

*Diego Fernando Batista*

**INFLUÊNCIA DO PERÍODO DE INÍCIO DO  
EXERCÍCIO FÍSICO NA REMODELAÇÃO  
VENTRICULAR APÓS O INFARTO DO  
MIOCÁRDIO**

BOTUCATU  
2013

*Diego Fernando Batista*

**INFLUÊNCIA DO PERÍODO DE INÍCIO DO  
EXERCÍCIO FÍSICO NA REMODELAÇÃO  
VENTRICULAR APÓS O INFARTO DO  
MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientador: Prof. Dr. Leonardo Mamede Zornoff**

BOTUCATU  
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

**Batista, Diego Fernando.**

Influência do período de início do exercício físico na remodelação ventricular após o infarto do miocárdio / Diego Fernando Batista. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Leonardo Antônio Mamede Zornoff

Coorientador: Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Capes: 40101002

1. Exercícios físicos. 2. Infarto do miocárdio. 3. Rato como animal de laboratório. 4. Coração - Ventrículos.

Palavras-chave: Exercício físico; Infarto; Remodelação.

---

*"O homem que não tem imaginação não tem asas."*

*Muhammad Ali*

---

# *Dedicatória*



*Aos meus pais **Maria** e **Celso**, por serem meus exemplos de vida, pelos ensinamentos, caráter, dedicação, humildade, amor, incentivo, perdão e auxílio ao próximo e pelo incentivo, dedicação e esforço para que eu chegasse até aqui, os quais jamais serão esquecidos.*

*Aos meus irmãos **Barbara** e **Vinicius** pelo incentivo, pelas longas conversas e carinho de sempre. À minha avó **Clementina**, nunca me esquecerei dos nossos momentos, nossas conversas, seus conselhos e por ter sido tão importante em minha vida, e por se fazer presente apesar de ter ido morar com Deus.*

*A minha namorada **Isabel** pelo incentivo diário na minha vida profissional, pelos conselhos e por fazer meus dias melhores.*

*A toda minha família pelo apoio.*

---

*Agradecimento  
Especial*



*Ao professor Leonardo Antonio Mamede Zornoff pelos valiosos ensinamentos, paciência, dedicação e generosidade, por vezes por mim mal compreendidos, mas quais os ensinamentos e exemplo eu levarei para toda a vida.*

*A professora Dr. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla pela dedicação e ensinamentos e por participar da coautoria desse projeto.*

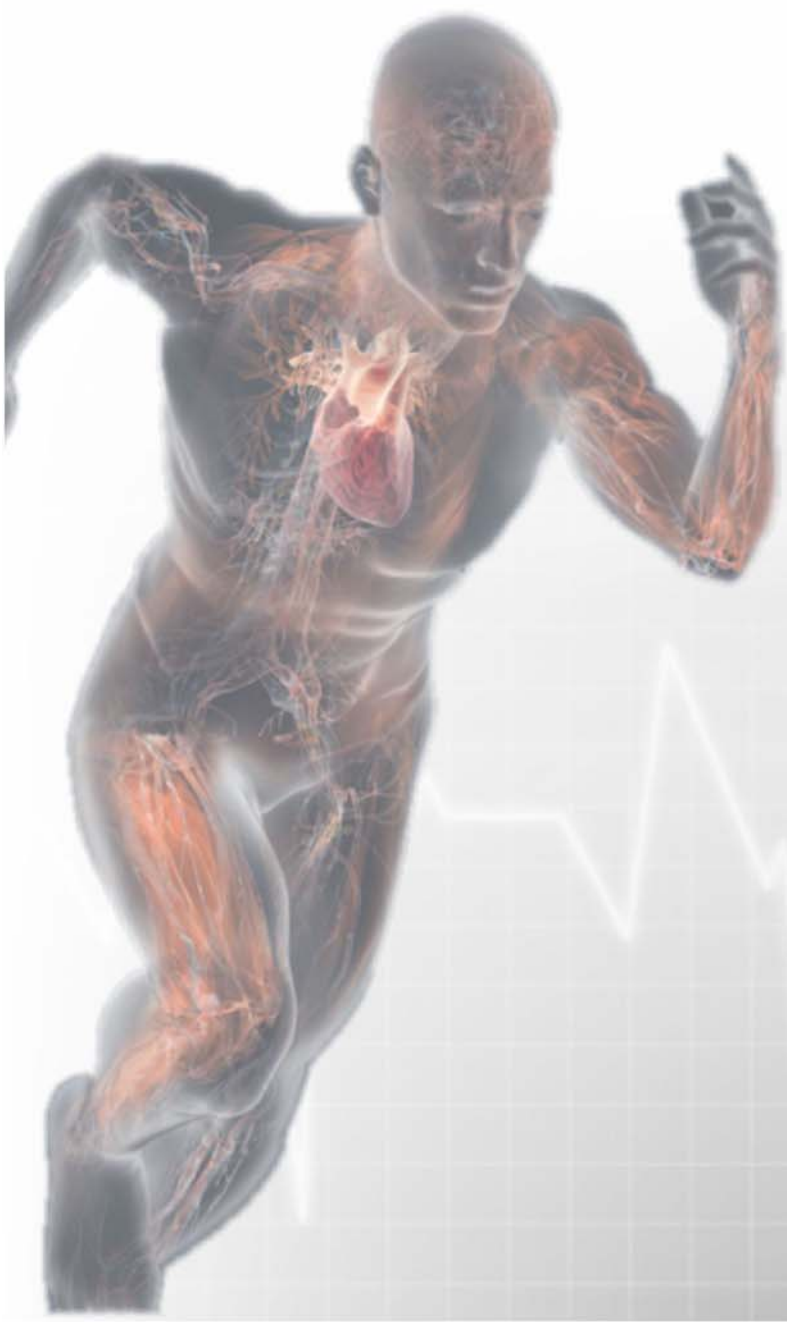
*Ao professor Sérgio Alberto Rupp de Paiva e ao Dr. Marcos Ferreria Minicucci obrigada pelos ensinamentos e auxílio no mestrado. Toda a minha admiração.*

*Muito Obrigado!*

---



# *Agradecimientos*



À Deus por me iluminar, guiar e abençoar em todas as horas da minha vida, mesmo quando tudo parecia desmoronar e meu chão ser retirado de meus pés, e pelas oportunidades proporcionadas.

Aos meus amigos de laboratório **Beatriz** um agradecimento em especial, **Priscila, Renata, Dijon, Andréa, Bruna**, grandes companheiros de trabalho, desculpem por algo. Adoro vocês!

Ao Prof. Dr **Katashi Okoshi** pela realização do estudo ecocardiográfico e por ter auxiliado na prova de qualificação.

Ao Prof. Dr. **Marcos Ferreira Minicci**, pelos ensinamentos e pelas sugestões na prova de qualificação.

À Dra. **Bertha Furlan Polegato** pela realização do estudo do coração isolado, e pelas conversas e ensinamentos.

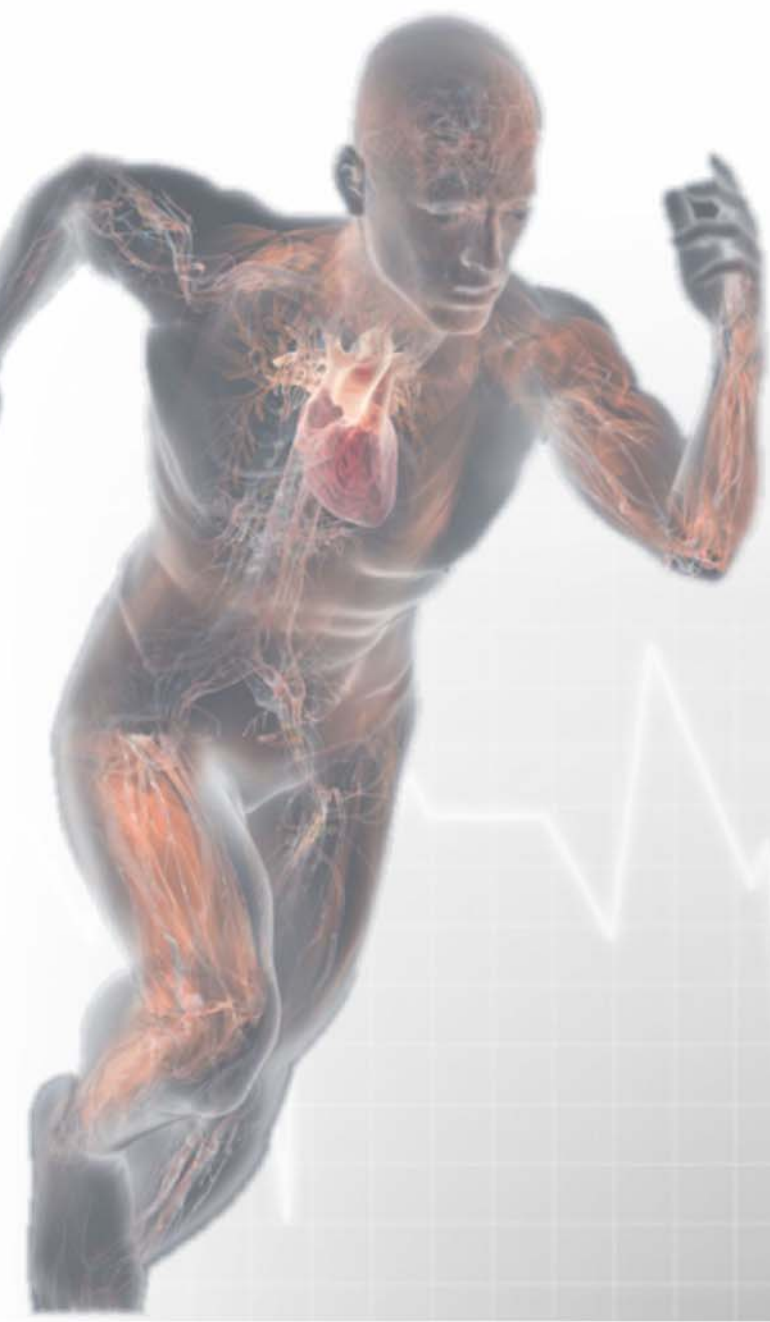
A prof<sup>a</sup>. Dra. **Ana Angélica** do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP por ter aberto seu laboratório para realização de análises.

Aos funcionários do Departamento e do Laboratório Experimental de Clínica Médica, **Mário Bruno, José Carlos Georgete, Sandra Fábio, Sueli Clara, Elenize Jamas, Corina Corrêa, Camila Camacho, Vitor Souza, Rogério Monteiro, José Aparecido de Souza, Elizangela Silva, Bruno Fajiolli, Bruno Silva, Alexandre Loureiro, Renato Pereira, Laura Andrade Câmara, Mario Augusto Dallaqua**. Obrigada pelo auxílio e simpatia. Ao pessoal da seção de Pós-Graduação, **Regina Spadin, Lílian Nunes, Andréa Devidé, Janete Nunes Silva e Nathanael Salles** pela disposição em sempre ajudar.

À bibliotecária **Meire e Élide**, pelo auxílio na revisão bibliográfica e confecção da ficha catalográfica deste trabalho. **A CAPES** pela concessão da bolsa de estudo e auxílio para realização desse projeto.

