos no Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa - MG. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O projeto recebeu aprovação da Comissão de Ética do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (processo nº 42/2008).

Os animais foram alojados em gaiolas coletivas (3 ou 4 animais por gaiola), receberam água e ração comercial *ad libitum* sendo mantidos em ambiente com temperatura média de 22°C e regime de luminosidade de doze horas de escuridão e doze horas de claridade. Os animais foram pesados no primeiro dia de cada semana, utilizando-se uma balança eletrônica digital (Marte – Brasil, modelo AS5500C).

Os animais foram aleatoriamente separados em 4 grupos, a saber:

Grupo 1: ratos hipertensos sedentários que não foram submetidos ao treinamento com corrida em esteira por 8 semanas (G1, n = 7);

Grupo 2: ratos hipertensos que foram submetidos ao treinamento com corrida em esteira por 8 semanas (G2, n = 7);

Grupo 3: ratos hipertensos que foram submetidos ao treinamento com corrida em esteira por 8 semanas e logo após, permaneceram 4 semanas sedentários (G3, n = 7);

Grupo 4: ratos hipertensos sedentários que não foram submetidos ao treinamento com corrida em esteira por 12 semanas (G4, n = 6).

O acompanhamento da pressão arterial sistólica de todos os animais foi feito no início e no final do período experimental por meio de um sistema não invasivo, através de plethysmografia de cauda. Quarenta e oito horas após 8 semanas, a pressão arterial sistólica foi determinada nos animais do G1. Os animais do G2 tiveram a pressão arterial sistólica medida, quarenta e oito horas após a última sessão de treino. Os animais do G3 permaneceram em gaiolas coletivas após o período de treinamento, sem exercício por 4 semanas, quando então tiveram a pressão arterial sistólica determinada. A medida da pressão arterial sistólica do G4 foi realizada após 12 semanas.

4.2- Programa de treinamento físico e destreinamento:

Os animais do grupo G2 e G3 foram submetidos a um programa progressivo de corrida de baixa intensidade (16 m/min – 50-60% do $VO_{2\text{máx}}$), 5 vezes por semana, 60 minutos por sessão, durante 8 semanas (adaptado de Véras-Silva et al., 1997), usando-se uma esteira rolante (Insight Instrumentos – Ribeirão Preto, SP, Brasil). Os animais iniciaram o programa de exercício correndo à intensidade de 10 m/min, 0º de inclinação e 15 minutos no primeiro dia. Na primeira semana, a duração foi aumentada em 5 minutos por dia e a velocidade foi mantida em 10 m/min. Na segunda semana, a duração continuou sendo aumentada em 5 minutos por dia e a velocidade foi aumentada 1 m/min por dia, de maneira que a partir do primeiro dia da terceira semana até o final do experimento, os animais correram a uma velocidade de 16 m/min durante 60 minutos.

O programa de treinamento físico foi realizado no Biotério de Experimentação do Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa e foi concluído ao completar 8 semanas de treinamento. Quarenta e oito horas após 8 semanas, a eutanásia (CO_2) foi realizada com os animais do G1. Quarenta e oito horas após a última sessão de treino, a eutanásia foi realizada com os animais do G2. Os animais do G3 permaneceram em gaiolas coletivas após o período de treinamento, sem exercício por 4 semanas, quando então foram submetidos à eutanásia. A eutanásia do G4 foi realizada após 12 semanas.

4.3- Peso do coração e dos ventrículos:

O coração foi removido, lavado em solução contendo 750 μM de $CaCl_2$ para retirar o excesso de sangue e pesado em balança de precisão (Gehaka – Brasil, modelo AG 200), imediatamente antes da perfusão das soluções de isolamento. Após a perfusão, os ventrículos (direito e esquerdo) foram separados dos átrios e pesados. Os índices de hipertrofia cardíaca e ventricular foram calculados pelas razões dos pesos do coração e do ventrículo, respectivamente, pelo peso corporal.

4.4- Isolamento dos miócitos cardíacos:

A artéria aorta foi canulada e o coração foi perfundido com a solução de isolamento, contendo 750 μM de $CaCl_2$ (solução A, item 4.7), em um fluxo constante até que os vasos coronários estivessem limpos de sangue. Em seguida, trocou-se a perfusão para a solução livre de cálcio contendo 0,1 mM *ethylene glycol-bis (β-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA)* (solução B, item 4.7), durante 6 minutos, para destruição das bandas escalariformes entre os miócitos cardíacos. Em seguida, o coração foi perfundido com a solução contendo 1 mg.ml^{-1} de colagenase tipo 2 (Worthington, EUA) e 100 μM de $CaCl_2$

(solução C, item 4.7) durante 25 minutos, para a destruição das fibras colágenas extracelulares. Todas as soluções utilizadas no procedimento de isolamento foram oxigenadas (O_2 100% – White Martins, Brasil) e mantidas em temperatura de 35°C. Ao final da perfusão os ventrículos foram separados dos átrios e pesados. O ventrículo direito foi removido e o ventrículo esquerdo foi aberto na região do septo interventricular. Os músculos papilares e o tecido conjuntivo foram removidos manualmente da superfície do ventrículo esquerdo. O ventrículo esquerdo foi separado e fragmentos finos (< 1 mm) foram obtidos das regiões próximas ao epicárdio e endocárdio. As amostras foram colocadas em frascos contendo 5 ml da solução enzimática (colagenase) suplementada com 1% de albumina sérica bovina (solução D, item 4.7). Os frascos foram agitados moderadamente durante 5 minutos, em “banho-maria” à temperatura de 37°C, sendo o tecido cardíaco oxigenado (O_2 100% – White Martins, Brasil). A seguir, o conteúdo dos frascos foi filtrado e centrifugado (3000 rpm) por 30 segundos. O sobrenadante foi removido e os miócitos cardíacos foram suspensos na solução 750 μ M de $CaCl_2$. (solução A, item 4.7). Esse processo foi repetido. As miócitos cardíacos foram armazenados em placas de Petri em refrigerador (5°C) até serem utilizados.

4.5- Comprimento, largura e volume celular:

Os miócitos cardíacos foram acomodados em uma câmara experimental, banhados pela solução de perfusão tampão (item 4.8) à temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}C$) e visualizados em um monitor com um aumento de 400x, através de uma lente de imersão em óleo (S Fluor, 40x, Nikon, EUA). O comprimento e a largura dos miócitos foram medidos usando-se um sistema de captação de imagens. As imagens das células foram visualizadas em um monitor de um computador através de uma câmera (Myocam, Ionoptix, EUA) acoplada a um microscópio invertido (Nikon Eclipse – TS100, EUA), utilizando-se um programa de captação de imagens (M-Vision 5XX, Ionoptix, EUA). O comprimento foi definido através da medição da imagem gerada no monitor, desde a borda direita até a borda esquerda das células. A largura foi definida através da medição da imagem gerada no monitor, desde a borda superior até a borda inferior, no ponto médio dos miócitos cardíacos (Figura 1).

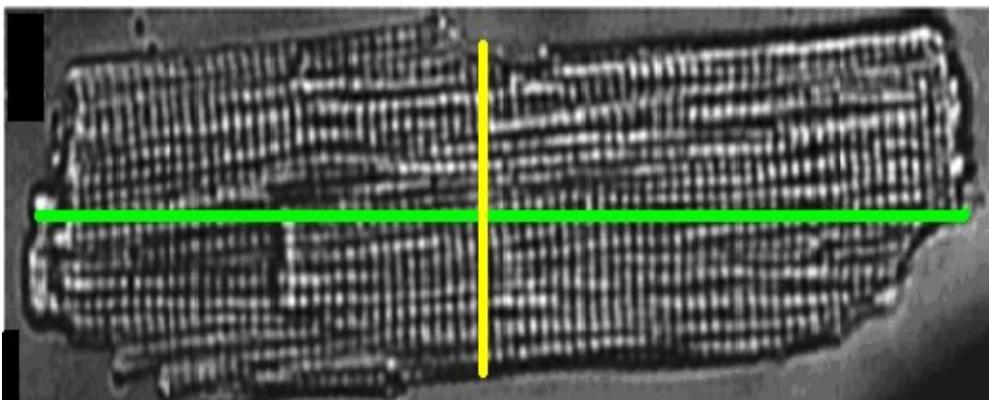


Figura 1. Representação dos pontos de medição da imagem dos miócitos cardíacos. As linhas indicam como foram obtidos o comprimento (verde) e a largura (amarelo).

Para a realização das medições do comprimento e da largura dos miócitos cardíacos, utilizou-se uma régua com precisão de 1 mm. Na calibração do sistema cada centímetro correspondia a 12 μm . Somente foram escolhidas para as medições, as células que estavam em boas condições, com as bordas (direita/esquerda e superior/inferior) e as estriações sarcoméricas bem definidas, relaxadas em repouso, sem apresentar contrações voluntárias.

O volume celular foi calculado usando-se a fórmula proposta por Satoh et al. (1996):

$$\text{Volume (pl)} = \text{comprimento (\mu m)} \times \text{largura (\mu m)} \times (7,59 \times 10^{-3} \text{ pl}/\mu\text{m}^2)$$

Onde:

* pl – picolitros

* μm – micrômetros

* $7,59 \times 10^{-3} \text{ pl}/\mu\text{m}^2$ – constante obtida pela medida direta do volume celular através de microscopia confocal, dada em picolitros por micrômetros ao quadrado, conforme Satoh et al. (1996).

4.6- Contração celular:

As contrações celulares foram medidas através da técnica de alteração do comprimento dos miócitos cardíacos usando-se o sistema de detecção de bordas (Ionoptix, EUA) montado num microscópio invertido (Nikon Eclipse – TS100, EUA). Os miócitos foram acomodados em uma câmara experimental giratória com a base de vidro e banhados pela solução de perfusão tampão (item 4.8) em temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$, Figura 2) e visualizados em um monitor, com aumento de 400x, através de uma lente de imersão em óleo (S Fluor, 40x, Nikon, EUA). Foram utilizadas para as análises das contrações somente os miócitos cardíacos que estavam em boas condições, com as bordas (direita e esquerda) e as estriações sarcoméricas bem definidas, relaxados em repouso, sem apresentar contrações voluntárias.

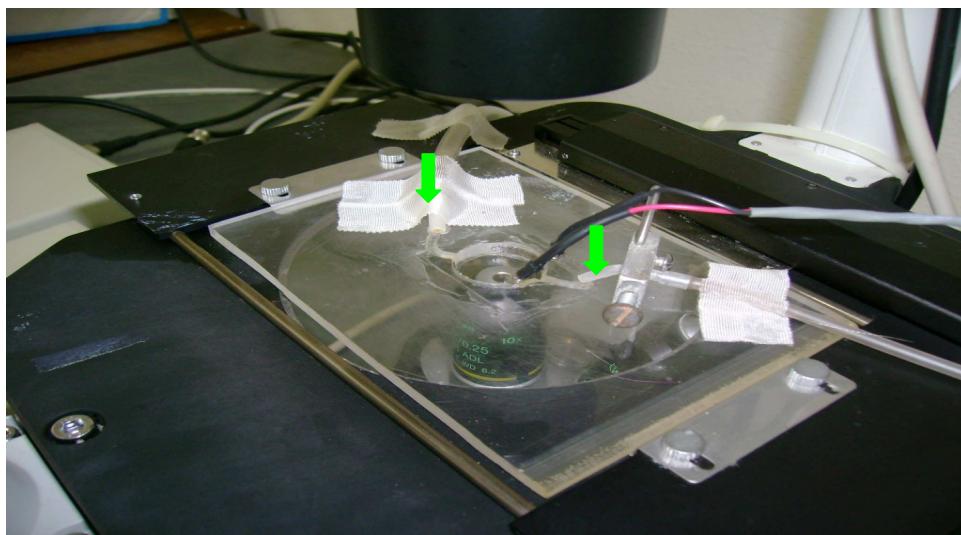


Figura 2. Câmara experimental acoplada ao microscópio. Observam-se o par de eletrodos conectados ao estimulador (fios preto e vermelho) e os canalículos (setas verdes) responsáveis pela passagem da solução de perfusão.

Os miócitos cardíacos foram estimulados externamente à frequência de 1 Hz (10 Volts, duração de 5 ms) utilizando-se um par de eletrodos de aço, acoplado nos dois lados internos da câmara, através de um estimulador elétrico (Myopacer, Field Stimulator, Ionoptix, EUA). Os miócitos foram visualizados em um monitor através de uma câmera (Myocam, Ionoptix, EUA) acoplada ao microscópio invertido, utilizando-se um programa de detecção de imagens (Ionwizard, Ionoptix, EUA) com uma frequência de 240 Hz (Figura 3).



Figura 3. Sistema utilizado para aquisição dos registros das contrações dos miócitos cardíacos. Observam-se o microscópio com câmera acoplada (seta preta), o estimulador elétrico (seta branca) e o microcomputador.

As bordas dos miócitos cardíacos foram identificadas com duas janelas (direita e esquerda) alinhadas ao longo do comprimento das células. A definição das bordas foi ajustada através do contraste (preto e branco) gerado pela qualidade da imagem projetada dos miócitos cardíacos (figura 4).

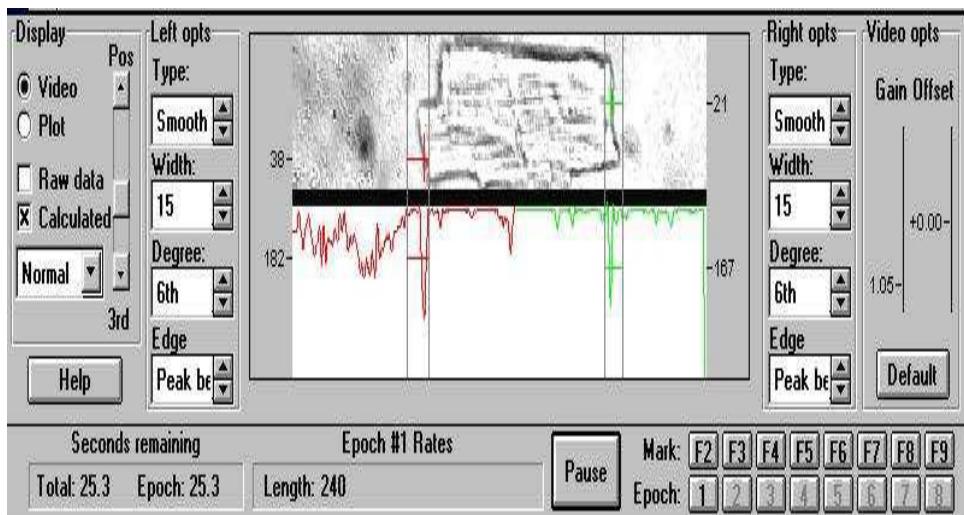


Figura 4. Representação do programa utilizado para aquisição das imagens e dos registros das contrações dos miócitos cardíacos. A definição das bordas direita e esquerda é projetada através do pico verde e do pico vermelho.

Os movimentos das bordas dos miócitos foram capturados pelo sistema de detecção de bordas (Ionwizard, Ionoptix, EUA, Figura 4) e armazenados para análise posterior. Foram analisadas a amplitude de contração (variação do comprimento celular de repouso, %), o tempo para o pico de contração (tempo compreendido desde a estimulação elétrica até a amplitude máxima de contração, ms), o tempo para 50% do relaxamento (tempo compreendido desde a amplitude máxima de contração até 50% do relaxamento, ms), a máxima velocidade de contração (velocidade pico de encurtamento celular, $\mu\text{m/seg}$) e a máxima velocidade de relaxamento (velocidade pico de relaxamento celular, $\mu\text{m/seg}$) (Figuras 5 e 6).

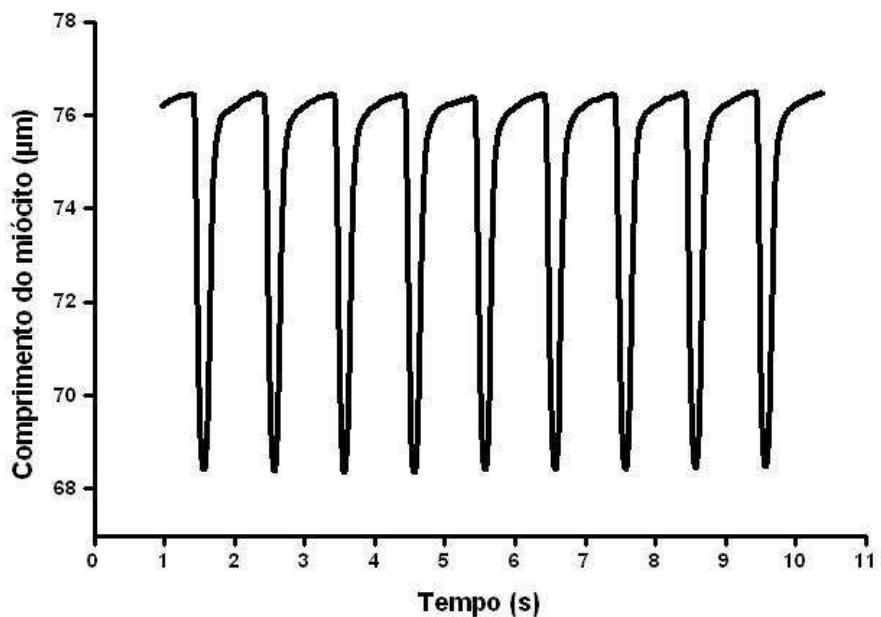


Figura 5. Registro experimental de contrações de um miócito cardíaco do ventrículo esquerdo estimulado na frequência de 1 Hz.

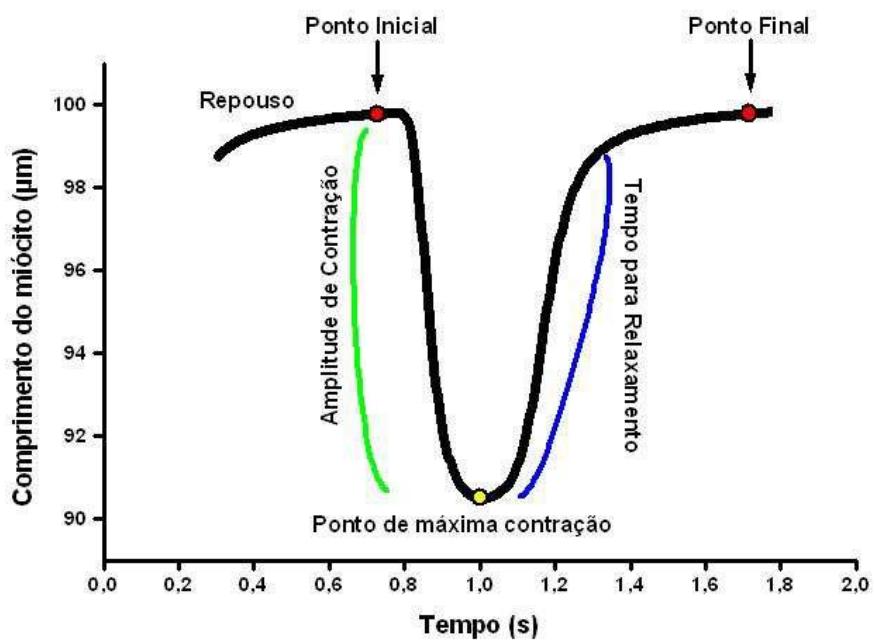


Figura 6. Diagrama demonstrativo de uma contração celular estimulada na frequência de 1 Hz e dos respectivos parâmetros da contração analisados.

4.7- Soluções de isolamento:

As soluções utilizadas para o isolamento dos miócitos cardíacos ventriculares foram feitas usando-se uma solução básica com água milli-Q e a seguinte composição (em mM): NaCl (130) – 7,6 g/l; MgCl₂ (1,43) – 0,28 g/l; KCl (5,4) – 0,4 g/l; *N*-2-*hydroxyethylpiperazine-N*-2-*ethanesulfonic acid (HEPES)* (5) – 0,062 g/l; glicose (10) – 1,8 g/l; taurina (20) – 2,38 g/l; creatina (10) – 1,3 g/l; pH = 7,3; temperatura ambiente.

Solução A:

Para se fazer a solução de isolamento contendo Ca²⁺, foram adicionados 375 µl de CaCl₂ (1 M) em 500 ml da solução básica.

Solução B:

Para a solução de isolamento livre de Ca²⁺, foram adicionados 250 µl de *EGTA* (100 mM) em 250 ml da solução básica.

Solução C:

Para a solução enzimática de isolamento, foram adicionados 20 mg de colagenase e 15 µl de CaCl₂ (100 mM) em 20 ml da solução básica.

Solução D:

Para a solução com 1% de albumina bovina, foram adicionados 500 mg de albumina sérica bovina em 5 ml de solução básica. Após o isolamento, 1 ml de albumina foi adicionado para cada 10 ml da solução enzimática C.

4.8- Solução de perfusão tampão HEPES:

Durante as análises morfológica e mecânica, os miócitos cardíacos foram banhados com uma solução fisiológica contendo (em mM): solução estoque: NaCl (113) – 65,99 g/l; HEPES (5) – 11,9 g/l; NaH₂PO₄ (1) – 1,42 g/l; MgSO₄ (1) – 2,46 g/l; KCl (5) – 3,72 g/l; solução sopa: Na acetato (20) – 16,4 g/100 ml; glicose (10) – 18,1 g/100 ml; insulina (5 u/l) – 0,5 g/100 ml. Para fazer um litro da solução de perfusão tampão HEPES, foram adicionados 100 ml da solução estoque, 10 ml da solução sopa e 1 ml de CaCl₂ (1) em água milli-Q. Esta solução foi equilibrada para um pH = 7,4 e mantida em temperatura ambiente.

4.9- Análise estatística:

As comparações entre as médias das variáveis peso e pressão arterial sistólica antes e após os tratamentos dentro do mesmo grupo foram realizadas com o teste *t* para dados pareados. As comparações entre as médias dos grupos G1, G2, G3, G4 para as variáveis peso (corporal, coração e ventrículos) e pressão arterial sistólica foram realizadas com Análise de

Variância (ANOVA *one-way*).

Para avaliar o efeito do treinamento por meio de comparações entre os resultados das avaliações obtidas nos animais pertencentes aos quatro grupos (tratamentos G1, G2, G3 e G4), referentes às oito características (variáveis respostas: amplitude de contração, tempo para o pico de contração, tempo para 50% do relaxamento, máxima velocidade de contração, máxima velocidade de relaxamento, comprimento, largura e volume), adotou-se o seguinte modelo na análise:

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + P_j + (G \times P)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Em que Y_{ijk} é o valor da variável resposta avaliada na k-ésima célula da j-ésima posição para o i-ésimo grupo. Tem-se que $i = 1, 2, 3, 4$, na j-ésima posição/região do coração, com $j = 1, 2$ para epicárdio e endocárdio, sendo que n_{ij} é o número de observações para o i-ésimo grupo na j-ésima posição, com $n_{11} = n_{12} = 96$, $n_{21} = n_{22} = 138$, $n_{31} = n_{32} = 100$ e $n_{41} = n_{42} = 96$; e, $k = 1, 2, \dots$, s_{ij} é a k-ésima célula avaliada dentro da j-ésima posição, com $s_{11} = s_{12} = 618$, $s_{21} = s_{22} = 1067$, $s_{31} = s_{32} = 871$ e $s_{41} = s_{42} = 497$, e, ε_{ijk} é o erro aleatório não observável do modelo. Os termos G_i , P_j e $(G \times P)_{ij}$ correspondem aos efeitos, assumidos como fixos, do grupo, da posição/região e da interação entre eles, respectivamente.

Inicialmente, submeteu-se os dados de cada variável resposta à ANOVA, e procedeu-se as comparações entre médias por meio de contrastes corrigidos por Tukey-Kramer (Tukey, 1952, 1953; Kramer, 1956) somente quando a ANOVA indicou existir efeito significativo (adotou-se 5%) da fonte de variação. As pressuposições da ANOVA, de homogeneidade de variâncias entre os grupos e de normalidade das observações, foram checadas e não foram detectadas violações que merecessem atenção. Adicionalmente, independente do resultado da ANOVA, comparou-se os grupos G1 vs G2 e também G3 vs G4 por meio de contrastes, uma vez que estas comparações eram de interesse da pesquisa.

Todos os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM).

As análises foram realizadas com o auxílio do sistema computacional SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, NC), versão 9.1, licenciado para a UFV 2009. Utilizou-se os procedimentos PROC BOXPLOT, PROC MEANS, PROC UNIVARIATE e PROC MIXED do SAS. O programa Sigma Stat 3.0 também foi utilizado para a realização de determinadas análises.

5- RESULTADOS E DISCUSSÃO:

5.1- Peso corporal, peso do coração, peso dos ventrículos, peso relativo do coração e peso relativo dos ventrículos:

Os resultados obtidos referentes aos efeitos dos tratamentos sobre o peso corporal, peso do coração, peso dos ventrículos, peso relativo do coração e peso relativo dos ventrículos dos animais SHR, estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Peso corporal, peso do coração, peso dos ventrículos, peso relativo do coração e peso relativo dos ventrículos dos animais.

Animais	Peso corporal final (g)	Peso coração (g)	Peso ventrículos (g)	Peso relativo coração (mg/g)	Peso relativo ventrículos (mg/g)
G1 (n = 7)	352,7 ± 10,51	2,08 ± 0,08	1,83 ± 0,09	5,92 ± 0,26	5,21 ± 0,24
G2 (n = 7)	371,7 ± 12,49	2,18 ± 0,09	1,85 ± 0,06	5,91 ± 0,25	5,04 ± 0,24
G3 (n = 7)	372,3 ± 9,43	2,14 ± 0,08	2,00 ± 0,11	5,76 ± 0,23	5,38 ± 0,22
G4 (n = 6)	389,7 ± 10,43	2,02 ± 0,08	1,93 ± 0,04	5,17 ± 0,09	4,98 ± 0,13

Dados expressos em Média ± EPM. n = número de animais; G1 = grupo sedentário por 8 semanas; G2 = grupo treinado por 8 semanas; G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas; G4 = grupo sedentário por 12 semanas.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre o peso dos animais dos diferentes grupos no início dos tratamentos (G1: $307,3 \pm 12,84$; G2: $334,0 \pm 11,73$; G3: $337,6 \pm 11,32$; G4: $333,0 \pm 5,60$) o que indica homogeneidade entre os grupos no início do período experimental. Todos os animais aumentaram o peso corporal até o final do experimento, devido ao crescimento, mas não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre os grupos, mostrando que a duração e a intensidade do programa de treinamento por 8 semanas e o período de destreinamento por 4 semanas não afetaram o ganho de peso dos animais.

Os resultados obtidos estão de acordo com os de outros estudos usando ratos SHR machos (Kemi et al., 2004; Sun et al., 2008) e fêmeas (MacDonell et al., 2005). Por outro lado, Palmer et al. (2003) mostraram, em ratos com hipertensão renal induzida, que o treinamento com corrida por 16 semanas provocou diminuição do peso corporal dos animais em comparação aos sedentários. Isso pode ter ocorrido em função da longa duração do programa de treinamento.

Com relação ao peso do coração e o peso dos ventrículos, não houve diferença ($P > 0,05$) entre os grupos ao final dos tratamentos. Isso demonstra que a duração e a intensidade do programa de treinamento por 8 semanas e o período de destreinamento por 4 semanas não afetaram o peso do coração e o peso dos ventrículos dos animais.