---

# Epigrafe

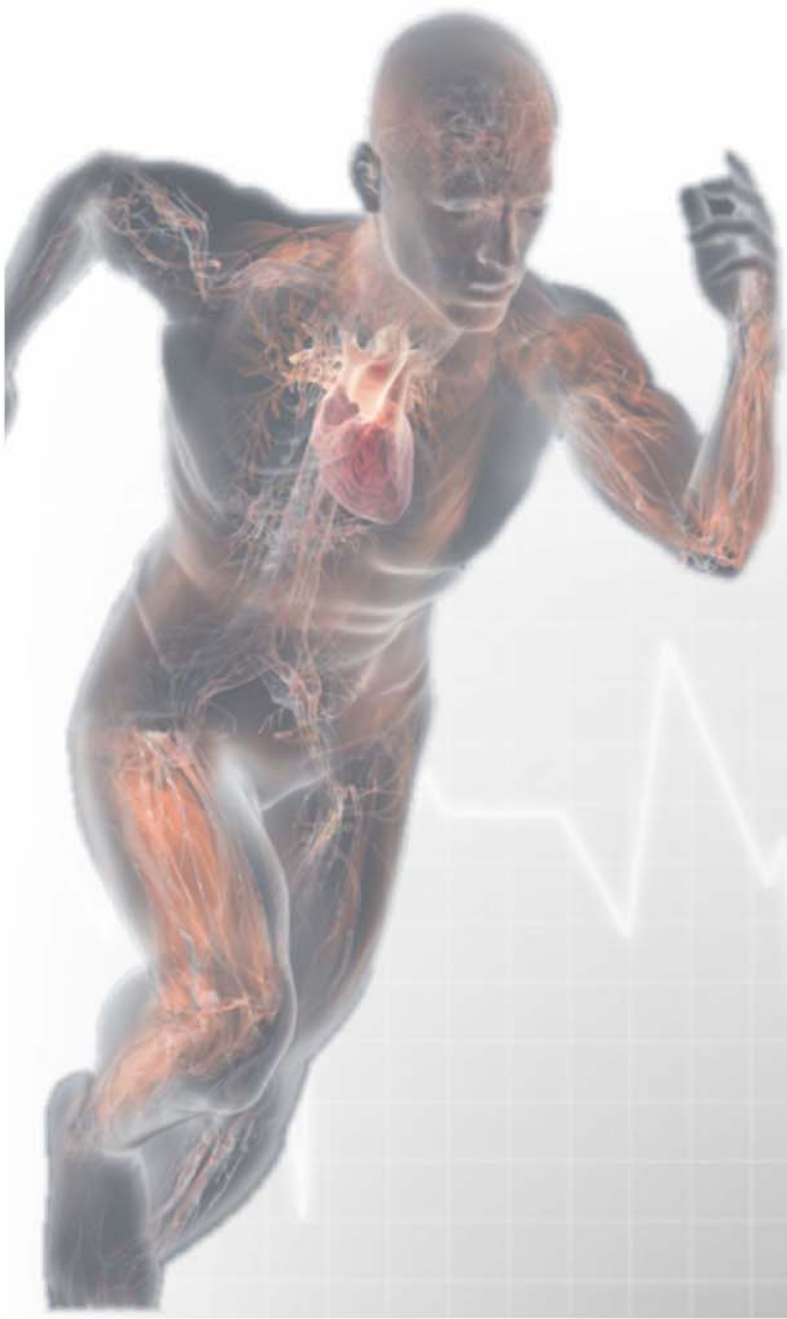


*"Impossível é apenas uma grande palavra usada por gente fraca que prefere viver no mundo como está em vez de usar o poder que tem para mudá-lo. Impossível não é um fato, é uma opinião. Impossível não é uma declaração, é um desafio. Impossível é hipotético. Impossível é temporário."*

*Muhammad Ali*

---

# *Sumário*

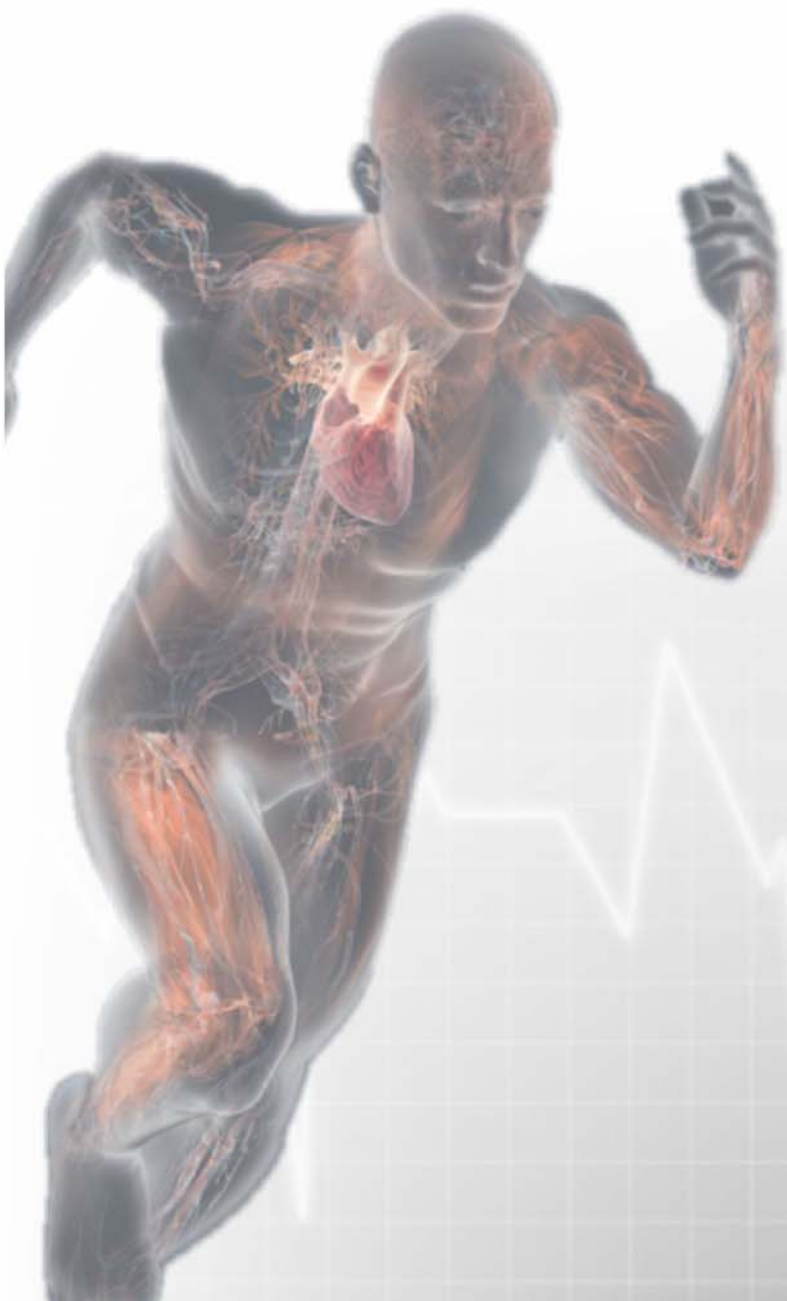


---

<b>Resumo.....</b>	<b>15</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>19</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>23</b>
<b>2. Hipótese.....</b>	<b>29</b>
<b>3. Objetivo .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Material e Métodos.....</b>	<b>33</b>
4.1. Delineamento Experimental.....	34
4.2. Infarto Experimental.....	34
4.3. Protocolo de Exercício Físico.....	35
4.4. Estudo Ecocardiográfico.....	35
4.5. Estudo do Coração Isolado.....	37
4.5.1. <i>Estudo da função ventricular em coração isolado: preparação de Langendorff.....</i>	37
4.6. Coleta de Material Biológico.....	39
4.7. Estudo bioquímico e histopatológico.....	40
4.7.1 <i>Estudo histopatológico.....</i>	41
4.7.2 <i>Estresse oxidativo cardíaco.....</i>	42
4.7.3 <i>Determinação do metabolismo energético.....</i>	43
<b>5. Análise estatística.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Resultados.....</b>	<b>45</b>
6.1. Estudo Ecocardiográfico.....	46
6.2. Estudo do Coração Isolado.....	51
6.3. Estudo morfológico.....	52
6.4. Estudo histológico.....	52
6.5. Estudo bioquímico.....	53
<b>7. Discussão.....</b>	<b>57</b>
<b>8. Conclusão.....</b>	<b>66</b>
<b>9. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>69</b>

---

# *Resumo*



O objetivo do nosso estudo foi de avaliar a influência do período de início da atividade física sobre a remodelação após o infarto em ratos, por meio de análise de variáveis morfológicas, funcionais, bioquímicas, celulares e intersticiais cardíacas. **Métodos:** foram utilizados ratos wistar, machos, entre 200 – 250g foram submetidos ao infarto experimental. Após 48hs do procedimento, os animais sobreviventes foram alocados em três grupos aleatoriamente: grupo S (n=24): grupo de animais infartados; grupo P (n=24): grupo de animais infartados exercitados precocemente; grupo T(n=24): grupos de animais infartados exercitados tardiamente. Após 3 meses de acompanhamento foi realizado estudo morfológico e funcional pelos seguintes métodos: coração isolado, ecocardiograma, morfometria e histologia. O estudo bioquímico foi realizado pela área de miócitos, tamanho do infarto e porcentagem de colágeno do tecido cardíaco, por espectrofotometria foram avaliados estresse oxidativo e metabolismo energético. A análise estatística foi realizada pelo teste de ANOVA de uma via, O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Os resultados morfológicos avaliados pelo ecocardiograma mostram que os animais do grupo exercitado tardiamente apresentaram menor espessura da parede septal que o grupo P (S=1,69±0,28; P=1,81±0,34; T=1,46±0,22; p=0,041) e menores áreas diastólicas (S=105±12; P=96±23; T=87±11; p=0,010) e sistólicas (S=76±8; P=69±8; T=62±9; p=0,012) que o grupo S. Em relação às variáveis funcionais avaliadas pelo ecocardiograma, o grupo T apresentou maiores valores da velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP) (S=24±4; P=28±6; T=29±3; p=0,050) e da onda A'média (S=2,37(2,25-3,25); P=2,7(2,5-3,0); T=3,5(3,5-4,4);

---



---

$p=0,040$ ) da onda A' Septal ( $S=2,50(2,0-3,25)$ ;  $P=2,5(2,12-3,0)$ ;  $T=4,0(3,12-4,0)$ ;  $p=0,019$ ) exceto o TRIV/R-R ( $S=50,2\pm 10,7$ ;  $P=66,0\pm 10,7$ ;  $T=61,3\pm 9,4$ ;  $p=0,018$ ) os animais P mostraram uma melhora em relação aos animais do grupo T. Não houve diferenças no tamanho do infarto entre os três grupos. Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças nas outras variáveis analisadas. Os resultados referentes ao estudo do coração isolado variando-se a pressão diastólica de 0 a 25 mmHg, os grupo P e T apresentaram maiores valores de pressão sistólica máxima, derivada positiva máxima de pressão e derivada negativa máxima de pressão que o grupo infartado; PS ( $S=51,25\pm 7,21$ ;  $P=84,37\pm 11,43$ ;  $T=84,50\pm 18,74$ );  $p=0,009$ )  $-dP/dt$ ; ( $S=437\pm 72$ ;  $P=1062\pm 216$ ;  $T=1437\pm 353$ ;  $p<0,001$ )  $+dP/dt$ ; ( $S=343\pm 108$ ;  $P=1156\pm 471$ ;  $T=962\pm 505$ ;  $p=0,047$ ). Em relação ao estudo morfológico avaliado após a eutanásia, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos avaliados. Em relação ao tamanho do infarto e à área seccional do cardiomiócito não foram encontradas diferenças entre os grupos. Em relação e diâmetro dos miócitos, os grupos P e T apresentaram maiores valores que os grupos S. ( $S=19,9\pm 2$ ;  $P=23,5\pm 3$ ;  $T=22,6\pm 1$ ;  $p=0,002$ ) Não foram encontradas diferenças entre os três grupos em relação ao índice de colágeno. Considerando as variáveis do estresse oxidativo, o tratamento com exercício físico não interferiu nos níveis aumentados de superóxido dismutase e nos níveis de glutathiona peroxidase, mas interferiu nos níveis de hidroperóxido de lipídio que interage na fluidez e permeabilidade da membrana. Os grupos P e T apresentaram melhora comparada com o grupo S ( $S=205,001\pm 17,032$ ;  $P=118,486\pm 29,864$ ;  $T=124,412\pm 21,310$ ;  $p<0,001$ ). Em relação às demais

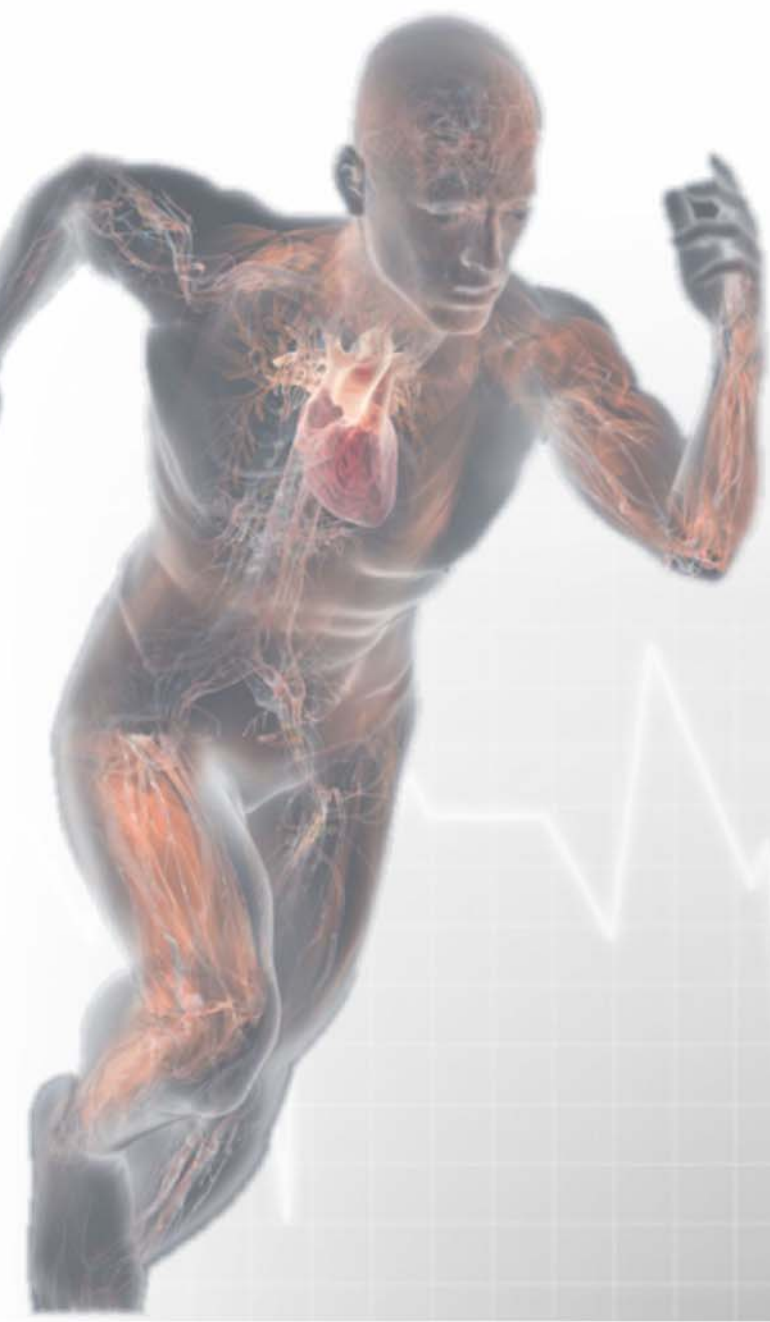
---

análises não foram encontradas diferenças. Considerando às variáveis do metabolismo energético, os animais dos grupos P e T apresentaram aumento dos níveis da CS e diminuição do LDH comparado com S, sugerindo aumento da oferta dos substratos para o metabolismo energético cardíaco, e uma atenuação do metabolismo anaeróbico, com conseqüente melhora do metabolismo aeróbico; CS (S =  $11,830 \pm 2,394$  (nmol/mg proteína); P =  $20,088 \pm 4,868$  (nmol/ mg proteína); T =  $14,682 \pm 2,958$  (nmol/ mg proteína; p 0,004); LDH (S =  $156,802 \pm 24,903$  (nmol/mg proteína); P =  $116,920 \pm 12,011$  (nmol/mg proteína); T =  $113,183 \pm 11,731$  (nmol/mg proteína); p<0,001).

**Conclusões:** nosso trabalho evidenciou que o exercício físico iniciado em ambos os períodos em animais infartados atenuou a remodelação cardíaca caracterizada por melhora das funções sistólicas e diastólicas, associado com atenuação do estresse oxidativo e aumento do substrato energético cardíaco. No entanto, nossos dados sugerem que o exercício tardio pode ser superior ao exercício iniciado em fase muito precoce, após a oclusão coronariana. Portanto nossos achados sugerem que o exercício físico após o IAM é benéfico, com melhora acentuada no exercício iniciado tardiamente.

---

# *Abstract*



The aim of our study was to evaluate the influence of the period of early physical activity on remodeling after infarction in rats by analysis of morphological, functional, biochemical, cellular and interstitial heart. Methods: Wistar rats were used, males, between 200 - 250g were subjected to experimental infarction. After 48 hours of the procedure, the surviving animals were randomly allocated into three groups: group S (n = 24): group of infarcted animals, group P (n = 24): group of infarcted animals exercised early; Group T (n = 24) : groups of infarcted animals exercised later. After 3 months of follow-up was conducted morphological and functional study of the following methods: isolated heart, echocardiography, histology and morphometry. Biochemical analysis was performed by the area of myocytes, infarct size and percentage of collagen in the cardiac tissue were assessed by spectrophotometry oxidative stress and energy metabolism. Statistical analysis was performed by ANOVA one-way, the significance level was 5%. Results: Morphological assessed by echocardiogram showed that the animals in the late exercised had lower septal wall thickness than the group P (S =  $1.69 \pm 0.28$ , P =  $1.81 \pm 0.34$ , T =  $1.46 \pm 0.22$ , p = 0.041) and lower diastolic areas (S =  $105 \pm 12$ , P =  $96 \pm 23$ , T =  $87 \pm 11$ , p = 0.010) and systolic (S =  $76 \pm 8$ , P =  $69 \pm 8$ , T =  $62 \pm 9$ , p = 0.012) than the group S. In relation to functional variables assessed by echocardiography, the T group had higher shortening velocity of the posterior wall (PWSV) (S =  $24 \pm 4$ , P =  $28 \pm 6$ , T =  $29 \pm 3$ , p = 0.050) and A'média wave (S = 2.37 (2.25 to 3.25), P = 2.7 (2.5 to 3.0), T = 3.5 (3.5-4.4); p = 0.040) of the wave A 'Septal (S = 2.50 (2.0 to 3.25) P = 2.5 (2.12 to 3.0), T = 4.0 (3.12 - 4.0), p = 0.019) except IVRT / RR (S =  $50.2 \pm 10.7$ , P =  $66.0 \pm 10.7$ , T =  $61.3 \pm 9.4$ , p = 0.018) the P

---

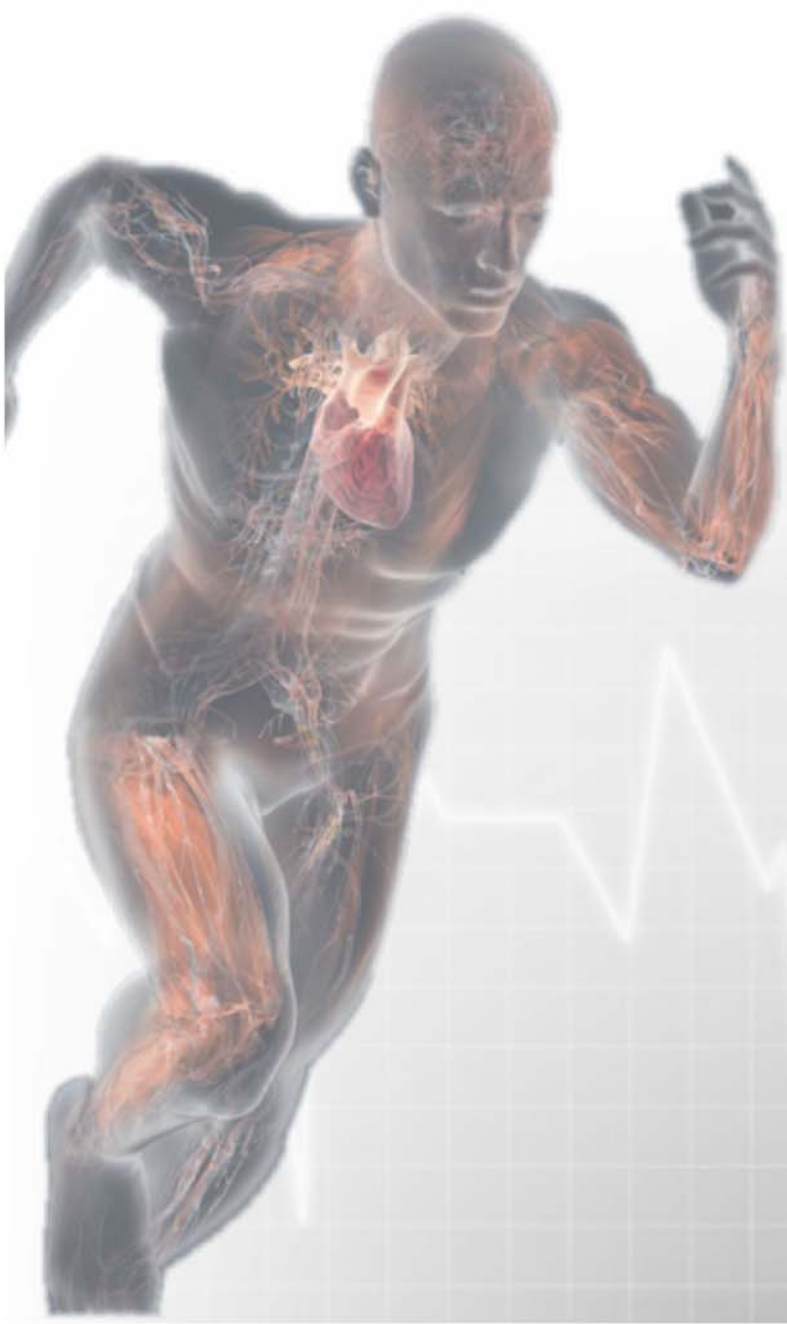
animals showed an improvement compared to the animals in group T. There were no differences in infarct size between the three groups. Similarly, no differences were found in other variables. The results for the study of isolated heart varying the diastolic pressure of 0 to 25 mmHg, the group P and T had higher values for systolic maximum pressure derivative maximum positive and maximum negative derivative pressure the infarcted group; PS ( $S = 51.25 \pm 7.21$ ,  $P = 84.37 \pm 11.43$ ,  $84.50 \pm T = 18.74$ ),  $p = 0.009$ )  $-dP/dt$ ; ( $S = 437 \pm 72$ ,  $P = 1062 \pm 216$ ,  $T = 1437 \pm 353$ ,  $p = <0.001$ )  $+ dP / dt$ ; ( $S = 343 \pm 108$ ,  $P = 1156 \pm 471$ ,  $962 \pm T = 505$ ,  $p = 0.047$ ). Regarding the morphological study evaluated after euthanasia, there were no statistical differences between the groups. In relation to infarct size and cross-sectional area of cardiomyocytes no differences were found between groups. With respect and myocyte diameter, P and T groups showed higher values than groups S. ( $S = 19.9 \pm 2$ ,  $P = 23.5 \pm 3$ ,  $T = 22.6 \pm 1$ ,  $p = 0.002$ ) There were no differences among the three groups in relation to the content of collagen. Considering the variables of oxidative stress, treatment with exercise did not affect the increased levels of superoxide dismutase and glutathione levels peroxidase but interfered with lipid hydroperoxide levels that interact in membrane permeability and fluidity. The P and T groups showed improvement compared with group S ( $S = 205.001 \pm 17.032$ ,  $P = 118.486 \pm 29.864$ ,  $124.412 \pm T = 21.310$ ,  $p = <0.001$ ). Concerning other analyzes found no differences. Considering the variables of energy metabolism, the animals in groups P and T showed increased levels of CS and LDH decreased compared with S, suggesting increased supply of substrates for cardiac energy metabolism, and an attenuation of anaerobic metabolism, with

---

consequent improvement Aerobic metabolism; CS (S =  $11.830 \pm 2.394$  (nmol / mg protein) P =  $20.088 \pm 4.868$  (nmol / mg protein) T =  $14.682 \pm 2.958$  (nmol / mg protein, p 0.004), LDH (S =  $156.802 \pm 24.903$  (nmol / mg protein), P =  $116.920 \pm 12.011$  (nmol / mg protein), T =  $113.183 \pm 11.731$  (nmol / mg protein), p <0.001). Conclusions: Our study showed that exercise started on both periods in infarcted rats attenuated cardiac remodeling characterized by improved systolic and diastolic function, associated with attenuation of oxidative stress and increased cardiac energy substrate. Nevertheless, our data suggest that exercise may be later than the year beginning phase very early after coronary occlusion. therefore our findings suggest that physical exercise is beneficial after AMI, with marked improvement in exercise started late.

---

# *1. Introdução*



O termo remodelação ventricular vem sendo utilizado, nos últimos anos, para caracterizar variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada agressão. Após o infarto agudo do miocárdio, esse processo se caracteriza, clinicamente, por alterações da arquitetura ventricular<sup>(1-3)</sup>.