Da mesma forma, Kemi et al. (2004) não encontraram diferenças entre o peso do coração de animais normotensos sedentários, treinados por 10 semanas e destreinados por 2 semanas, entretanto mostraram que os animais destreinados por 4 semanas apresentaram o peso do coração significativamente menor dos que os animais destreinados por 2 semanas. Assim como os resultados encontrados no presente estudo, há evidências em ratos (Emter et al., 2005) e em ratas (Chicco et al., 2008) com hipertensão e insuficiência cardíaca, que o treinamento com corrida em esteira não provocou alterações no peso do coração dos animais em comparação aos sedentários, assim como Kolwicz et al. (2007) não encontraram diferenças entre o peso do coração de ratas SHR sedentárias e treinadas com corrida por 12 semanas. Todavia, Schultz et al. (2007) mostraram que ratas hipertensas com insuficiência cardíaca e livre acesso para rodas de corrida voluntária durante 16 meses, apresentaram aumento significativo do peso do coração em comparação aos animais sedentários, fato que pode ter ocorrido em função da longa duração do programa de treinamento.

O peso relativo do coração (razão entre peso do músculo cardíaco e peso corporal) é um índice usado para indicar hipertrofia cardíaca, assim como o peso relativo dos ventrículos (razão entre peso dos ventrículos e peso corporal) é um índice usado para indicar hipertrofia ventricular. No presente estudo, observou-se que não houve diferença ($P > 0,05$) entre o peso relativo do coração e entre o peso relativo dos ventrículos dos animais dos grupos G1, G2, G3 e G4, quando comparados entre si. Tais resultados indicam que o programa de treinamento não provocou hipertrofia cardíaca e ventricular nos animais SHR e que o destreinamento por 4 semanas também não afetou esse parâmetro.

A ausência de efeitos do programa de treinamento e do período de destreinamento sobre o músculo cardíaco dos animais do presente estudo, pode estar relacionada à fase da hipertensão em que eles se encontravam e à duração e intensidade do exercício. Ao final do experimento, os animais estavam com 24-28 semanas de idade. De acordo com Boluyt et al. (1994) e Bell et al. (2004), essa idade é considerada uma fase de hipertrofia estabelecida e equilibrada, sem nenhuma alteração evidente na função cardíaca e crescimento hipertrófico em animais SHR.

Além disso, é possível que o estímulo do exercício físico aplicado, baixa intensidade, tenha sido ineficiente em promover alterações na morfologia cardíaca dos animais. Segundo Wisloff et al. (2001) e Kemi et al. (2005), o treinamento aeróbico de alta intensidade provoca

efeitos estruturais e funcionais mais evidentes no coração em comparação aos treinamentos de intensidade baixa e moderada.

Em humanos com hipertensão moderada, diversos estudos (Kokkinos et al., 1995; Turner et al., 2000; Hinderliter et al., 2002; Rinder et al., 2004) mostraram que o treinamento aeróbico regular (70-80% da frequência cardíaca máxima, duração de 4 a 6 meses) foi capaz de reverter a remodelagem concêntrica do ventrículo esquerdo provocada pela hipertensão, e provocar redução da hipertrofia ventricular cardíaca.

5.2- Pressão arterial sistólica:

Os resultados obtidos referentes aos efeitos dos tratamentos sobre a pressão arterial sistólica dos animais SHR estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Pressão arterial sistólica dos animais.

Animais	Pressão arterial sistólica inicial (mmHg)	Pressão arterial sistólica final (mmHg)
G1 (n = 7)	176 ± 6	166 ± 4
G2 (n = 7)	171 ± 9	170 ± 8
G3 (n = 7)	178 ± 6	166 ± 4
G4 (n = 6)	175 ± 7	174 ± 9

Dados expressos em Média ± EPM. n = número de animais; G1 = grupo sedentário por 8 semanas; G2 = grupo treinado por 8 semanas; G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas; G4 = grupo sedentário por 12 semanas.

Todos os animais dos grupos experimentais apresentaram pressão arterial sistólica igual ou superior a 150 mmHg, todavia não foram observadas diferenças ($P > 0,05$) entre a pressão arterial sistólica dos animais dos diferentes grupos no início dos tratamentos, o que indica homogeneidade entre os animais no início do período experimental. Também, não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre a pressão arterial sistólica inicial e a pressão arterial sistólica final de todos os grupos experimentais. Isto mostra que tanto o programa de treinamento físico, quanto o período de destreinamento não influenciaram a pressão arterial sistólica dos animais.

No presente estudo, a medida da pressão arterial sistólica, foi realizada de forma indireta no início do período experimental, com o objetivo principal de confirmar a presença de hipertensão arterial nos animais. Depois disso, realizou-se apenas uma medida 48 horas após a última sessão de treino, ao final do período experimental.

Seria mais indicado a utilização de técnicas diretas que pudessem medir a pressão arterial de forma contínua por um longo período de tempo, e que pudessem avaliar também os efeitos agudos do exercício físico sobre a pressão arterial, haja visto as variações das respostas individuais e temporais.

Apesar do treinamento físico aeróbico provocar importantes alterações anatômicas e hemodinâmicas que vão atuar na diminuição da pressão arterial (Rondon & Brum, 2003; Monteiro & Sobral Filho, 2004; Pescatello et al., 2004; Mion Jr. et al., 2006; Sharman & Stowasser, 2009), os resultados dos efeitos do exercício aeróbico sobre a pressão arterial em ratos SHR demonstram tanto redução (Véras-Silva et al. 1997; Amaral et al., 2000; Horta et al., 2005) quanto nenhuma alteração (Lajoie et al., 2004; MacDonnell et al., 2005; Reger et al., 2006; Coimbra et al., 2008).

Dentre os mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial, estão os efeitos do exercício físico sobre o sistema neuroendócrino, diminuição da frequência cardíaca e aumento da sensibilidade dos barorreceptores aórticos de animais SHR treinados (Horta et al., 2005); diminuição da resistência da microcirculação no músculo esquelético e remodelagem dos vasos (Amaral et al., 2000) e diminuição do débito cardíaco após o programa de treinamento físico (Véras-Silva et al., 1997).

A não redução da pressão arterial de ratos SHR, em resposta ao exercício aeróbico, pode estar associada com a ausência de efeitos do exercício sobre a remodelação das arteríolas do miocárdio e do músculo esquelético dos animais, além do aumento da resistência vascular periférica (Coimbra et al., 2008).

Assim como no presente trabalho, Collins et al. (2005) consideraram que a ausência de redução da pressão arterial em ratos SHR, em resposta ao exercício físico, pode estar relacionada com o tempo relativamente curto de medida. Os autores indicaram que para a determinação de prováveis efeitos do exercício físico sobre a pressão arterial, os estudos deveriam ser projetados para a aferição por um longo período de tempo, avaliando, dessa forma, os efeitos agudos e crônicos do exercício físico sobre a pressão arterial.

Vale ressaltar também que a utilização de diferentes modelos de exercício, idades e linhagens de animais, procedimentos diretos e indiretos de aferição e tempo de medida, podem levar a diferentes resultados nas investigações.

5.3- Propriedades morfológicas:

Para nenhuma das variáveis morfológicas analisadas observou-se efeitos da posição/região do epicárdio e endocárdio, bem como da interação entre grupo e posição/região. Portanto, os resultados são apresentados considerando-se o ventrículo esquerdo como um todo.

Os resultados referentes aos efeitos do treinamento e do destreinamento sobre as propriedades morfológicas dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos ratos SHR estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Comprimento, largura e volume dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais.

Animais	Comprimento (μm)	Largura (μm)	Volume (pl)
G1 (n = 7)	156,1 ± 1,0	20,3 ± 0,2	24,1 ± 0,3
G2 (n = 7)	161,3 ± 1,0*	20,2 ± 0,2	25,0 ± 0,2
G3 (n = 7)	160,1 ± 1,0	20,5 ± 0,2	25,0 ± 0,2
G4 (n = 6)	156,1 ± 1,0	21,0 ± 0,2	25,0 ± 0,3

Dados expressos em Média ± EPM. n = número de animais; G1 = grupo sedentário por 8 semanas (n = 618 células); G2 = grupo treinado por 8 semanas (n = 1067 células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas (n = 871 células); G4 = grupo sedentário por 12 semanas (n = 497 células). * = diferente de G1 ($P < 0,0001$).

Observou-se que o programa de treinamento físico aeróbico aplicado aumentou o comprimento dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR, em comparação aos animais sedentários ($P < 0,0001$), e que o destreinamento por 4 semanas não reverteu essas adaptações ($P > 0,05$). Porém, tanto o programa de treinamento quanto o período de destreinamento não foram capazes de alterar a largura e o volume celular ($P > 0,05$).

Os achados do presente estudo, reforçam a idéia de que o exercício aeróbico aumenta o comprimento dos miócitos cardíacos, sem grandes alterações na largura, o que sugere a presença de hipertrofia cardíaca de natureza excêntrica. A hipertrofia excêntrica é uma resposta adaptativa ao aumento do volume sanguíneo durante a diástole (pré-carga, carga diastólica) que promove a adição de sarcômeros em série resultando em aumento da dimensão interna da câmara ventricular cardíaca (Gerdes & Capasso, 1995; Atchley et al., 2007; McMullen & Jennings, 2007). Esse aumento da dimensão interna da câmara ventricular

e do volume diastólico final, poderia ter um impacto importante sobre o coração, atenuando assim o estresse sobre a parede ventricular imposto pela hipertensão, e contribuindo para a manutenção da função cardíaca normal (Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007).

Em relação ao destreinamento, em ratas normotensas, Kemi et al. (2004) mostraram que o treinamento aeróbico em esteira aumentou a largura e o comprimento dos cardiomiócitos, sendo que após 2 semanas de destreinamento a largura celular regrediu completamente, enquanto o comprimento e o volume permaneceram aumentados 7% e 15% após 2 semanas e 5% e 9% após 4 semanas, respectivamente. Os resultados obtidos pelo presente estudo podem ter um impacto importante na atenuação do estresse sobre as paredes ventriculares durante o processo hipertensivo.

As principais adaptações morfológicas do coração ao exercício aeróbico são as alterações no tamanho do músculo e no volume das câmaras ventriculares. O aumento das dimensões internas das câmaras ventriculares tem sido associado ao aumento da distensibilidade do tecido muscular cardíaco e ao aumento do comprimento dos miócitos cardíacos (Richey & Brown, 1998; Moore et al., 1993; Atchley et al., 2007).

Em ratos normotensos, estudos têm demonstrado aumento do comprimento dos miócitos cardíacos em resposta ao treinamento aeróbico (Moore et al., 1993; Mokelke et al., 1997; Wisloff et al., 2001), mas sem alteração na largura. Em ratos hipertensos com insuficiência cardíaca, mostrou-se que o treinamento de baixa intensidade com corrida em esteira aumentou o comprimento e a largura dos miócitos cardíacos dos animais treinados em comparação aos sedentários (Emter et al., 2005). Todavia, Palmer et al. (2003) mostraram que ratos com hipertensão renal induzida e submetidos a um programa progressivo de treinamento em esteira, não apresentaram diferenças entre a largura e o comprimento dos miócitos cardíacos em comparação aos animais sedentários.

Portanto, os resultados do presente estudo mostram que o treinamento aeróbico de baixa intensidade tem um efeito positivo na diminuição do estresse provocado pela hipertensão sobre o funcionamento do coração. Isto indica que o treinamento aeróbico regular de baixa intensidade provoca adaptações morfológicas que podem reduzir os danos provocados pela hipertensão sobre o coração, e que essas adaptações permanecem mesmo após um período de inatividade.

5.4- Propriedades mecânicas:

Para nenhuma das variáveis mecânicas analisadas observou-se efeitos da posição/região do epicárdio e endocárdio, bem como da interação entre grupo e posição/região. Portanto, os resultados são apresentados considerando-se o ventrículo esquerdo como um todo.

5.4.1 – Amplitude de contração

A amplitude de contração representa a porcentagem da variação do comprimento celular de repouso em resposta à estimulação elétrica. Os resultados mostraram que não houve diferença ($P > 0,05$) (Figura 7a e b) na amplitude de contração celular entre todos os grupos experimentais. Isto mostra que tanto o programa de treinamento por 8 semanas, quanto o período de destreinamento por 4 semanas, não provocaram alterações na amplitude de contração celular dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR.

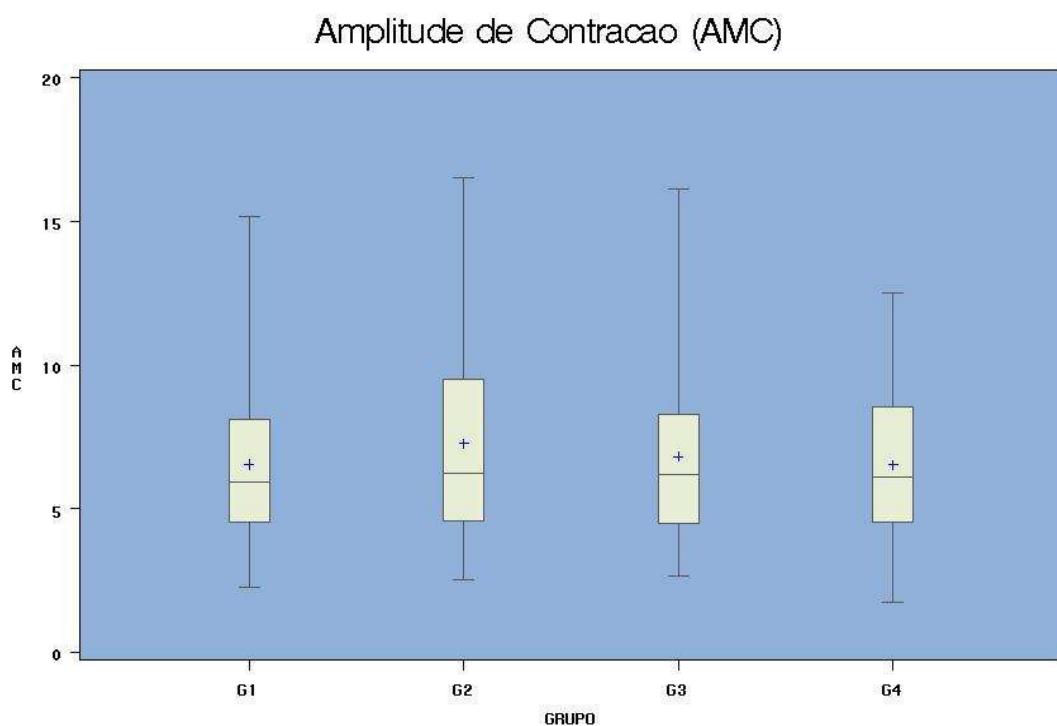


Figura 7a. Box Plot com a descrição dos resultados da amplitude de contração celular dos grupos experimentais. + = valor da média; traço horizontal dentro do retângulo = valor da mediana; extremidades do retângulo = percentil 25% (primeiro quartil) e percentil 75% (terceiro quartil); extremidades da linha vertical são os valores máximos e mínimos.