Os eventos associados ao processo de remodelação podem ser divididos naqueles que ocorrem precocemente após o infarto e naqueles que ocorrem mais cronicamente. Nas primeiras horas após o infarto, simultaneamente à necrose das miofibrilas, a isquemia cardíaca pode ativar enzimas proteolíticas, entre as quais as colagenases, com consequente desintegração do colágeno interfibrilar. A perda do tecido de sustentação torna a região mais propensa à distensão e, conseqüentemente, mais susceptível às deformações. Por essa razão, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. O resultado desses eventos é o afinamento da região atingida e dilatação da cavidade. Essa dilatação ventricular da parede infartada por adelgaçamento e distensão da região assinala a expansão do infarto<sup>(1-2)</sup>.

Na fase crônica do infarto agudo do miocárdio, por sua vez, nota-se que a cavidade ventricular esquerda pode continuar a aumentar com o tempo, agora à custa da região não infartada. Este fenômeno se deve à hipertrofia cardíaca de padrão excêntrico, sendo resultado da sobrecarga hemodinâmica e da ativação de fatores neuro-humorais e inflamatórios<sup>(1-2)</sup>.

---



Pelo exposto, o processo de remodelação após o infarto agudo do miocárdio se caracteriza, clinicamente, por aumento da cavidade ventricular. Na fase aguda do infarto, a dilatação ventricular é consequência do processo de expansão do infarto, enquanto que a dilatação cavitária tardia é consequência do processo de hipertrofia excêntrica.

As consequências do processo de remodelação vêm sendo estudadas há vários anos. De modo bastante consistente, se aceita que a remodelação está associada à pior prognóstico. Inicialmente, devido ao afinamento da parede, a expansão é o substrato fisiopatológico para posterior formação do aneurisma ventricular, do mesmo modo que predispõe o coração infartado à ruptura ventricular. Cronicamente, a remodelação está associada a maior prevalência de arritmias malignas, particularmente a taquicardia ventricular sustentada e a fibrilação ventricular. O aspecto mais relevante da remodelação pós-infarto, no entanto, é que esse processo desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular, já que a região não infartada é alvo de diversas alterações genéticas, estruturais e bioquímicas, que vão resultar em progressiva deterioração da capacidade funcional do coração<sup>(1-4)</sup>.

Apesar de prevalecer o conceito de que a remodelação ventricular resulte em deterioração progressiva da função ventricular, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão completamente esclarecidos. Algumas alterações, no entanto, parecem desempenhar papel fisiopatológico de destaque: aumento da morte celular, principalmente por apoptose; alterações das proteínas contráteis; modificações nas proteínas responsáveis pelo trânsito de cálcio; acúmulo de colágeno, resultando em fibrose; alterações

---

das metaloproteases, em particular o aumento da atividade das metaloproteases 2 e 9; aumento do estresse oxidativo; déficit energético, com aumento da atividade da via glicolítica e diminuição na utilização de ácidos graxos livres; aumento na produção de citocinas inflamatórias, particularmente interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); e alterações da geometria ventricular<sup>(4-15)</sup>.

Um dos aspectos mais importantes no manejo do processo de remodelação é que esse fenômeno não ocorre de forma homogênea após o infarto. Entre os fatores que aumentam a possibilidade de aparecimento e predispõem a alterações mais intensas após o infarto estão incluídos: infartos de grande tamanho, preferencialmente de parede anterior; aumento do estresse parietal; e ativação de diversos fatores bioquímicos.

Portanto, se aceita que a remodelação cardíaca desempenha importante papel fisiopatológico na progressão da disfunção ventricular. Em consequência, devido ao grande impacto sócio-econômico e às altas taxas de mortalidade relacionadas com esse fenômeno, torna-se relevante a identificação de fatores que atenuem o processo de remodelação ventricular. Entre esses fatores encontra-se o exercício físico.

Diversos estudos analisaram os efeitos do exercício físico no sistema cardiovascular. Em situações de função ventricular normal ou de disfunção ventricular, o exercício físico está associado com aumento da: frequência cardíaca máxima, volume sistólico, débito cardíaco e enchimento diastólico do ventrículo esquerdo durante o esforço. Adicionalmente, o exercício físico

---

resultou em aumento do fluxo sanguíneo e melhora do metabolismo oxidativo do músculo esquelético durante a atividade física<sup>(16-18)</sup>.

Aspecto relevante a ser considerado é que os benefícios do exercício físico no sistema cardiovascular não se restringem aos efeitos hemodinâmicos. O exercício físico atua no sistema nervoso autônomo, diminuindo a atividade simpática, com aumento da atividade parassimpática<sup>(19)</sup>. Atualmente, se aceita que citocinas inflamatórias desempenham papel fisiopatológico na progressão da insuficiência cardíaca. Nessas condições, a atividade física reduziu os níveis plasmáticos de citocinas como, por exemplo, o TNF- $\alpha$  e a interleucina 6<sup>(17)</sup>. Em consequência das ações citadas anteriormente, pacientes com insuficiência cardíaca apresentam melhor qualidade de vida, com diminuição de eventos cardiovasculares.

Em relação aos efeitos do exercício físico em variáveis funcionais e morfológicas cardíacas, estudos em animais mostraram que o treinamento físico aumentou os índices de função contrátil, em situações in vivo, em preparações com músculo papilar isolado e em estudos com coração isolado de ratos<sup>(18, 20,21)</sup>. Do mesmo modo, em humanos, o exercício induziu processo de hipertrofia cardíaca, com aumento das cavidades cardíacas, acompanhado de melhora de parâmetros funcionais, caracterizando adaptação fisiológica ao treinamento físico<sup>(22)</sup>.

Os efeitos da atividade física no processo de remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio também têm sido alvo de diversos estudos experimentais e clínicos. Quando iniciado na fase crônica do infarto, os estudos mostram atenuação da remodelação ventricular, melhora de variáveis

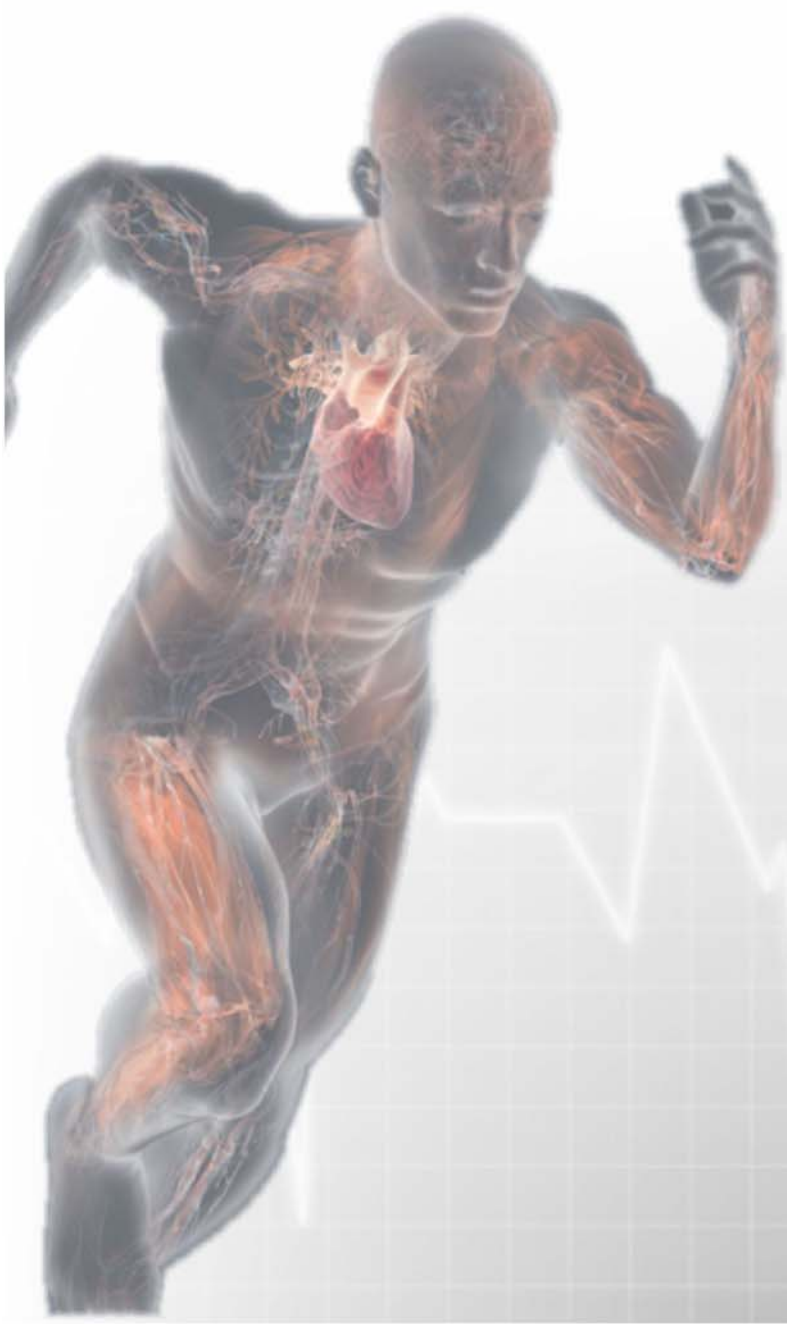
---

funcionais, acompanhado de mudanças no padrão das proteínas contráteis e proteínas do trânsito de cálcio<sup>(23-27)</sup>. Por outro lado, quando o exercício físico é iniciado precocemente após a oclusão coronariana, os resultados no processo de remodelação não são uniformes. Em ratos com grandes infartos da parede anterior, o exercício físico iniciado com menos de uma semana após a oclusão coronariana resultou em aumento da expansão do infarto com dilatação da cavidade ventricular. Os autores levantaram a hipótese de que o exercício físico precoce poderia aumentar o estresse parietal e estimular o processo de remodelação<sup>(28-31)</sup>. Em contraposição, em camundongos e ratos, exercício físico não intenso iniciado com uma semana após o infarto de diferentes tamanhos atenuou o processo de remodelação<sup>(32-35)</sup> ou não teve repercussão morfológica<sup>(36)</sup>. Os mesmos resultados controversos com a reabilitação física foram obtidos em humanos<sup>(37-46)</sup>.

Portanto, os efeitos da atividade física no processo de remodelação ventricular após o infarto são inconsistentes e parecem depender da intensidade do exercício, do tamanho do infarto, mas, principalmente, do período de início do treinamento físico. Adicionalmente, os mecanismos envolvidos nesse processo não estão completamente esclarecidos.

---

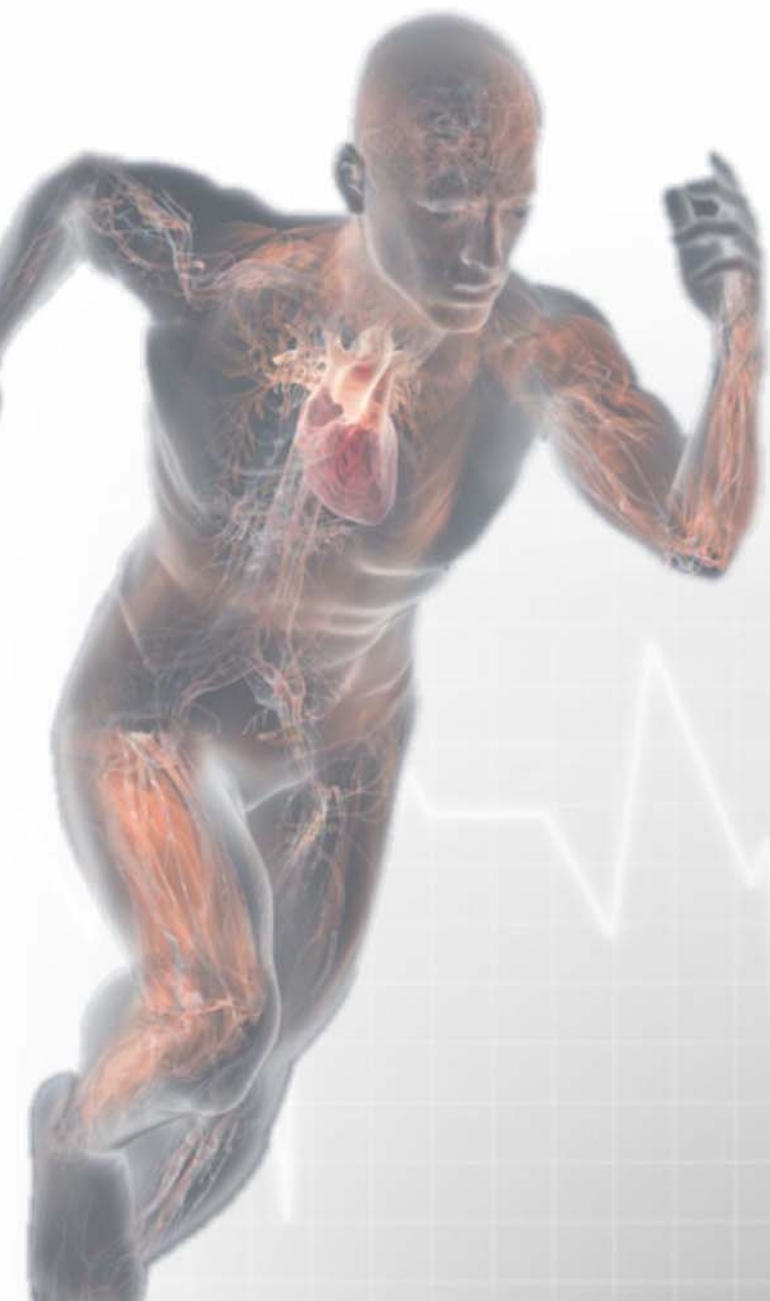
## *2. Hipótese*



Formulamos a hipótese de que o exercício físico, iniciado em períodos diferentes após a oclusão coronariana, resulta em efeitos diferentes no processo de remodelação cardíaca após o infarto do miocárdio.

---

### *3. Objetivo*

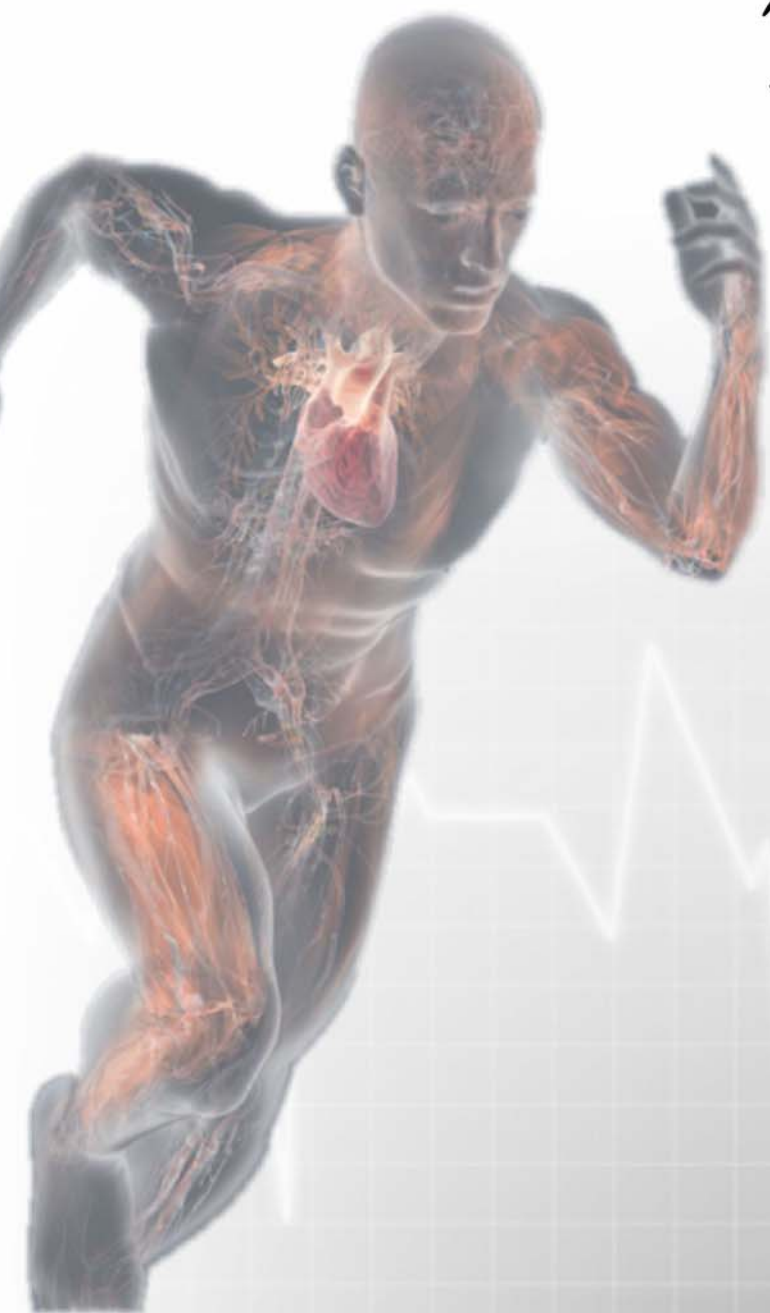


Avaliar a influência do período do início do exercício físico moderado sobre a remodelação cardíaca pós-infarto em ratos com grandes tamanhos de infartos, por meio de variáveis morfológicas, funcionais, bioquímicas, celulares e intersticiais.

---



## 4. Material e Métodos



#### **4.1. Delineamento Experimental**

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal de nossa instituição, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Foram utilizados 180 ratos Wistar machos, pesando entre 200-250 g, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os animais foram mantidos em gaiolas para recuperação, alimentados com ração comercial padrão e livre acesso à água, com controle de luz (ciclos de 12 horas), de temperatura (aproximadamente 25° C) e de umidade.

Quarenta e oito horas após o infarto, os animais sobreviventes foram divididos aleatoriamente em três grupos: Grupo S, formado por animais infartados; Grupo P, formado por animais infartados que iniciaram atividade física 5 dias após o infarto; Grupo T, formado por animais infartados que iniciaram atividade física 21 dias após o infarto. Após 3 meses, os animais foram submetidos a estudo funcional, morfométrico e bioquímico.

#### **4.2. Infarto Experimental**

O IAM foi produzido de acordo com método descrito previamente já padronizado em nosso laboratório<sup>(47,48)</sup>. Após anestesia com cloridrato de cetamina (70 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), foi realizada toracotomia esquerda,

---

entre o 4<sup>o</sup> e o 5<sup>o</sup> espaços intercostais. O coração foi exteriorizado por compressão lateral do tórax e a artéria coronária esquerda ligada a, aproximadamente, 2 mm da origem, com fio de polivinil (5-0 Ethicon), entre a borda do átrio esquerdo e o sulco da artéria pulmonar. A seguir, o coração foi rapidamente recolocado na cavidade torácica, os pulmões foram expandidos com ventilação positiva e oxigênio a 100% e o tórax fechado.

### **4.3. Protocolo de Exercício Físico**

Os animais foram submetidos à atividade física em esteira rolante, inicialmente, a 0,5 km/h durante 30 minutos. Diariamente, a velocidade e a duração foram aumentadas em 0,20 km/h e 5 minutos, respectivamente, até 1,5 km/h por uma hora. O exercício foi realizado 5 dias por semana até o final do período experimental.

### **4.4. Estudo Ecocardiográfico**

Após três meses do infarto, os animais sobreviventes foram anestesiados com cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), por via intramuscular, para o estudo ecocardiográfico<sup>(47,48)</sup>. Após a tricotomia da região anterior do tórax, os animais foram posicionados em aparato de madeira próprio e colocados em decúbito lateral esquerdo, para realização do ecocardiograma, utilizando-se equipamento da Philips dotado de transdutor

---

eletrônico de 12 MHz. A avaliação dos fluxos transvalvar mitral e aórtico foi realizada com o mesmo transdutor, operando em 5,0 MHz.

As medidas das estruturas cardíacas foram efetuadas no modo-M, obtidas com o feixe de ultra-som orientado pela imagem bidimensional, na posição para-esternal no eixo menor. A imagem da cavidade ventricular esquerda foi obtida posicionando o cursor do modo-M entre os músculos papilares, logo abaixo do plano da valva mitral. As imagens da aorta e do átrio esquerdo também foram obtidas na posição para-esternal eixo menor, com o cursor do modo-M posicionado ao nível da valva aórtica. O registro da imagem monodimensional (velocidade: 100 mm/s) foi realizado por meio da impressora modelo UP-890MD da Sony Co. Posteriormente, as estruturas cardíacas foram medidas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography e já validadas no modelo de ratos infartados<sup>(47,48)</sup>. As estruturas cardíacas foram medidas em, pelo menos, cinco ciclos cardíacos consecutivos. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (EPP) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) foi medido no momento da excursão sistólica máxima da parede da cavidade. As áreas diastólicas (AD) e sistólicas (AS) foram medidas no modo bidimensional, por meio de planimetria, no plano para-esternal eixo menor. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada calculando-se a fração de variação de área ( $FVA = AD - AS / AD \times 100$ ). O volume sistólico (VS) e o débito cardíaco (DC) foram calculados, segundo a fórmula:  $VS = VTI \times \pi (VSVE/2)^2$  e  $DC = VS \times FC$ , onde VTI = integral da

---

velocidade tempo, VSVE diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo e FC = frequência cardíaca. A VSVE foi medida imediatamente abaixo das cúspides da valva aórtica na posição para-esternal, eixo maior. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) medido corresponde ao tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da mitral. O fluxo diastólico transmitral (ondas E e A) foi obtido com o transdutor na posição apical quatro câmaras.

#### **4.5. Estudo do Coração Isolado**

##### **4.5.1. Estudo da função ventricular em coração isolado: preparação de Langendorff.**

Após o estudo ecocardiográfico, 5 animais de cada grupo receberam tiopental sódico (50 mg/kg) e heparina (1000 UI), por via intraperitoneal, e ventilados com pressão positiva e oxigênio a 100%. A seguir foi efetuada a esternotomia mediana, e dissecada a aorta ascendente. A aorta foi cateterizada com cânula de metal número 15 e iniciada a perfusão retrógrada com solução de Krebs-Henseleit com a seguinte composição em mMol/l: 115 NaCl, 5,4 KCl, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgPO<sub>4</sub>, 1,15 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub> e 11 glicose. Antes de sua utilização, essa solução foi filtrada com filtro de acetato de celulose com poro de 5 micrometros. A solução acima foi acrescida de insulina 10 UI/l e manitol, na concentração de 8 mmol, para assegurar maior preservação miocárdica<sup>(50)</sup>.

Os corações foram removidos da caixa torácica e colocados em aparelho de estudo de coração isolado, tamanho 3 tipo 830 (Hugo Sachs

---

Elektronik-Germany), com pressão de perfusão constante de 75 mmHg. A solução nutriente foi continuamente oxigenada com mistura gasosa de 95% de oxigênio e 5% de Co<sub>2</sub>, à temperatura de 37 °C, pH entre 7,3 e 7,4. O átrio esquerdo foi aberto e o ápice do ventrículo esquerdo puncionado com agulha, para drenar a cavidade ventricular, evitando-se acúmulo de líquido no seu interior. Um balão de látex, atado ao tubo de polietileno PE 90, foi colocado na cavidade ventricular. A outra extremidade do tubo de polietileno foi conectada a uma torneira de 3 vias, sendo uma das vias acoplada a um transdutor de pressão (Stathan P23 XL) e a outra, a uma seringa de 1 ml, que permite a variação do volume do balão intracavitário. A musculatura atrial direita, compreendendo o nódulo sinoatrial foi extirpada e um eletrodo de marcapasso artificial colocado no miocárdio do ventrículo direito para se manter, artificialmente, a frequência cardíaca de 250 bpm. Por meio da preparação descrita, foram obtidas curvas de Starling com infusão de líquido no balão, variando a pressão diastólica no ventrículo esquerdo de 0 a 25 mmHg, através de incrementos graduais de 5 mmHg, registrando-se a pressão sistólica correspondente a cada variação de volume. Foram registradas, também, a primeira derivada positiva de pressão (+dP/dt) e a derivada negativa de pressão (-dP/dt). Esses índices são, respectivamente, utilizados como parâmetros de função contrátil e relaxamento do ventrículo esquerdo. A complacência do ventrículo esquerdo foi calculada a partir da variação no volume requerida para aumentar a pressão diastólica de zero para a 25 mmHg (D25, mL)<sup>(51)</sup>. A razão V0/PC (mL/g) foi utilizada como parâmetro de

---

normalização do tamanho da câmara, onde  $V_0$  é o volume correspondente a pressão ventricular diastólica de zero e PC é peso corporal<sup>(51)</sup>.