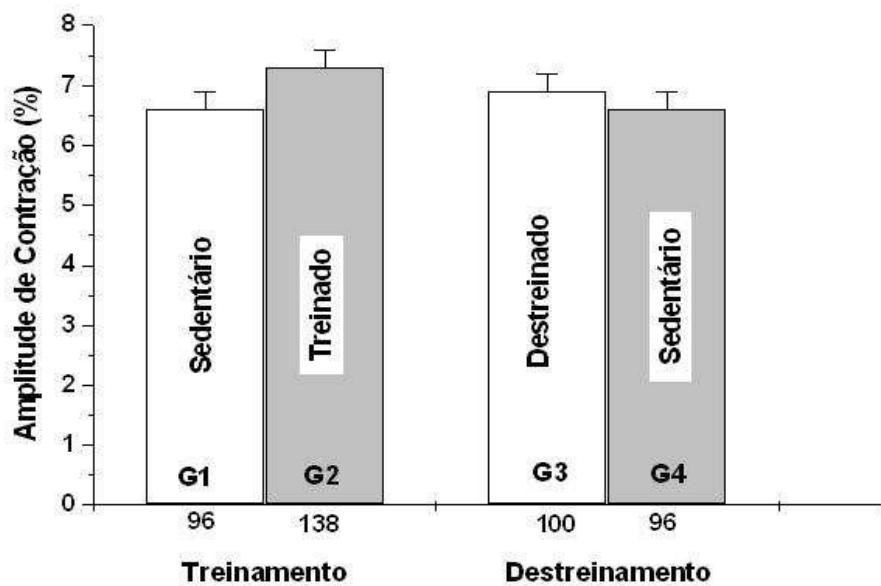


Figura 7b. Amplitude de contração (% do comprimento celular de repouso) dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais dos grupos experimentais. G1 = grupo sedentário por 8 semanas (n = 96 células); G2 = grupo treinado por 8 semanas (n = 138 células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas (n = 100 células); G4 = grupo sedentário por 12 semanas (n = 96).

Pela primeira vez, os resultados obtidos nesse estudo mostraram que tanto o treinamento físico por 8 semanas quanto o período de destreinamento por 4 semanas não provocaram alterações na amplitude de contração em miócitos cardíacos de ratos SHR. É possível que a duração e a intensidade do treinamento aplicado nesse trabalho tenham sido insuficientes para provocar maiores adaptações sobre a amplitude de contração, e que o período de destreinamento também não tenha sido suficiente para influenciar esse parâmetro, visto que pela idade dos animais (24-28 semanas), eles se encontravam em uma fase de hipertensão estabelecida e equilibrada, considerado um período de pequenas alterações na função cardíaca. De acordo com Wisloff et al. (2001) e Kemi et al. (2005), o treinamento aeróbico de alta intensidade provoca efeitos estruturais e funcionais mais evidentes no coração em comparação aos treinamentos de intensidade baixa e moderada.

Os efeitos da hipertensão sobre a amplitude de contração celular não são conclusivos, pois os estudos têm apresentado resultados variados: inalteração (Yelamarty et al., 1992; Olsson et al., 2004), redução (McCall et al., 1998; Wold et al., 2002; Li et al., 2005) ou aumento (Brooksby et al., 1992; McCrossan et al., 2004), embora deva ser considerado o uso de diferentes modelos e estágios de hipertensão nestes estudos.

Apesar de resultados em contrário (Laughlin et al., 1992), diversos estudos realizados utilizando-se modelos animais com ratos e camundongos normotensos, demonstraram que o

treinamento aeróbico regular aumenta a amplitude de contração dos cardiomiócitos, fornecendo evidências dos efeitos benéficos do exercício físico sobre o músculo cardíaco (Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005; Wisloff et al., 2005; Kemi et al., 2007).

Em ratos com hipertensão renal, submetidos a um programa de corrida em esteira, não foram encontradas diferenças na amplitude de contração dos miócitos cardíacos quando comparados aos miócitos dos animais sedentários (Palmer et al., 2003), resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo. Schultz et al. (2007) mostraram que a longa duração (16 semanas) e a alta intensidade do treinamento observada (velocidade média diária de corrida de 20 m/min e duração média diária de 6 horas), aceleraram a progressão do processo hipertensivo e da insuficiência cardíaca nos animais hipertensos com insuficiência cardíaca treinados. Observou-se uma redução de 13% na fração de ejeção e de 22% na amplitude de contração dos miócitos cardíacos dos animais treinados em comparação aos sedentários.

O treinamento físico pode promover um aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos de animais hipertensos através da normalização da homeostase do fluxo de Ca^{2+} . Tal processo é considerado o principal mecanismo responsável pela restauração da contratilidade normal dos miócitos cardíacos afetada pela hipertensão. Um dos mecanismos que explicam a melhora do fluxo de Ca^{2+} com o treinamento físico na hipertensão está relacionado ao aumento da expressão da SERCA 2 e dos canais NCX nos miócitos cardíacos, e consequentemente ao aumento da atividade e restauração do fluxo normal de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático. Com o treinamento físico, a expressão da SERCA 2 e dos canais NCX nos miócitos cardíacos de corações hipertensos podem atingir os níveis observados em corações saudáveis (Kemi et al., 2008).

Quanto ao destreinamento, em ratas normotensas, Kemi et al. (2004) mostraram que o treinamento com corrida por 10 semanas provocou aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos dos animais treinados, sendo que após 2 semanas de destreinamento, o aumento de 30% na amplitude de contração dos cardiomiócitos regrediu quase completamente e desapareceu após 4 semanas.

5.4.2 – Tempo para o pico de contração

O treinamento diminuiu o tempo para o pico de contração dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR treinados em comparação aos sedentários (192 ± 4 ms vs 226 ± 5 ms; respectivamente, $P < 0,0001$) e o destreinamento reverteu totalmente as adaptações provocadas pelo treinamento (treinado: 192 ± 4 ms, destreinado: 226 ± 5 ms, $P < 0,0001$) (Figura 8a e b).

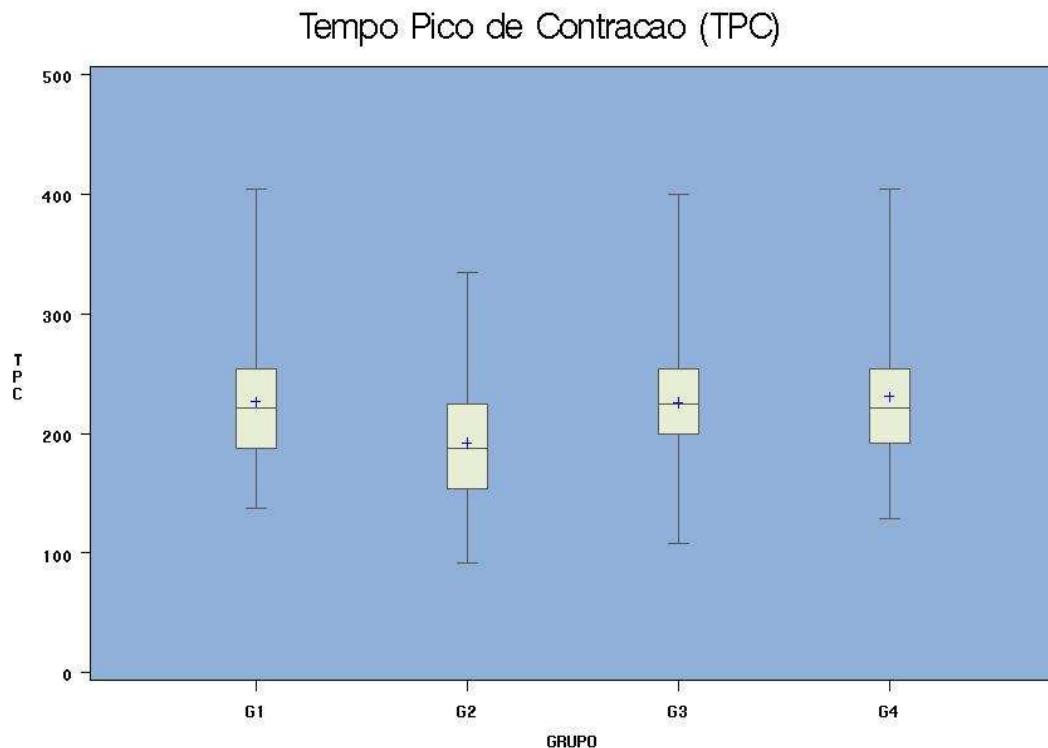


Figura 8a. Box Plot com a descrição dos resultados do tempo para o pico de contração celular dos grupos experimentais. + = valor da média; traço horizontal dentro do retângulo = valor da mediana; extremidades do retângulo = percentil 25% (primeiro quartil) e percentil 75% (terceiro quartil); extremidades da linha vertical são os valores máximos e mínimos.

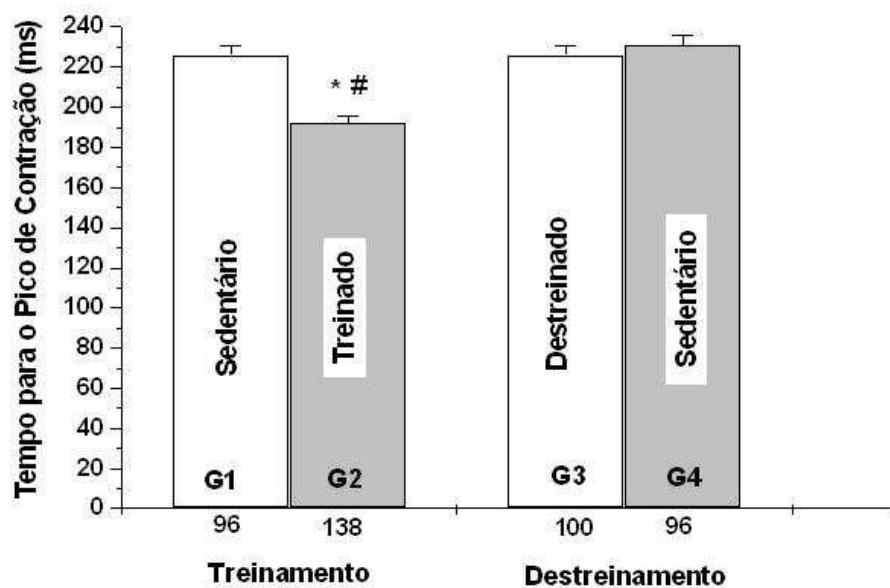


Figura 8b. Tempo para o pico de contração (ms) dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais dos grupos experimentais. G1 = grupo sedentário por 8 semanas (n = 96 células); G2 = grupo treinado por 8 semanas (n = 138 células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas (n = 100 células); G4= grupo sedentário por 12 semanas (n = 96). * = diferente de G1 ($P < 0,0001$). # = diferente de G3 ($P < 0,0001$).

Os efeitos do treinamento podem ter ocorrido em função do aumento da expressão e da atividade de proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos dos animais SHR, como a fosfolambam e os canais de rianodina RyR2. Estas alterações reduzem o tempo de contração celular. Embora não tenham sido avaliadas nesse trabalho, essas proteínas estão envolvidas na regulação do fluxo de Ca^{2+} intracelular durante o processo de acoplamento excitação-contração. Estudos têm demonstrado que o treinamento de corrida em esteira aumenta a resposta adrenérgica, a fosforilação da fosfolambam e dos canais de rianodina RyR2 nos miócitos cardíacos de animais SHR (Kolwicz et al., 2007; MacDonnell et al., 2005).

Além disso, foi mostrado que o exercício físico regular pode promover um melhor acoplamento entre os canais de Ca^{2+} tipo L voltagem-dependentes com os canais RyR2. Este seria um possível mecanismo pelo qual o treinamento físico poderia induzir um aumento do influxo e acelerar a liberação de Ca^{2+} para a contração dos miócitos cardíacos (Mokelke et al., 1997; Kemi et al., 2005; Kemi et al., 2008). Dessa forma, o aumento da expressão dos canais RyR2 em resposta ao exercício físico aceleraria a disponibilização de uma maior quantidade de Ca^{2+} para a contração, o que diminuiria o tempo para o pico de contração celular.

Os achados desse trabalho em ratos SHR, corroboram os do estudo de Kemi et al. (2004) em ratas normotensas, onde mostraram que o treinamento por 10 semanas provocou diminuição do tempo para o pico de contração/tempo para o pico de Ca^{2+} e o destreinamento por 4 semanas reverteu todas as adaptações provocadas pelo treinamento nos miócitos cardíacos. Todavia, em ratos com hipertensão renal, o treinamento de corrida em esteira não alterou o tempo para o pico de contração dos miócitos cardíacos (Palmer et al., 2003). Por outro lado, Palmer et al. (2001) observaram que o treinamento aumentou a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e da sua concentração intracelular nos miócitos cardíacos dos animais hipertensos treinados em comparação aos sedentários, apesar de uma redução da taxa de declínio da sua concentração intracelular. Esses achados podem ter contribuído para a diminuição do tempo para o pico de contração celular, visto o aumento da disponibilidade de Ca^{2+} para a contração.

Essas adaptações provocadas pelo treinamento físico sobre os miócitos cardíacos, podem ter efeitos positivos sobre o músculo cardíaco afetado pela hipertensão. A hipertensão provoca alterações negativas na expressão e atividade dos canais de rianodina RyR2 e da fosfolambam, o que poderia contribuir para a disfunção da atividade mecânica contrátil e redução da capacidade de trabalho do músculo cardíaco. A diminuição do tempo para o pico de contração celular dos animais SHR reflete uma melhora da função cardíaca provocada

pelo treinamento físico. Por outro lado, o período de destreinamento reverteu completamente essas adaptações nos miócitos cardíacos dos animais SHR.

5.4.3 – Máxima velocidade de contração

A máxima velocidade de contração representa a velocidade pico de encurtamento celular. Os resultados mostraram que o treinamento aumentou a máxima velocidade de contração dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR treinados em comparação aos sedentários ($102,0 \pm 4,5 \mu\text{m/sec}$ vs $82,0 \pm 5,3 \mu\text{m/sec}$; respectivamente, $P = 0,02$) e que o período de destreinamento não alterou essas adaptações provocadas pelo treinamento ($P > 0,05$) (Figura 9a e b).

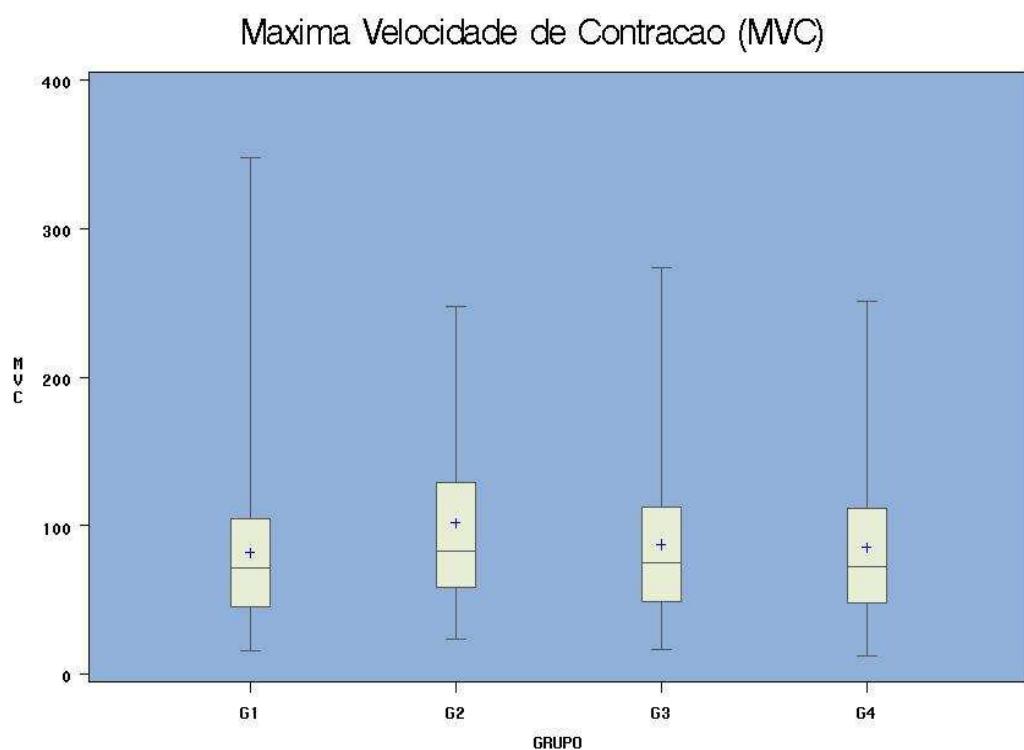


Figura 9a. Box Plot com a descrição dos resultados da máxima velocidade de contração celular dos grupos experimentais. + = valor da média; traço horizontal dentro do retângulo = valor da mediana; extremidades do retângulo = percentil 25% (primeiro quartil) e percentil 75% (terceiro quartil); extremidades da linha vertical são os valores máximos e mínimos.

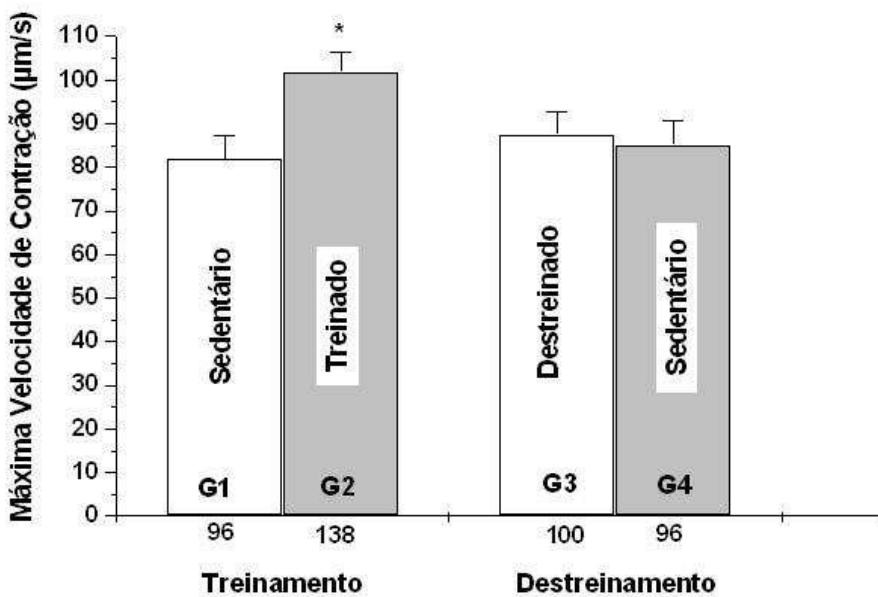


Figura 9b. Máxima velocidade de contração ($\mu\text{m/s}$) dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais dos grupos experimentais. G1 = grupo sedentário por 8 semanas ($n = 96$ células); G2 = grupo treinado por 8 semanas ($n = 138$ células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas ($n = 100$ células); G4 = grupo sedentário por 12 semanas ($n = 96$). * = diferente de G1 ($P = 0,02$).

Este aumento da máxima velocidade de contração dos miócitos cardíacos dos animais SHR, reflete a redução do tempo para o pico de contração observada neste estudo.

Mais uma vez, esta alteração pode ter ocorrido em função de adaptações positivas na expressão e atividade de proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos dos animais SHR, como a fosfolamban e os canais de rianodina RyR2. O aumento da expressão e da atividade dessas proteínas, em resposta ao treinamento físico, pode aumentar a máxima velocidade de contração celular.

É possível que a sensibilidade da máxima velocidade de contração celular em resposta ao destreinamento seja diferente em comparação à do tempo para o pico de contração. As adaptações provocadas pelo treinamento físico sobre a máxima velocidade de contração podem ter um efeito mais prolongado do que as adaptações provocadas sobre o pico de contração, uma vez que o período de destreinamento utilizado no presente estudo não foi suficiente para reverter totalmente os efeitos do treinamento sobre a máxima velocidade de contração dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR.

Foi mostrado que o treinamento físico é capaz de promover a expressão de importantes proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos de ratas SHR, como os canais de rianodina RyR2 e a fosfolamban (MacDonnell et al., 2005; Kolwicz et al., 2007). O exercício físico regular também pode promover um melhor acoplamento entre os canais de Ca^{2+} tipo L voltagem-dependentes com os canais RyR2. Este seria um possível

mecanismo pelo qual o treinamento físico poderia induzir um aumento do fluxo e acelerar a liberação de Ca^{2+} para a contração (Mokelke et al., 1997; Kemi et al., 2005; Kemi et al., 2008) e, consequentemente, aumentar a velocidade de contração dos miócitos cardíacos. Assim, o aumento da expressão dos canais RyR2 em resposta ao exercício físico aceleraria a disponibilização de uma maior quantidade de Ca^{2+} para a contração, o que aumentaria a máxima velocidade de contração e diminuiria o tempo para o pico de contração celular.

Em ratos com hipertensão renal induzida mostrou-se que os miócitos cardíacos apresentaram redução da máxima velocidade de contração (Yelamarty et al., 1992), embora Brooksby et al. (1992) tenham mostrado que miócitos cardíacos de ratos SHR apresentaram aumento na máxima velocidade de contração, que foi relacionado a mecanismos adaptativos que permitiram o músculo cardíaco superar o aumento da sobrecarga imposta pela hipertensão.

O aumento da máxima velocidade de contração dos miócitos cardíacos dos animais SHR reflete uma melhora da função cardíaca provocada pelo treinamento físico, sendo que essa adaptação permaneceu mesmo após o período de destreinamento.

5.4.4 – Tempo para 50% do relaxamento:

Os tempos para 50% do relaxamento dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR treinados e sedentários (109 ± 3 ms vs 120 ± 3 ms; respectivamente, $P = 0,08$), não foram estatisticamente diferentes, embora se notou uma tendência. O destreinamento reverteu esta tendência (treinado: 109 ± 3 ms, destreinado 129 ± 3 ms, $P < 0,0001$) (Figura 10a e b).

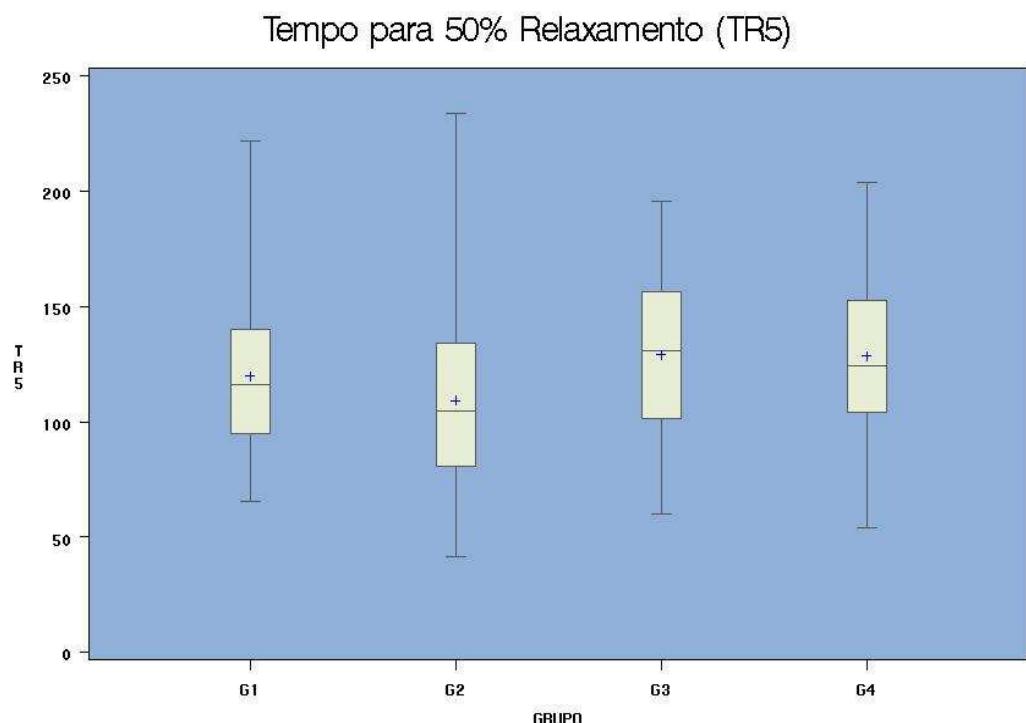


Figura 10a. Box Plot com a descrição dos resultados do tempo para 50% do relaxamento celular dos grupos experimentais. + = valor da média; traço horizontal dentro do retângulo = valor da mediana; extremidades do retângulo = percentil 25% (primeiro quartil) e percentil 75% (terceiro quartil); extremidades da linha vertical são os valores máximos e mínimos.

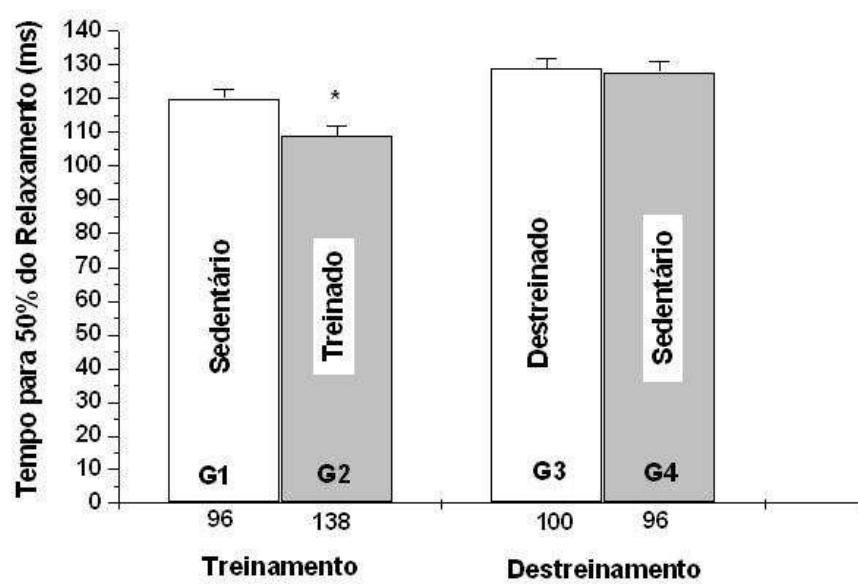


Figura 10b. Tempo para 50% do relaxamento (ms) dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais dos grupos experimentais. G1 = grupo sedentário por 8 semanas (n = 96 células); G2 = grupo treinado por 8 semanas (n = 138 células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas (n = 100 células); G4= grupo sedentário por 12 semanas (n = 96). * = diferente de G3 ($P < 0,0001$).

O treinamento físico é capaz de aumentar a expressão da SERCA 2 e da fosfolambam nos miócitos cardíacos de ratos SHR e de ratos hipertensos com insuficiência cardíaca (Garciarena et al., 2009; Emter et al., 2005), assim como aumentar a fosforilação da fosfolambam (MacDonnell et al., 2005; Kolwicz et al., 2007). Estas alterações podem explicar a tendência à redução do tempo de relaxamento dos miócitos cardíacos em ratos hipertensos treinados, pois o aumento da SERCA 2 e fosfolambam acelera a volta do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático e o tempo de decaimento do Ca^{2+} . Adaptações induzidas pelo treinamento físico na atividade da ATPase do sarcolema e no ciclo de Ca^{2+} mitocondrial dos cardiomiócitos, também podem contribuir com a diminuição da concentração de Ca^{2+} observada após o treinamento físico (Bers, 2008; Kemi et al., 2008).