O estudo funcional consistiu dos seguintes passos:

\_ Determinação do volume para obtenção de pressão ventricular diastólica de zero ( $V_0$ );

\_ A partir do  $V_0$  foram acrescentados, sucessivamente, 20 microlitros de água ao volume do balão até obter-se pressão diastólica de 25 mmHg. A cada acréscimo, foram registradas as curvas de pressão do VE e das derivadas positiva e negativa da pressão, utilizando-se um polígrafo da GOULD, modelo Windowgraf;

\_ A calibração dos traçados permitiu a aferição das pressões sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo correspondentes aos diferentes volumes.

\_ Terminado o experimento, o coração foi retirado do aparato de perfusão e os ventrículos direito e esquerdo foram separados e pesados.

#### **4.6. Coleta de Material Biológico**

Após o estudo ecocardiográfico, os animais foram sacrificados com dose excessiva de pentobarbital e foi coletado sangue, antes da retirada do coração, fígado e pulmão. O sangue foi centrifugado a 10.000 rpm por 10 minutos para obtenção do soro que foi congelado a  $-80^{\circ}$  C. O fígado e pulmão foram colocados em soro fisiológico para retirada do sangue. Após o estudo, o

---

coração foi dissecado, separando-se o ventrículo esquerdo (VE) do ventrículo direito (VD) e obtido o peso total do VE e VD. Em seguida o VE foi seccionado a 4 mm da ponta em fragmento de 3 mm colocado em formol tamponado. Peso úmido do VD, fígado pulmão foram aferidos, em seguida foram colocados em estufa. Após 24 horas foram obtidos os pesos secos. A razão peso seco peso úmido fornece informações da existência de edema tecidual. O VD, fígado e pulmão foram guardados em formol tamponado (formol 100%, água deionizada, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico) por 24 horas, depois lavados em água corrente em mais 24 horas e posteriormente colocados em álcool 70%, antes de serem parafinizados. O VE, VD, fígado e pulmão foram congelados a  $-80^{\circ}$  C para que possa ser posteriormente processado e submetido a determinações bioquímicas.

#### **4.7. Estudo bioquímico e histopatológico**

4.7.1 Análise histopatológica, em microscopia óptica, da área de miócitos, tamanho do infarto e porcentagem de colágeno do tecido cardíaco

4.7.2 Estresse oxidativo cardíaco

4.7.3 Determinação do metabolismo energético

---



#### **4.7.1 Estudo histopatológico**

Secciona-se o bloco de parafina em cortes de 5 micrômetros de espessura. Foram fixadas com hematoxilina-eosina e com coloração específica para colágeno que é o picrosirius vermelho (Sirius red F3BA em saturação aquosa de ácido pícrico). A área dos miócitos foi determinada pela média das medidas de aproximadamente 100 miócitos, por lâmina corada com hematoxilina-eosina. As medidas foram realizadas utilizando o microscópio Leica (lente com aumento de 40x), ligado à câmera que está conectada a um computador com um software de análise das imagens (Image-Pro Plus 3,0, Media Cybernetics, Silver Spring, MD). Os miócitos escolhidos tinham o núcleo central, em corte transversal, e foram medidos através de um contorno gerado pelo mouse. A porcentagem do volume de colágeno intersticial foi determinada nas lâminas coradas com picrosirius vermelho, no mesmo microscópio, com lente de aumento 20x e mesmo software já citado. O programa que analisa essa porcentagem permite a demarcação de cor para (vermelho) e sem colágeno (amarelo). Assim, pode-se estabelecer a porcentagem do volume em vermelho sobre o volume total do campo e a média de todos os valores. Foram considerados aproximadamente 30 campos, excluindo-se o colágeno perivascular. O colágeno perivascular também foi analisado por meio de medidas da sua espessura em relação ao diâmetro do vaso, em todos os vasos encontrados na lâmina<sup>(49,50)</sup>.

A extensão do músculo infartado e viável nas circunferências endocárdica e epicárdica foi determinada por planimetria. O tamanho do infarto foi calculado pela divisão das circunferências ventriculares endocárdicas e epicárdica da região infartada pelas circunferências endocárdica e epicárdica totais.

---

#### **4.7.2. Estresse oxidativo cardíaco**

As amostras do ventrículo esquerdo foram descongeladas e homogeneizadas em *Potter Elvehjem*, com pistilo de teflon, com 5 mL de tampão fosfato de sódio 0,1 M, pH 7,0. Os homogeneizados foram centrifugados a 10000 rpm por 15 minutos, em centrífuga refrigerada a -4 °C. O sobrenadante foi utilizado para análise do estresse oxidativo e de enzimas marcadoras das vias metabólicas. As leituras espectrofotométricas foram realizadas no espectrofotômetro Pharmacia Biotech (com software Swift II, England) e em leitor de microplaca ( $\mu$ Quant-MQX 200 com Kcjunior software, Bio-Tec Instruments, USA). Todos os reagentes foram de procedência da Sigma (St. Louis, MO, USA).

A atividade da enzima glutationa peroxidase (GSH-Px, E.C. 1.11.1.9) foi determinada através da oxidação da glutationa em presença de peróxido de hidrogênio e cumene hidroperóxido. A atividade da superóxido dismutase (SOD, E.C. 1.15.1.1) foi determinada através da alteração na redução do nitroblue-tetrazólio (NBT) por radicais superóxido gerados pela mistura NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido) e fenazina metassulfato em pH fisiológico. Leituras espectrofotométricas foram realizadas em leitor de microplaca a 560 nm. A atividade enzimática da catalase (E.C. 1.11.1.6) foi determinada em tampão fosfato pH 7,0, utilizando-se 0,5 mL de amostra e peróxido de hidrogênio (30%). As leituras espectrofotométricas foram realizadas a 240 nm.

As substâncias antioxidantes totais (SAT) ou capacidade antioxidante total foram determinadas através da capacidade de antioxidantes inibirem a oxidação de ácido 2,2'-azinobis (3-etilbenzetiazilcolina-sulfônico) (ABTS,

---

Sigma), e a concentração de hidroperóxido de lipídio (HP) foi determinada através da oxidação do  $\text{Fe}^{2+}$  (sulfato ferroso amoniacal). O  $\text{Fe}^{3+}$  formado reage com alaranjado de xilenol formando composto colorido. Leituras foram realizadas a 560 nm<sup>(51)</sup>.

#### **4.7.3. Determinação do metabolismo energético**

O metabolismo energético cardíaco foi determinado por meio das atividades das enzimas lactato desidrogenase (LDH, E.C. 1.1.1.27),  $\beta$ -hidroxiacil coenzima A desidrogenase (OHADH, E.C. 1.1.1.35) e da citrato sintase (CS, E.C. 4.1.3.7)<sup>(53)</sup>. A atividade da LDH foi determinada pela oxidação do NADH a 340 nm, tendo o piruvato como substrato. A atividade da OHADH foi determinada no coração em meio contendo acetoacetil coenzima A 0,05 mM e NADH 0,1 mM. A atividade da CS foi determinada em tampão tris-HCl 50 mM, pH 8,0, contendo acetil CoA 0,1 mM, dithiobis-2-nitrobenzoato 0,1 mM (DTNB-Sigma) e oxaloacetato 0,5 mM. A atividade da PFK (fosfofrutoquinase) foi determinada em meio contendo tampão Tris-HCl (50mM; pH 8.0),  $\text{MgCl}_2$ , gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase, aldolase, trifosfato isomerase, ATP e frutose -6-fosfato, com medidas da velocidade de oxidação do  $\text{NADH}_2$ , segundo método descrito por BASS et al (1969). Nesse estudo também foi determinada a concentração de proteínas totais. As ligações peptídicas das proteínas reagem com íon cúprico em meio alcalino resultando em um complexo de cor violeta com máxima absorbância a 540 nm, cuja intensidade é proporcional à concentração de proteínas totais na amostra. Como padrão foi utilizada uma solução de albumina bovina<sup>(54,55)</sup>.

---

#### **4.8. Análise estatística**

Os valores obtidos são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA, complementados pelo teste de Holm-Sidak. Os dados que não apresentaram distribuição normal são apresentados como mediana e intervalo interquartil e foram comparados pelo teste de Tukey, complementados pelo teste de Dunn. O nível de significância adotado foi de 5%.

---

## 5. Resultados



### 5.1. Estudo Ecocardiográfico

Os resultados obtidos na avaliação feita pelo ecocardiograma estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

Os resultados morfológicos avaliados pelo ecocardiograma mostram que os animais do grupo exercitado tardiamente apresentaram menor espessura da parede septal que o grupo P ( $S=1,69\pm 0,28$ ;  $P=1,81\pm 0,34$ ;  $T=1,46\pm 0,22$ ;  $p=0,041$ ) (figura 1) e menores áreas diastólicas ( $S=105\pm 12$ ;  $P=96\pm 23$ ;  $T=87\pm 11$ ;  $p=0,010$ ) (figura 2) e sistólicas ( $S=76\pm 8$ ;  $P=69\pm 8$ ;  $T=62\pm 9$ ;  $p=0,012$ ) (figura 3) que o grupo S.

Em relação às variáveis funcionais avaliadas pelo ecocardiograma, o grupo T (exercitados tardiamente) apresentou maiores valores da velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP) ( $S=24\pm 4$ ;  $P=28\pm 6$ ;  $T=29\pm 3$ ;  $p=0,050$ ) (figura 4) e da onda A'média ( $S=2,37(2,25-3,25)$ ;  $P=2,7(2,5-3,0)$ ;  $T=3,5(3,5-4,4)$ ;  $p=0,040$ ) (figura 5) da onda A' Septal ( $S=2,50(2,0-3,25)$ ;  $P=2,5(2,12-3,0)$ ;  $T=4,0(3,12-4,0)$ ;  $p=0,019$ ) (figura 6) exceto o TRIV/R-R ( $S=50,2\pm 10,7$ ;  $P=66,0\pm 10,7$ ;  $T=61,3\pm 9,4$ ;  $p=0,018$ ) (figura 7) os animais P mostraram uma melhora em relação aos animais do grupo T. Não houve diferenças no tamanho do infarto entre os três grupos. Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças nas outras variáveis analisadas.

---

Tabela 1: Dados morfológicos do ecocardiograma 3 meses após infarto.

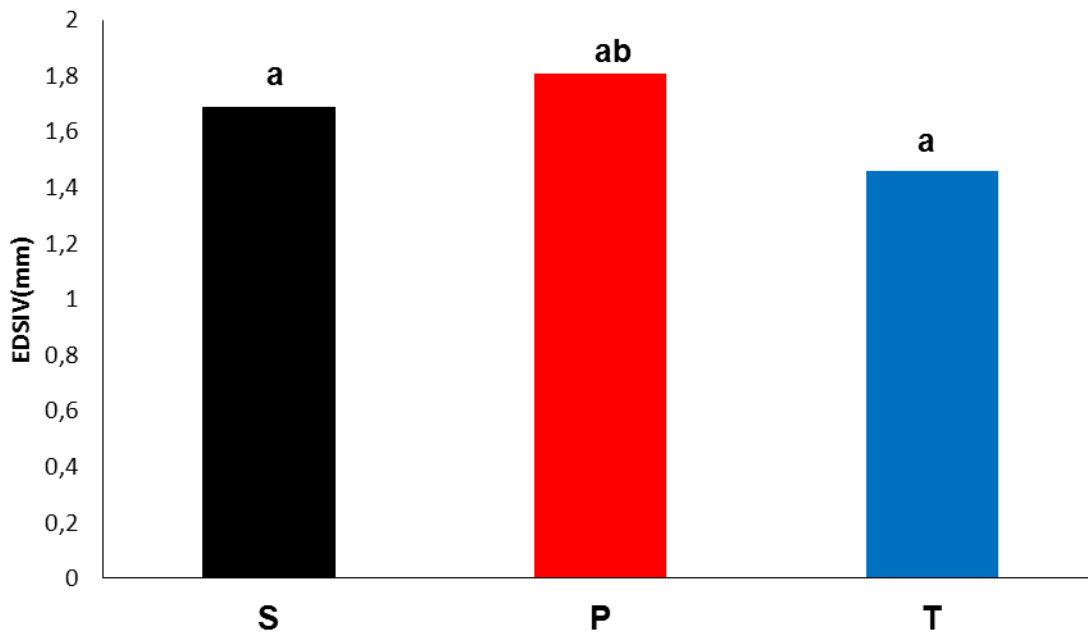
	S	P	T
AE (mm)	7,8±1,4	7,3±1,1	7,8±1,3
DDVE (mm)	11,3±1,0	10,6±0,81	10,7±0,59
DSVE (mm)	9,02±1,4	8,24±0,90	8,3±0,7
Massa VE(g)	0,9±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1
EDSIV (mm)	1,69±0,28 <sup>a</sup>	1,81±0,34 <sup>ab</sup>	1,46±0,22 <sup>a</sup>
EDPP (mm)	1,9±0,3	1,8±0,14	1,8±0,28
Área-diást. (mm <sup>2</sup> )	105,4±11,9 <sup>a</sup>	96,1±10,6 <sup>ab</sup>	87,6±11,4 <sup>b</sup>
Área-síst. (mm <sup>2</sup> )	76,1±8,2 <sup>a</sup>	69,5±8,5 <sup>ab</sup>	62,9±8,6 <sup>b</sup>