Em animais normotensos, diversos autores (Wisloff et al., 2001; Kemi et al., 2004; Kemi et al., 2005; Kemi et al., 2007) mostraram que o treinamento físico com corrida de diferentes durações e intensidades, foi capaz de diminuir o tempo para o relaxamento, o tempo para 50% do relaxamento e o tempo para a diminuição do Ca^{2+} intracelular de miócitos cardíacos em diversas frequências fisiológicas. Resultados comuns entre todos esses estudos, foram os efeitos do exercício no aumento da expressão da SERCA 2, da fosfolambam e da Ca^{2+} - calmodulina quinase II nos miócitos cardíacos dos animais treinados. Essas são as principais proteínas responsáveis pela restauração do conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático atuando diretamente no processo de relaxamento celular.

Os dados obtidos no presente estudo, também mostraram que o destreinamento, por 4 semanas, reverteu as adaptações provocadas pelo treinamento, pois o tempo para 50% do relaxamento dos miócitos cardíacos dos animais do grupo destreinado regrediu aos níveis dos animais do grupo controle. Em ratos normotensos (Kemi et al., 2004), o treinamento com corrida por 10 semanas provocou diminuição do tempo para 50% do relaxamento e tempo para 50% de decaimento do Ca^{2+} intracelular, e o destreinamento por 2 e 4 semanas, reverteu as adaptações provocadas pelo treinamento.

Um achado comum nos estudos em miócitos cardíacos isolados de animais hipertensos é o prolongado tempo de relaxamento em praticamente todos os modelos utilizados (Siri et al., 1991; Yelamarty et al., 1992; Mcall et al., 1998; Bing et al., 2002; McCrossan et al., 2004; Olsson et al. 2004; Kemi et al., 2008), fato consequente da diminuição da expressão e da atividade da SERCA 2 em miócitos cardíacos de animais hipertensos (Kemi et al., 2008). Tal fato poderia predispor ao aparecimento de eventos de arritmia e afetar a capacidade de trabalho do músculo cardíaco.

A tendência à diminuição do tempo para 50% do relaxamento dos miócitos cardíacos dos animais SHR reflete uma melhora da função cardíaca provocada pelo treinamento físico.

Por outro lado, a inatividade, após um período regular de treinamento, pode reverter completamente esses benefícios em hipertensos.

5.4.5 – Máxima velocidade de relaxamento:

A máxima velocidade de relaxamento representa a velocidade pico de relaxamento celular. Os resultados mostraram que o treinamento aumentou a máxima velocidade de relaxamento dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR treinados em comparação aos sedentários ($88,2 \pm 4,0 \mu\text{m/seg}$ vs $70,0 \pm 4,8 \mu\text{m/seg}$; respectivamente, $P = 0,01$) e que o destreinamento não alterou essas adaptações provocadas pelo treinamento ($P > 0,05$) (Figura 11a e b).

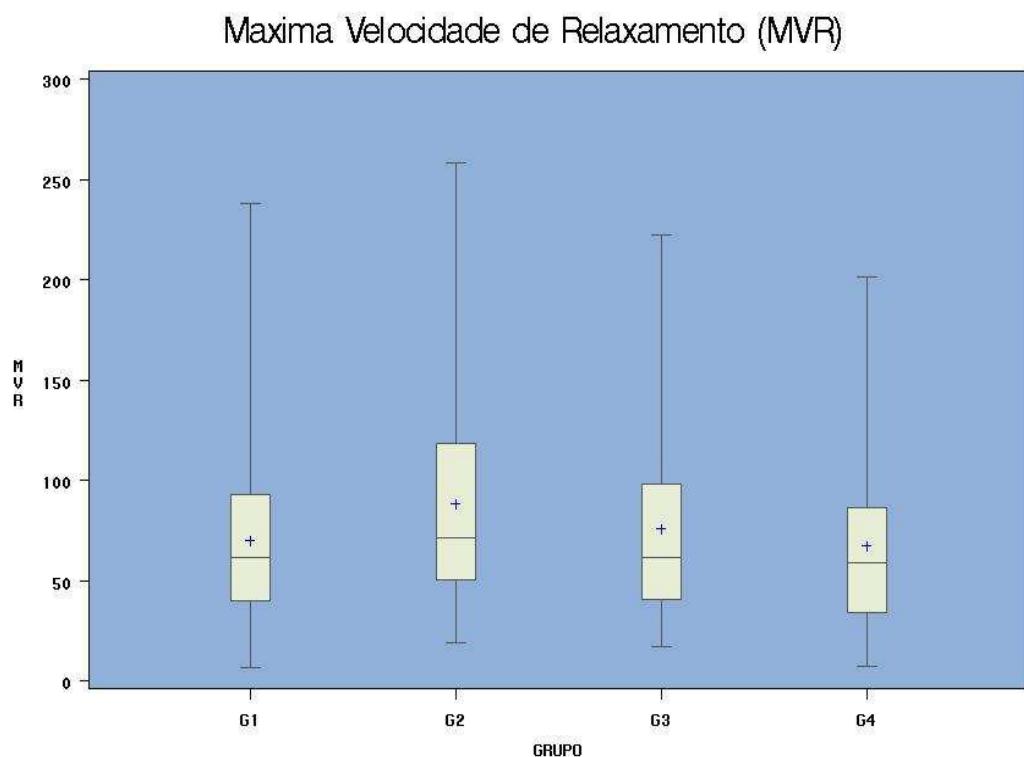


Figura 11a. Box Plot com a descrição dos resultados da máxima velocidade de relaxamento celular dos grupos experimentais. + = valor da média; traço horizontal dentro do retângulo = valor da mediana; extremidades do retângulo = percentil 25% (primeiro quartil) e percentil 75% (terceiro quartil); extremidades da linha vertical são os valores máximos e mínimos.

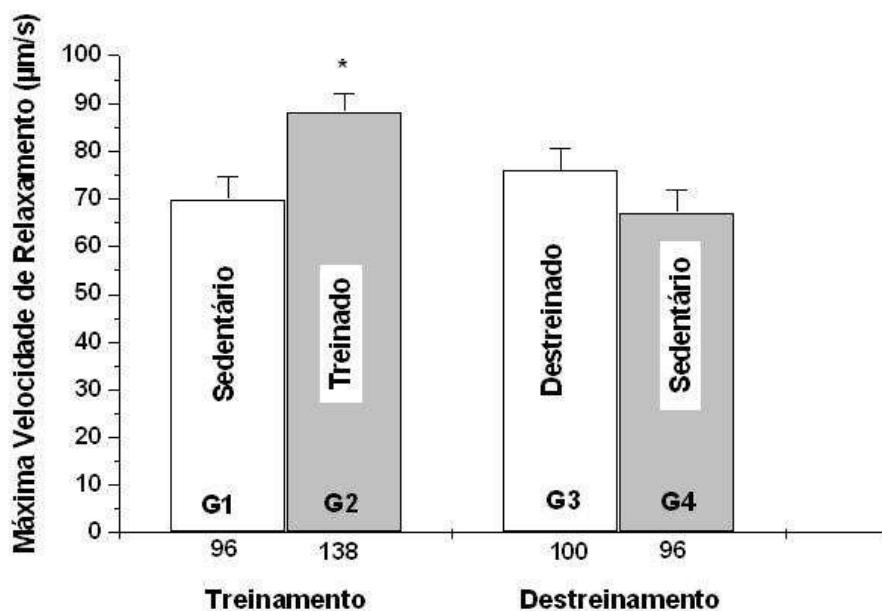


Figura 11b. Máxima velocidade de relaxamento ($\mu\text{m/s}$) dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais dos grupos experimentais. G1 = grupo sedentário por 8 semanas ($n = 96$ células); G2 = grupo treinado por 8 semanas ($n = 138$ células); G3 = grupo treinado por 8 e destreinado por 4 semanas ($n = 100$ células); G4= grupo sedentário por 12 semanas ($n = 96$). * = diferente de G1 ($P = 0,01$).

Este aumento da máxima velocidade de relaxamento dos miócitos cardíacos dos animais SHR, reforça a tendência à redução do tempo para 50% de relaxamento observada neste estudo.

Embora não tenha sido avaliado, o aumento da expressão e da atividade de proteínas regulatórias do fluxo de Ca^{2+} , como a fosfolambam e a SERCA 2, em resposta ao treinamento físico, pode ter sido responsável pelo aumento da máxima velocidade de relaxamento celular. O aumento da expressão da SERCA 2 e dos canais NCX, bem como o aumento da fosforilação da fosfolambam em miócitos cardíacos de ratos SHR e com insuficiência cardíaca, em resposta ao treinamento físico tem sido reportado (Garciarena et al., 2009, Emter et al., 2005, MacDonnell et al., 2005; Kolwicz et al., 2007). Esses achados podem explicar o aumento da velocidade de relaxamento celular observado no presente estudo.

Em ratos normotensos, o sequestro de Ca^{2+} intracelular mais rápido para o retículo sarcoplasmático após o treinamento físico parece estar relacionado ao aumento da expressão da SERCA 2, fosfolambam e do número de canais NCX (Wisloff et al., 2001; Wisloff et al., 2002). Estas alterações aceleram a volta do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, diminuem a concentração de Ca^{2+} intracelular, e consequentemente, reduzem o tempo de relaxamento celular. Adaptações induzidas pelo treinamento físico na atividade da ATPase do sarcolema e

no ciclo de Ca^{2+} mitocondrial dos cardiomiócitos, também podem contribuir com a diminuição da concentração de Ca^{2+} observada após o treinamento físico (Bers, 2008; Kemi et al., 2008).

Em ratos SHR com 10-14 semanas de idade, fase ativa de hipertrofia cardíaca, Brooksby et al. (1992) verificaram que os miócitos cardíacos apresentaram aumento na máxima velocidade de relaxamento, sugerindo que essas modificações seriam mecanismos adaptativos do músculo cardíaco para superar o estresse imposto pela hipertensão.

A hipertensão provoca alterações negativas na expressão e atividade da fosfolambam e da SERCA 2 nos miócitos cardíacos. Essas alterações poderiam provocar o prolongamento do tempo para relaxamento celular e, afetar a capacidade de trabalho do músculo cardíaco. O aumento da máxima velocidade de relaxamento dos miócitos cardíacos dos animais SHR, reflete uma melhora da função cardíaca provocada pelo treinamento físico, sendo que essa adaptação permaneceu mesmo após o período de destreinamento.

Assim como a máxima velocidade de contração, é possível que a sensibilidade da máxima velocidade de relaxamento celular em resposta ao destreinamento seja diferente em comparação à do tempo para 50% do relaxamento celular. A regressão das adaptações na máxima velocidade de relaxamento celular pode ocorrer em tempo distinto daquele necessário para a regressão do tempo para 50% do relaxamento celular, uma vez que o período de destreinamento utilizado no presente estudo não foi suficiente para reverter totalmente os efeitos benéficos do treinamento sobre a máxima velocidade de relaxamento dos miócitos cardíacos do ventrículo esquerdo dos animais SHR.

Os resultados do presente estudo indicam que o treinamento físico de baixa intensidade, pode melhorar a contratilidade dos miócitos cardíacos em hipertensos e, consequentemente, atenuar os prejuízos provocados pela hipertensão sobre o coração. Além disso, mostram que essas adaptações permanecem sobre alguns parâmetros e são revertidas em outros, após um período de quatro semanas de inatividade. Isto significa que a prática regular de atividade física é importante para hipertensos.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados para avaliar a expressão e a atividade da fosfolambam, da SERCA 2 e dos canais RyR2 nos miócitos cardíacos de ratos SHR em resposta ao treinamento físico e ao destreinamento.

6- CONCLUSÕES:

- a) O programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, não alterou a pressão arterial sistólica de ratos SHR;
- b) O destreinamento não afetou a pressão arterial sistólica de ratos SHR;
- c) O programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, aumentou o comprimento dos miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR, sem alterar a largura e o volume;
- d) O destreinamento não reverteu o aumento no comprimento celular obtido com o treinamento, nem afetou a largura e o volume dos miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR;
- e) O programa de corrida em esteira, em intensidade baixa, não alterou a amplitude de contração, mas diminuiu o tempo para o pico de contração e aumentou a máxima velocidade de contração dos miócitos cardíacos estudados. Além disso, o treinamento aumentou a máxima velocidade de relaxamento dos miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR, mas houve tendência à redução do tempo para 50% do relaxamento.
- f) O destreinamento não afetou a amplitude de contração, a máxima velocidade de contração e a máxima velocidade de relaxamento, mas reverteu os efeitos do treinamento sobre o tempo para o pico de contração e a tendência à redução do tempo para 50% do relaxamento dos miócitos cardíacos isolados do ventrículo esquerdo de ratos SHR.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Amaral, S. L., L. S. Sanchez, A. J. B. A. Chang, L. V. Rossoni e L. C. Michelini. Autonomic control changes from rest to dynamic exercise in female normotensive and hypertensive rats. **J Hypertens**, v.22, p.20. 2004.
- 2- Amaral, S. L., T. M. Zorn e L. C. Michelini. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens**, v.18, n.11, p.1563-72. 2000.
- 3- Andrawis, N. S., T. H. Kuo, F. Giacomelli e J. Wiener. Altered calcium regulation in the cardiac plasma membrane in experimental renal hypertension. **J Mol Cell Cardiol**, v.20, n.7, p.625-34. 1988.
- 4- Atchley, A. E., Jr. e P. S. Douglas. Left ventricular hypertrophy in athletes: morphologic features and clinical correlates. **Cardiol Clin**, v.25, n.3, p.371-82. 2007.
- 5- Bell, D., E. J. Kelso, C. C. Argent, G. R. Lee, A. R. Allen e B. J. Mcdermott. Temporal characteristics of cardiomyocyte hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovasc Pathol**, v.13, n.2, p.71-8. 2004.
- 6- Bers, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling. **Nature**, v.415, n.6868, p.198-205. 2002a.
- 7- _____. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. **Annu Rev Physiol**, v.70, p.23-49. 2008.
- 8- _____. **Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force**. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2002b. 257 p.
- 9- Bertagnolli, M., P. C. Schenkel, C. Campos, C. T. Mostarda, D. E. Casarini, A. Bello-Klein, M. C. Irigoyen e K. Rigatto. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Am J Hypertens**, v.21, n.11, p.1188-93. 2008.
- 10- Bing, O. H., C. H. Conrad, M. O. Boluyt, K. G. Robinson e W. W. Brooks. Studies of prevention, treatment and mechanisms of heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat. **Heart Fail Rev**, v.7, n.1, p.71-88. 2002.
- 11- Boissiere, J., V. Eder, M. C. Machet, D. Courteix e P. Bonnet. Moderate exercise training does not worsen left ventricle remodeling and function in untreated severe hypertensive rats. **J Appl Physiol**, v.104, n.2, p.321-7. 2008.
- 12- Boluyt, M. O., L. O'neill, A. L. Meredith, O. H. Bing, W. W. Brooks, C. H. Conrad, M. T. Crow e E. G. Lakatta. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. **Circ Res**, v.75, n.1, p.23-32. 1994.
- 13- Brooksby, P., A. J. Levi e J. V. Jones. Contractile properties of ventricular myocytes isolated from spontaneously hypertensive rat. **J Hypertens**, v.10, n.6, p.521-7. 1992.

14- _____. Investigation of the mechanisms underlying the increased contraction of hypertrophied ventricular myocytes isolated from the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovasc Res**, v.27, n.7, p.1268-77. 1993.

15- Brum, P. C., G. J. Da Silva, E. D. Moreira, F. Ida, C. E. Negrão e E. M. Krieger. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v.36, n.6, p.1018-22. 2000.

16- Buttrick, P. M., M. Kaplan, L. A. Leinwand e J. Scheuer. Alterations in gene expression in the rat heart after chronic pathological and physiological loads. **J Mol Cell Cardiol**, v.26, n.1, p.61-7. 1994.

17- Calaghan, S. C. e E. White. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. **Prog Biophys Mol Biol**, v.71, n.1, p.59-90. 1999.

18- Chen-Izu, Y., L. Chen, T. Banyasz, S. L. Mcculle, B. Norton, S. M. Scharf, A. Agarwal, A. Patwardhan, L. T. Izu e C. W. Balke. Hypertension-induced remodeling of cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes occurs prior to hypertrophy development. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.293, n.6, p.3301-10. 2007.

19- Chicco, A. J., S. A. Mccune, C. A. Emter, G. C. Sparagna, M. L. Rees, D. A. Bolden, K. D. Marshall, R. C. Murphy e R. L. Moore. Low-intensity exercise training delays heart failure and improves survival in female hypertensive heart failure rats. **Hypertension**, v.51, n.4, p.1096-102. 2008.

20- Coimbra, R., L. S. Sanchez, J. M. Potenza, L. V. Rossoni, S. L. Amaral e L. C. Michelini. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? **Hypertension**, v.52, n.3, p.514-21. 2008.

21- Collins, H. L., A. M. Loka e S. E. Dicarlo. Daily exercise-induced cardioprotection is associated with changes in calcium regulatory proteins in hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.288, n.2, p.532-40. 2005.

22- Convertino, V. A. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. **Med Sci Sports Exerc**, v.29, n.2, p.191-6. 1997.

23- Coyle, E. F., M. K. Hemmert e A. R. Coggan. Effects of detraining on cardiovascular responses to exercise: role of blood volume. **J Appl Physiol**, v.60, n.1, p.95-9. 1986.

24- Craig, B. W., G. Martin, J. Betts, M. Lungren, V. Lambret e S. Kaiserauer. The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. **Mech Ageing Dev**, v.57, n.1, p.49-61. 1991.

25- De La Bastie, D., D. Levitsky, L. Rappaport, J. J. Mercadier, F. Marotte, C. Wisnewsky, V. Brovkovich, K. Schwartz e A. M. Lompre. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca^{2+} -ATPase gene in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. **Circ Res**, v.66, n.2, p.554-64. 1990.

26- Delbridge, L. M., H. Satoh, W. Yuan, J. W. Bassani, M. Qi, K. S. Ginsburg, A. M. Samarel e D. M. Bers. Cardiac myocyte volume, Ca^{2+} fluxes, and sarcoplasmic reticulum loading in pressure-overload hypertrophy. **Am J Physiol**, v.272, n.5, p.2425-35. 1997.

- 27- Delgado, J., A. Saborido, M. Moran e A. Megias. Chronic and acute exercise do not alter Ca^{2+} regulatory systems and ectonucleotidase activities in rat heart. **J Appl Physiol**, v.87, n.1, p.152-60. 1999.
- 28- Diffee, G. M. Adaptation of cardiac myocyte contractile properties to exercise training. **Exerc Sport Sci Rev**, v.32, n.3, p.112-9. 2004.
- 29- Diffee, G. M. e E. Chung. Altered single cell force-velocity and power properties in exercise-trained rat myocardium. **J Appl Physiol**, v.94, n.5, p.1941-8. 2003.
- 30- Diffee, G. M. e D. F. Nagle. Exercise training alters length dependence of contractile properties in rat myocardium. **J Appl Physiol**, v.94, n.3, p.1137-44. 2003a.
- 31- _____. Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. **J Appl Physiol**, v.95, n.1, p.35-42. 2003b.
- 32- Diffee, G. M., E. A. Seversen e M. M. Titus. Exercise training increases the $\text{Ca}^{(2+)}$ sensitivity of tension in rat cardiac myocytes. **J Appl Physiol**, v.91, n.1, p.309-15. 2001.
- 33- Doggrell, S. A. e L. Brown. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovasc Res**, v.39, n.1, p.89-105. 1998.
- 34- Emter, C. A., S. A. Mccune, G. C. Sparagna, M. J. Radin e R. L. Moore. Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.289, n.5, p.2030-8. 2005.
- 35- Evangelista, F. S., S. E. D. Martuchi, C. E. Negrão e P. C. Brum. Detraining effects on the autonomic regulation of heart rate and $\text{VO}_{2\text{max}}$ in rats. **Med Sci Sports Exerc**, v.31, n.5, p.225. 1999.
- 36- _____. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. **Braz J Med Biol Res**, v.38, n.7, p.1141-6. 2005.
- 37- Fowler, M. R., J. R. Naz, M. D. Graham, G. Bru-Mercier, S. M. Harrison e C. H. Orchard. Decreased Ca^{2+} extrusion via $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in epicardial left ventricular myocytes during compensated hypertrophy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.288, n.5, p.2431-8. 2005.
- 38- Fowler, M. R., J. R. Naz, M. D. Graham, C. H. Orchard e S. M. Harrison. Age and hypertrophy alter the contribution of sarcoplasmic reticulum and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange to Ca^{2+} removal in rat left ventricular myocytes. **J Mol Cell Cardiol**, v.42, n.3, p.582-9. 2007.
- 39- Frey, N. e E. N. Olson. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. **Annu Rev Physiol**, v.65, p.45-79. 2003.
- 40- Garciarena, C. D., O. A. Pinilla, M. B. Nolly, R. P. Laguens, E. M. Escudero, H. E. Cingolani e I. L. Ennis. Endurance Training in the Spontaneously Hypertensive Rat. Conversion of Pathological into Physiological Cardiac Hypertrophy. **Hypertension**, v.53, n.4, p.708-714. 2009.
- 41- Gerdes, A. M. e J. M. Capasso. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure. **J Mol Cell Cardiol**, v.27, n.3, p.849-56. 1995.

- 42- Giada, F., E. Bertaglia, B. De Piccoli, M. Franceschi, F. Sartori, A. Raviele e P. Pascotto. Cardiovascular adaptations to endurance training and detraining in young and older athletes. **Int J Cardiol**, v.65, n.2, p.149-55. 1998.
- 43- Gomes-Filho, A., A. J. Ferreira, S. H. Santos, S. R. Neves, E. R. Silva Camargos, L. K. Becker, H. A. Belchior, M. F. Dias-Peixoto, S. V. Pinheiro e R. A. Santos. Selective increase of Angiotensin-(1-7) and its receptor in spontaneously hypertensive rat hearts subjected to physical training. **Exp Physiol**, v.93, n.5, p.589-98. 2008.
- 44- González, A., B. López e J. Díez. Myocardial fibrosis in arterial hypertension. **Eur Heart J Supplements**, v.4, p.18-22. 2002.
- 45- Grassi, G., G. Seravalle, D. A. Calhoun e G. Mancia. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. **Hypertension**, v.23, n.3, p.294-301. 1994.
- 46- Hagberg, J. M., J. J. Park e M. D. Brown. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. **Sports Med**, v.30, n.3, p.193-206. 2000.
- 47- Hagg, U., I. Andersson, A. S. Naylor, J. Gronros, I. H. Jonsdottir, G. Bergstrom e L. M. Gan. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. **Clin Sci (Lond)**, v.107, n.6, p.571-81. 2004.
- 48- Hamer, M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. **Sports Med**, v.36, n.2, p.109-16. 2006.
- 49- Hinderliter, A., A. Sherwood, E. C. Gullette, M. Babyak, R. Waugh, A. Georgiades e J. A. Blumenthal. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. **Arch Intern Med**, v.162, n.12, p.1333-9. 2002.
- 50- Horta, P. P., J. J. De Carvalho e C. A. Mandarim-De-Lacerda. Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci**, v.77, n.26, p.3336-43. 2005.
- 51- Hua, L., C. A. D. Brown, S. Hains, M. Godwin e J. Parlow. Effects of Low-Intensity Exercise Conditioning on Blood Pressure, Heart Rate, and Autonomic Modulation of Heart Rate in Men and Women with Hypertension. **Biol Res Nurs**, v.00, n.00, p.1-15. 2009.
- 52- Kemi, O. J., O. Ellingsen, M. Ceci, S. Grimaldi, G. L. Smith, G. Condorelli e U. Wisloff. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca^{2+} cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. **J Mol Cell Cardiol**, v.43, n.3, p.354-61. 2007.
- 53- Kemi, O. J., O. Ellingsen, G. L. Smith e U. Wisloff. Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. **Front Biosci**, v.13, p.356-68. 2008.
- 54- Kemi, O. J., P. M. Haram, J. P. Loennechen, J. B. Osnes, T. Skomedal, U. Wisloff e O. Ellingsen. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovasc Res**, v.67, n.1, p.161-72. 2005.
- 55- Kemi, O. J., P. M. Haram, U. Wisloff e O. Ellingsen. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. **Circulation**, v.109, n.23, p.2897-904. 2004.

- 56- Kennedy, D., E. Omran, S. M. Periyasamy, J. Nadoor, A. Priyadarshi, J. C. Willey, D. Malhotra, Z. Xie e J. I. Shapiro. Effect of chronic renal failure on cardiac contractile function, calcium cycling, and gene expression of proteins important for calcium homeostasis in the rat. **J Am Soc Nephrol**, v.14, n.1, p.90-7. 2003.
- 57- Kokkinos, P. F., P. Narayan, J. A. Colleran, A. Pittaras, A. Notargiacomo, D. Reda e V. Papademetriou. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. **N Engl J Med**, v.333, n.22, p.1462-7. 1995.
- 58- Kolwicz, S. C., H. Kubo, S. M. Macdonnell, S. R. Houser e J. R. Libonati. Effects of forskolin on inotropic performance and phospholamban phosphorylation in exercise-trained hypertensive myocardium. **J Appl Physiol**, v.102, n.2, p.628-33. 2007.
- 59- Kramer, C. Y. Extension of multiple range tests to group means with unequal numbers of replications. **Biometrics**, v.12, p.307-10. 1956.
- 60- Kramer, J. M., J. A. Beatty, H. R. Little, E. D. Plowey e T. G. Waldrop. Chronic exercise alters caudal hypothalamic regulation of the cardiovascular system in hypertensive rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.280, n.2, p.R389-97. 2001.
- 61- Lajoie, C., A. Calderone e L. Beliveau. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. **Pflugers Arch**, v.449, n.1, p.26-32. 2004.
- 62- Laughlin, M. H., M. E. Schaefer e M. Sturek. Effect of exercise training on intracellular free Ca^{2+} transients in ventricular myocytes of rats. **J Appl Physiol**, v.73, n.4, p.1441-8. 1992.
- 63- Legaz-Arrese, A., M. Gonzalez-Carretero e I. Lacambra-Blasco. Adaptation of left ventricular morphology to long-term training in sprint- and endurance-trained elite runners. **Eur J Appl Physiol**, v.96, n.6, p.740-6. 2006.
- 64- Lesniak, K. T. e P. M. Dubbert. Exercise and hypertension. **Curr Opin Cardiol**, v.16, n.6, p.356-9. 2001.
- 65- Li, S. Y., K. L. Golden, Y. Jiang, G. J. Wang, J. R. Privratsky, X. Zhang, A. R. Eason, B. Culver e J. Ren. Inhibition of sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase differentially regulates contractile function in cardiac myocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats: role of Ca^{2+} regulatory proteins. **Cell Biochem Biophys**, v.42, n.1, p.1-12. 2005.
- 66- MacDonnell, S. M., H. Kubo, D. L. Crabbe, B. F. Renna, P. O. Reger, J. Mohara, L. A. Smithwick, W. J. Koch, S. R. Houser e J. R. Libonati. Improved myocardial beta-adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. **Circulation**, v.111, n.25, p.3420-8. 2005.
- 67- Madsen, K., P. K. Pedersen, M. S. Djurhuus e N. A. Klitgaard. Effects of detraining on endurance capacity and metabolic changes during prolonged exhaustive exercise. **J Appl Physiol**, v.75, n.4, p.1444-51. 1993.