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular; EDPP: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; Á-diást: área diastólica do VE no eixo menor paraesternal; Á-síst: área sistólica do VE em eixo menor paraesternal; Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

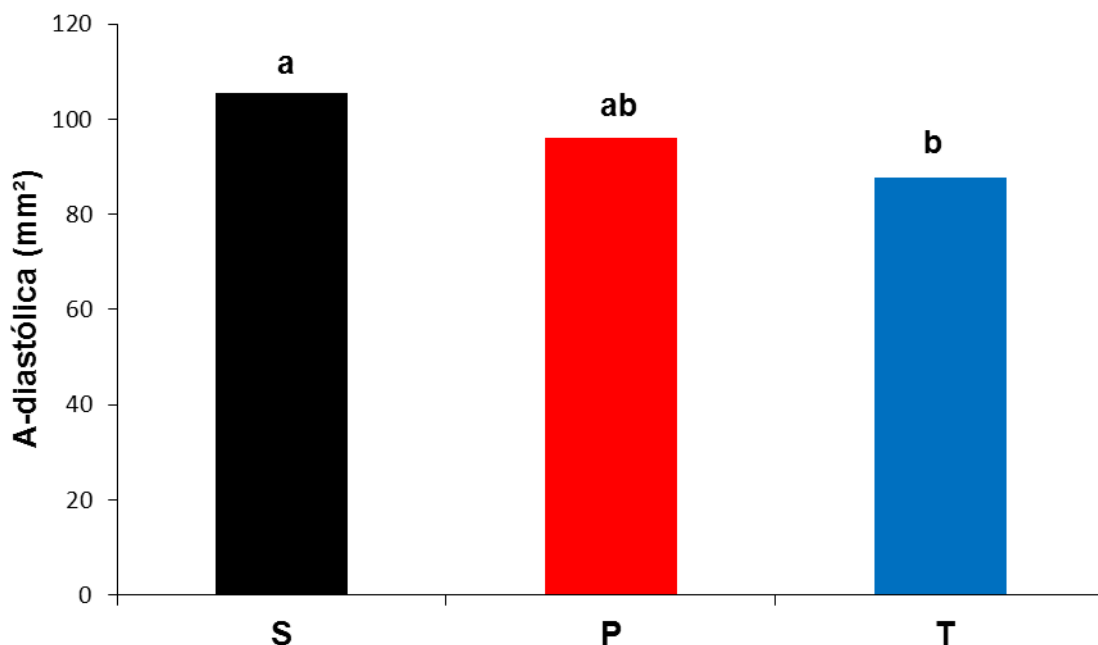
Tabela 2: Dados Funcionais do ecocardiograma 3 meses após o infarto.

	S	P	T
Onda E (cm/s)	113±20,9	96,1±22,6	95,8±24,0
Onda A (cm/s)	22,8±11,6	46,2±23,3	48,2±32,2
TDE (ms)	37,5±9,3	41,0±6,9	39,3±9,7
TRIV (ms)	23,8±5,8	31,0±5,1	28,1±5,2
TRIV/R-R	50,2±10,7 <sup>b</sup>	66,0±10,7 <sup>ab</sup>	61,3±9,4 <sup>b</sup>
VEPP (mm/s)	24,4±4 <sup>a</sup>	28,2±5,9 <sup>b</sup>	29,3±2,6 <sup>b</sup>
Fração Ejeção	0,49±0,13	0,52±0,08	0,52±0,07
A' septal (cm/s)	2,50(2,0-3,25) <sup>ab</sup>	2,5(2,12-3,0) <sup>a</sup>	4,0(3,12-4,0) <sup>b</sup>
A' média (cm/s)	2,37(2,25-3,25) <sup>a</sup>	2,7(2,5-3,0) <sup>a</sup>	3,5(3,5-4,37) <sup>b</sup>
FC (bpm)	261 (246-280)	272(270-275)	290(263-316)

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente; E/A: relação entre as ondas E e A avaliadas pelo fluxo transmitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TRIV/RR: tempo de relaxamento isovolumétrico normalizado pela frequência cardíaca; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior do VE; FC: frequência cardíaca; A' septal; A' média; Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana e percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si

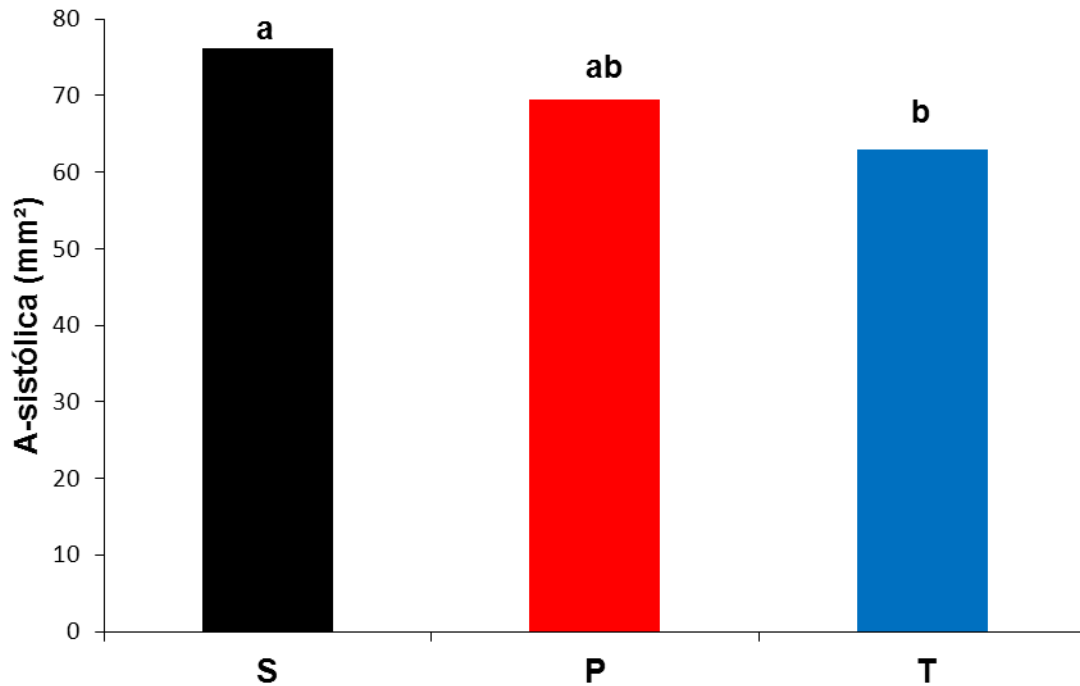


**Figura 1-** Espessura diastólica do septo intraventricular (EDSIV) dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