- 68- Marini, M., E. Falcieri, V. Margonato, D. Trere, R. Lapalombella, S. Di Tullio, C. Marchionni, S. Burattini, M. Samaja, F. Esposito e A. Veicsteinas. Partial persistence of exercise-induced myocardial angiogenesis following 4-week detraining in the rat. **Histochem Cell Biol**, v.129, n.4, p.479-87. 2008.
- 69- Matsubara, L. S., S. Narikawa, A. L. Ferreira, S. A. Paiva, L. M. Zornoff e B. B. Matsubara. [Myocardial remodeling in chronic pressure or volume overload in the rat heart]. **Arq Bras Cardiol**, v.86, n.2, p.126-30. 2006.
- 70- McCall, E., K. S. Ginsburg, R. A. Bassani, T. R. Shannon, M. Qi, A. M. Samarel e D. M. Bers. Ca flux, contractility, and excitation-contraction coupling in hypertrophic rat ventricular myocytes. **Am J Physiol**, v.274, n.4 Pt 2, p.H1348-60. 1998.
- 71- McCrossan, Z. A., R. Billeter e E. White. Transmural changes in size, contractile and electrical properties of SHR left ventricular myocytes during compensated hypertrophy. **Cardiovasc Res**, v.63, n.2, p.283-92. 2004.
- 72- McMullen, J. R. e G. L. Jennings. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.34, n.4, p.255-62. 2007.
- 73- Mion Jr., D., O. Kohlmann Jr., C. A. Machado, C. Amodeo, M. A. M. Gomes, J. N. Praxedes, F. Nobre, A. Brandão, M. T. Zanella e J. L. Gusmão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.13, n.4, p.256-312. 2006.
- 74- Mokelke, E. A., B. M. Palmer, J. Y. Cheung e R. L. Moore. Endurance training does not affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. **Am J Physiol**, v.273, n.3, p.1193-7. 1997.
- 75- Monteiro, M. F. e D. C. Sobral Filho. Physical exercise and blood pressure control. **Rev Bras Med Esporte**, v.10, n.6, p.513-6. 2004.
- 76- Moore, R. L. e D. H. Korzick. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. **Prog Cardiovasc Dis**, v.37, n.6, p.371-96. 1995.
- 77- Moore, R. L., T. I. Musch, R. V. Yelamarty, R. C. Scaduto, Jr., A. M. Semanchick, M. Elensky e J. Y. Cheung. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. **Am J Physiol**, v.264, n.5, p.1180-9. 1993.
- 78- Mostarda, C., A. Rogow, I. C. Moraes Silva, R. N. De La Fuente, L. Jorge, B. Rodrigues, M. V. Heeren, E. G. Caldini, K. De Angelis e M. C. Irigoyen. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Auton Neurosci**, v.145, n.1-2, p.11-16. 2009.
- 79- Mughal, M. A., I. A. Alvi, I. A. Akhund e A. K. Ansari. The effects of aerobic exercise training on resting blood pressure in hypertensive patients. **J Pak Med Assoc**, v.51, n.6, p.222-6. 2001.
- 80- Mujika, I. e S. Padilla. Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. **Med Sci Sports Exerc**, v.33, n.3, p.413-21. 2001.

- 81- Natali, A. J., D. L. Turner, S. M. Harrison e E. White. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. **J Exp Biol**, v.204, n.6, p.1191-9. 2001.
- 82- Natali, A. J., L. A. Wilson, M. Peckham, D. L. Turner, S. M. Harrison e E. White. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. **J Physiol**, v.541, n.3, p.863-75. 2002.
- 83- Naylor, L. H., K. George, G. O'driscoll e D. J. Green. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. **Sports Med**, v.38, n.1, p.69-90. 2008.
- 84- Obert, P., S. Mandigout, A. Vinet, L. D. N'guyen, F. Stecken e D. Courteix. Effect of aerobic training and detraining on left ventricular dimensions and diastolic function in prepubertal boys and girls. **Int J Sports Med**, v.22, n.2, p.90-6. 2001.
- 85- Olsson, M. C., B. M. Palmer, B. L. Stauffer, L. A. Leinwand e R. L. Moore. Morphological and functional alterations in ventricular myocytes from male transgenic mice with hypertrophic cardiomyopathy. **Circ Res**, v.94, n.2, p.201-7. 2004.
- 86- Opie, L. H. **The Heart Physiology, from Cell to Circulation**. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers. 1998. 637 p.
- 87- Padmala, S. e S. S. Demir. Computational model of the ventricular action potential in adult spontaneously hypertensive rats. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v.14, n.9, p.990-5. 2003.
- 88- Palmer, B. M., J. M. Lynch, S. M. Snyder e R. L. Moore. Renal hypertension prevents run training modification of cardiomyocyte diastolic Ca^{2+} regulation in male rats. **J Appl Physiol**, v.90, n.6, p.2063-9. 2001.
- 89- Palmer, B. M., E. A. Mokelke, A. M. Thayer e R. L. Moore. Mild renal hypertension alters run training effects on the frequency response of rat cardiomyocyte mechanics. **J Appl Physiol**, v.95, n.5, p.1799-807. 2003.
- 90- Palmer, B. M., A. M. Thayer, S. M. Snyder e R. L. Moore. Shortening and $[Ca^{2+}]$ dynamics of left ventricular myocytes isolated from exercise-trained rats. **J Appl Physiol**, v.85, n.6, p.2159-68. 1998.
- 91- Passos, V. M. A., T. D. Assis e S. M. Barreto. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiol Serv Saude**, v.15, n.1, p.35-45. 2006.
- 92- Pawlush, D. G., R. L. Moore, T. I. Musch e W. R. Davidson, Jr. Echocardiographic evaluation of size, function, and mass of normal and hypertrophied rat ventricles. **J Appl Physiol**, v.74, n.5, p.2598-605. 1993.
- 93- Pelliccia, A., B. J. Maron, R. De Luca, F. M. Di Paolo, A. Spataro e F. Culasso. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. **Circulation**, v.105, n.8, p.944-9. 2002.
- 94- Perreault, C. L., O. H. Bing, W. W. Brooks, B. J. Ransil e J. P. Morgan. Differential effects of cardiac hypertrophy and failure on right versus left ventricular calcium activation. **Circ Res**, v.67, n.3, p.707-12. 1990.

- 95- Pescatello, L. S., B. A. Franklin, R. Fagard, W. B. Farquhar, G. A. Kelley e C. A. Ray. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v.36, n.3, p.533-53. 2004.
- 96- Pinto, A., D. Di Raimondo, A. Tuttolomondo, P. Fernandez, V. Arnao e G. Licata. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to evaluate effects on blood pressure of physical activity in hypertensive patients. **Clin J Sport Med**, v.16, n.3, p.238-43. 2006.
- 97- Reger, P. O., M. F. Barbe, M. Amin, B. F. Renna, L. A. Hewston, S. M. Macdonnell, S. R. Houser e J. R. Libonati. Myocardial hypoperfusion/reperfusion tolerance with exercise training in hypertension. **J Appl Physiol**, v.100, n.2, p.541-7. 2006.
- 98- Richey, P. A. e S. P. Brown. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. **J Sports Sci**, v.16, n.2, p.129-41. 1998.
- 99- Rinder, M. R., R. J. Spina, L. R. Peterson, C. J. Koenig, C. R. Florence e A. A. Ehsani. Comparison of effects of exercise and diuretic on left ventricular geometry, mass, and insulin resistance in older hypertensive adults. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.287, n.2, p.360-8. 2004.
- 100- Rondon, M. U. P. B. e P. C. Brum. Exercício fisico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.10, n.2, p.134-9. 2003.
- 101- Satoh, H., L. M. Delbridge, L. A. Blatter e D. M. Bers. Surface:volume relationship in cardiac myocytes studied with confocal microscopy and membrane capacitance measurements: species-dependence and developmental effects. **Biophys J**, v.70, n.3, p.1494-504. 1996.
- 102- Schaible, T. F., A. Malhotra, G. Ciambrone, P. Buttrick e J. Scheuer. Combined effects of hypertension and chronic running program on rat heart. **J Appl Physiol**, v.63, n.1, p.322-7. 1987.
- 103- Schaible, T. F., A. Malhotra, G. J. Ciambrone e J. Scheuer. Chronic swimming reverses cardiac dysfunction and myosin abnormalities in hypertensive rats. **J Appl Physiol**, v.60, n.4, p.1435-41. 1986.
- 104- Schillinger, K. J., S. Y. Tsai, G. E. Taffet, A. K. Reddy, A. J. Marian, M. L. Entman, K. Oka, L. Chan e B. W. O'malley. Regulatable atrial natriuretic peptide gene therapy for hypertension. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.102, n.39, p.13789-94. 2005.
- 105- Schultz, R. L., J. G. Swallow, R. P. Waters, J. A. Kuzman, R. A. Redetzke, S. Said, G. M. De Escobar e A. M. Gerdes. Effects of Excessive Long-Term Exercise on Cardiac Function and Myocyte Remodeling in Hypertensive Heart Failure Rats. **Hypertension**. 2007.
- 106- Sharman, J. E. e M. Stowasser. Australian Association for Exercise and Sports Science Position Statement on Exercise and Hypertension. **J Sci Med Sport**, v.12, n.2, p.252-7. 2009.
- 107- Siri, F. M., J. Krueger, C. Nordin, Z. Ming e R. S. Aronson. Depressed intracellular calcium transients and contraction in myocytes from hypertrophied and failing guinea pig hearts. **Am J Physiol**, v.261, n.2, p.514-30. 1991.

108- Sumida, E., M. Nohara, A. Muro, E. Sumida, H. Kaku, Y. Koga, H. Toshima e T. Imaizumi. Altered calcium handling in compensated hypertrophied rat cardiomyocytes induced by pressure overload. **Jpn Circ J**, v.62, n.1, p.36-46. 1998.

109- Sun, M. W., F. L. Qian, J. Wang, T. Tao, J. Guo, L. Wang, A. Y. Lu e H. Chen. Low-intensity voluntary running lowers blood pressure with simultaneous improvement in endothelium-dependent vasodilatation and insulin sensitivity in aged spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res**, v.31, n.3, p.543-52. 2008.

110- Tsai, J. C., H. Y. Yang, W. H. Wang, M. H. Hsieh, P. T. Chen, C. C. Kao, P. F. Kao, C. H. Wang e P. Chan. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. **Clin Exp Hypertens**, v.26, n.3, p.255-65. 2004.

111- Tukey, J. W. Allowances for various types of error rates. **Unpublished IMS address, Chicago, IL**. 1952.

112- _____. The problem of multiple comparisons. **Unpublished manuscript**. 1953.

113- Turner, M. J., R. J. Spina, W. M. Kohrt e A. A. Ehsani. Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.55, n.4, p.245-51. 2000.

114- Turpeinen, A. K., J. T. Kuikka, E. Vanninen, P. Vainio, R. Vanninen, H. Litmanen, V. A. Koivisto, K. Bergstrom e M. I. Uusitupa. Athletic heart: a metabolic, anatomical, and functional study. **Med Sci Sports Exerc**, v.28, n.1, p.33-40. 1996.

115- Vasan, R. S., M. G. Larson, E. P. Leip, J. C. Evans, C. J. O'donnell, W. B. Kannel e D. Levy. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v.345, n.18, p.1291-7. 2001.

116- Ventura-Clapier, R., B. Mettauer e X. Bigard. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. **Cardiovasc Res**, v.73, n.1, p.10-8. 2007.

117- Véras-Silva, A. S., K. C. Mattos, N. S. Gava, P. C. Brum, C. E. Negrão e E. M. Krieger. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol**, v.273, n.6, p.2627-31. 1997.

118- Volaklis, K. A., H. T. Douda, P. F. Kokkinos e S. P. Tokmakidis. Physiological alterations to detraining following prolonged combined strength and aerobic training in cardiac patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.13, n.3, p.375-80. 2006.

119- Vona, M., A. Rossi, P. Capodaglio, S. Rizzo, P. Servi, M. De Marchi e F. Cobelli. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. **Am Heart J**, v.147, n.6, p.1039-46. 2004.

120- Weber, K. T. Cardioreparation in hypertensive heart disease. **Hypertension**, v.38, n.3, p.588-91. 2001.

121- Whelton, S. P., A. Chin, X. Xin e J. He. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann Intern Med**, v.136, n.7, p.493-503. 2002.

122- White, F. C., G. Witzel, E. A. Breisch, C. M. Bloor e L. E. Nimmo. Regional capillary and myocyte distribution in normal and exercise trained male and female rat hearts. **Am J Cardiovasc Pathol**, v.2, n.3, p.247-53. 1988.

123- Wisloff, U., J. P. Loennechen, S. Currie, G. L. Smith e O. Ellingsen. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca^{2+} sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. **Cardiovasc Res**, v.54, n.1, p.162-74. 2002.

124- Wisloff, U., J. P. Loennechen, G. Falck, V. Beisvag, S. Currie, G. L. Smith e O. Ellingsen. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. **Cardiovasc Res**, v.50, n.3, p.495-508. 2001.

125- Wisloff, U., S. M. Najjar, O. Ellingsen, P. M. Haram, S. Swoap, Q. Al-Share, M. Fernstrom, K. Rezaei, S. J. Lee, L. G. Koch e S. L. Britton. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. **Science**, v.307, n.5708, p.418-20. 2005.

126- Wold, L. E., D. P. Relling, J. Duan, F. L. Norby e J. Ren. Abrogated leptin-induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension: role of Jak/STAT pathway. **Hypertension**, v.39, n.1, p.69-74. 2002.

127- Woodiwiss, A. J., T. Oosthuyse e G. R. Norton. Reduced cardiac stiffness following exercise is associated with preserved myocardial collagen characteristics in the rat. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v.78, n.2, p.148-54. 1998.

128- Yelamarty, R. V., R. L. Moore, F. T. Yu, M. Elensky, A. M. Semanchick e J. Y. Cheung. Relaxation abnormalities in single cardiac myocytes from renovascular hypertensive rats. **Am J Physiol**, v.262, n.4, p.980-90. 1992.

129- Zhang, X. Q., J. Song, L. L. Carl, W. Shi, A. Qureshi, Q. Tian e J. Y. Cheung. Effects of sprint training on contractility and $[Ca^{2+}]_{(i)}$ transients in adult rat myocytes. **J Appl Physiol**, v.93, n.4, p.1310-7. 2002.