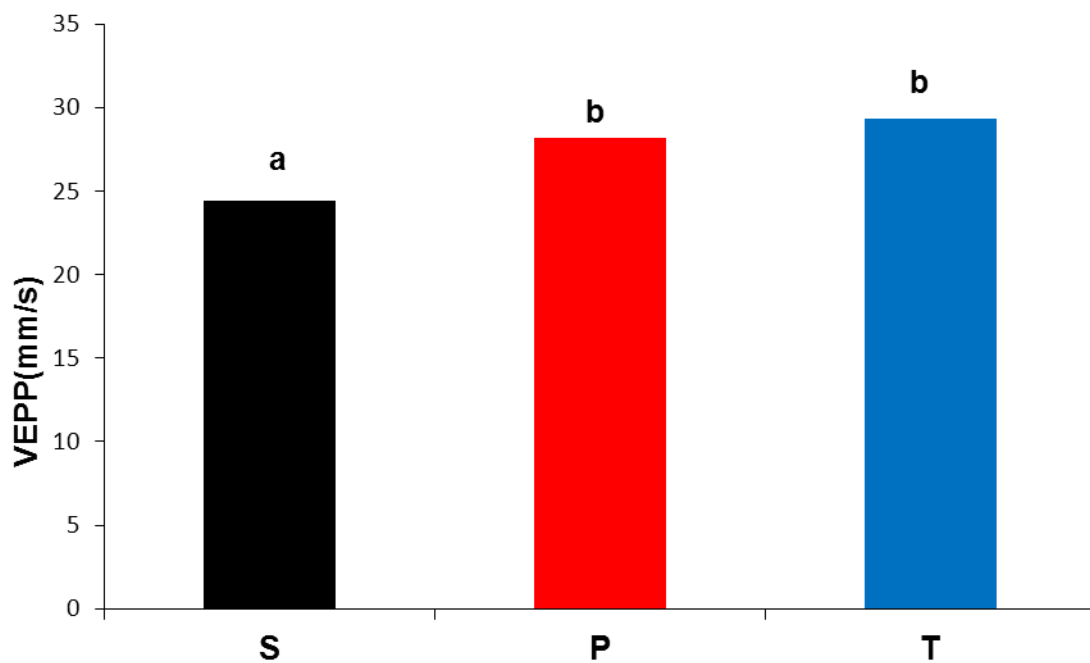


**Figura 2-** Área Diastólica do VE (A-diastólica) dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

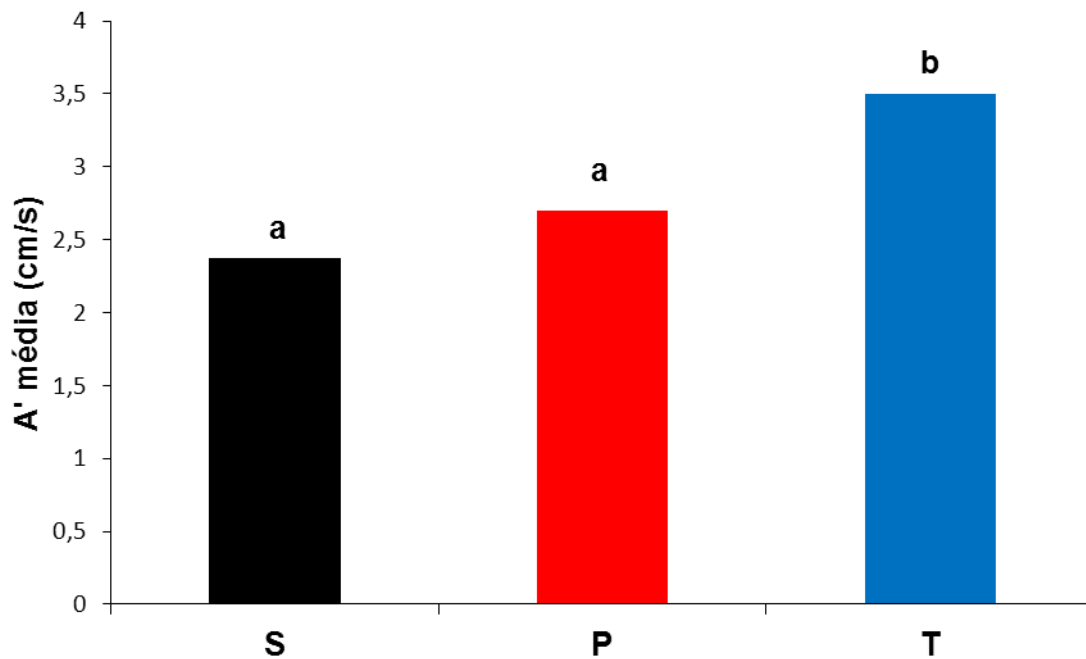




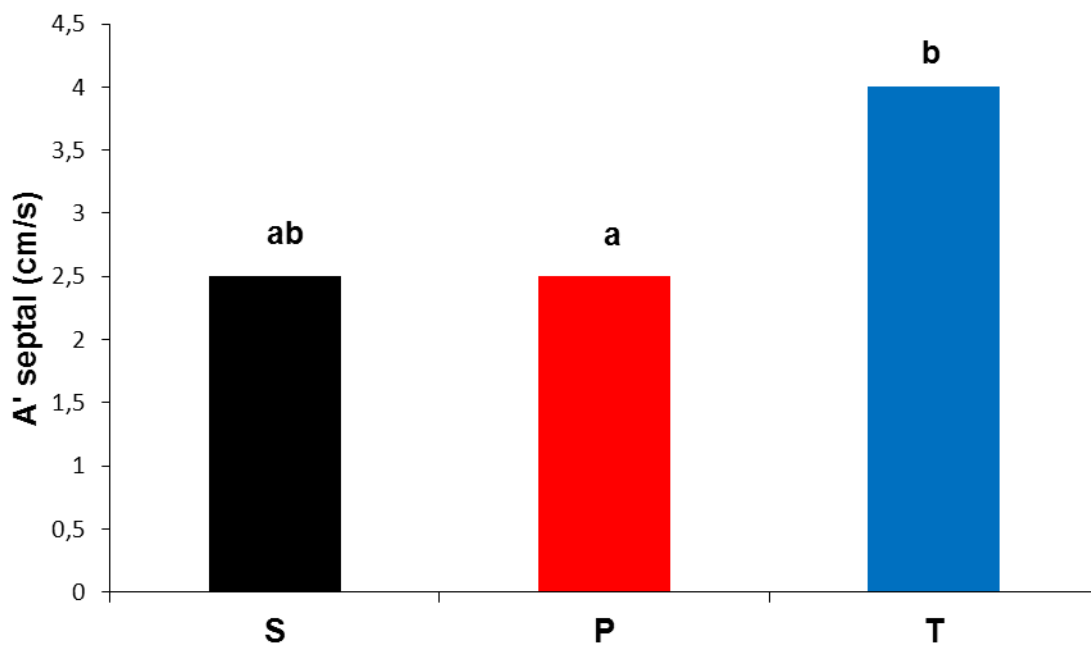
**Figura 3-** Área Sistólica do VE (A - sistólica) dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.



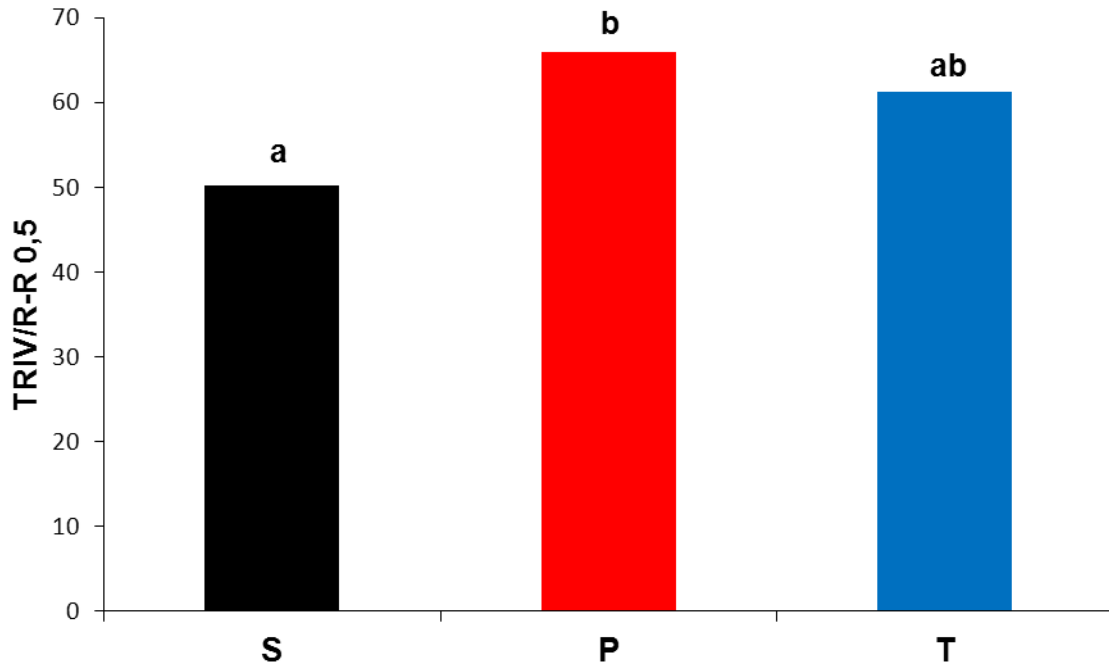
**Figura 4-** Velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP) dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.



**Figura 5-** Onda A' média dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.



**Figura 6-** Onda A' septal dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.



**Figura 7-** Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV/R-R) dos grupos S, P e T (S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercício precoce; T: grupo de animais infartados exercício tardio). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

## 5.2. Estudo do Coração Isolado

Os resultados referentes ao estudo do coração isolado estão na tabela 3. Variando-se a pressão diastólica de 0 a 25 mmHg, os grupo P e T apresentaram maiores valores de pressão sistólica máxima, derivada positiva máxima de pressão e derivada negativa máxima de pressão que o grupo infartado.

**Tabela 3:** Dados do coração isolado 3 meses após o infarto

	<b>S</b> <b>(n = 4)</b>	<b>P</b> <b>(n = 4)</b>	<b>T</b> <b>(n = 5)</b>
<b>PS (mmHg)</b>	51,2±7,2 <sup>a</sup>	84,3±11 <sup>b</sup>	84,5±18 <sup>b</sup>
<b>- dP/dt (mmHg/s)</b>	437±72 <sup>a</sup>	1062±216 <sup>b</sup>	1437±353 <sup>b</sup>
<b>+ dP/dt (mmHg/s)</b>	343±108 <sup>a</sup>	1156±471 <sup>a</sup>	962±505 <sup>a</sup>

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente; PS: pressão sistólica; +dp/dt: derivada positiva de pressão; dp/dt: derivada negativa de pressão. Os números referem-se aos valores máximos obtidos variando-se a pressão diastólica de 0 a 25 mmHg. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

### 5.3. Estudo morfológico

Em relação ao estudo morfológico avaliado após a eutanásia, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (tabela 4).

### 5.4. Estudo histológico

Em relação ao tamanho do infarto e à área seccional do cardiomiócito não foram encontradas diferenças entre os grupos. Em relação e diâmetro dos miócitos, os grupos P e T apresentaram maiores valores que os grupos S. (S=19,9±2; P=23,5±3; T=22,6±1; p=0,002) Não foram encontradas diferenças entre os três grupos em relação ao índice de colágeno (tabela 5).

**Tabela 4:** Dados morfológicos dos ratos 3 meses após o infarto

	<b>S</b>	<b>P</b>	<b>T</b>
<b>VD (g)</b>	0,5±0,1	0,4±0,15	0,4±0,14
<b>VE (g)</b>	0,9±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1
<b>VE/Tíbia (mg/mm)</b>	20±6	25±6	25±4
<b>VD/Tíbia (mg/mm)</b>	11(9-10)	9(7-10)	10(5-10)
<b>Teor de água pulmão (%)</b>	86,4 (71,9–78,5)	84,5 (69,4–76,5)	85,6 (73,3–80,7)
<b>Teor de água fígado (%)</b>	57,6 (67–68,8)	56,7 (66,2–68,1)	58,6 (65,5–68,9)
<b>Teor de água coração (%)</b>	85,3 (73–75,7)	86,4 (74–76,8)	85,1 (74,5–76,8)

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana com percentil 25 e 75 (para distribuição não paramétrica). Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

**Tabela 5:** Dados histológicos dos ratos 3 meses após o infarto

	<b>S</b>	<b>P</b>	<b>T</b>
<b>% Infarto</b>	47,9±8,8	41,2±8,6	45,9±11,3
<b>ASM (µm)</b>	377,6±185,7	452±131,3	446,9±86,8
<b>Diâmetro do miócito (µm)</b>	19,9±2,20 <sup>a</sup>	23,5±3,09 <sup>b</sup>	22,6±1,70 <sup>b</sup>
<b>IC (%)</b>	5,10 ± 1,50	6,20 ± 2,20	5,30 ± 1,60

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente; ASM: área seccional do miócito; IC: Índice de colágeno. Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

## 5.5. Estudo bioquímico

Considerando as variáveis do estresse oxidativo, o tratamento com exercício físico não interferiu nos níveis aumentados de superóxido dismutase e nos níveis de glutathiona peroxidase, mas interferiu nos níveis de hidroperóxido de lipídio que interage na fluidez e permeabilidade da membrana. Os grupos P e T apresentaram melhora comparada com o grupo S ( $S=205,001\pm 17,032$ ;  $P=118,486\pm 29,864$ ;  $T=124,412\pm 21,310$ ;  $p<0,001$ ) (figura 8). Em relação às demais análises não foram encontradas diferenças.

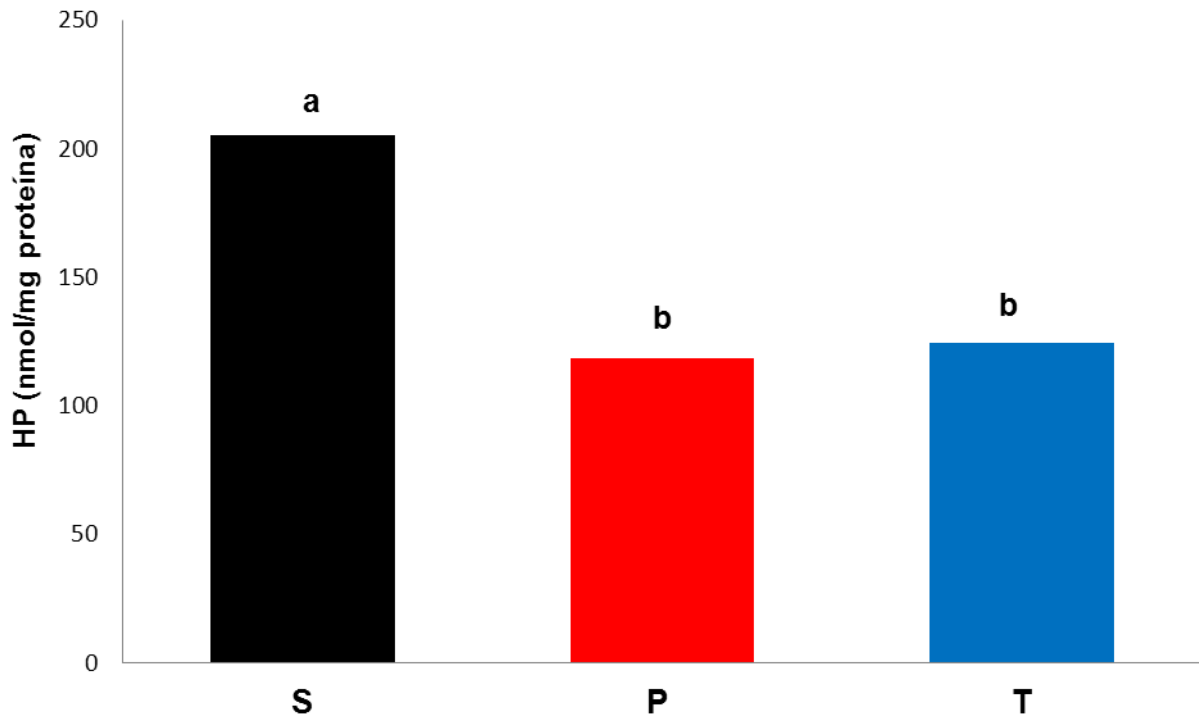
Em relação às variáveis do metabolismo energético, os animais dos grupos P e T apresentaram aumento dos níveis da CS e diminuição do LDH comparado com S, sugerindo aumento da oferta dos substratos para o metabolismo energético cardíaco, e uma atenuação do metabolismo anaeróbico, com consequente melhora do metabolismo aeróbico. (tabela 6). CS ( $S = 11,830\pm 2,394$ ) (nmol/mg proteína);  $P = 20,088\pm 4,868$ (nmol/ mg proteína);  $T = 14,682\pm 2,958$ (nmol/ mg proteína) ;  $p 0,004$  (figura 9); LDH ( $S = 156,802 \pm 24,903$  (nmol/mg proteína);  $P = 116,920 \pm 12,011$  (nmol/mg proteína);  $T = 113,183 \pm 11,731$  (nmol/mg proteína);  $p<0,001$ ) (figura 10).

---

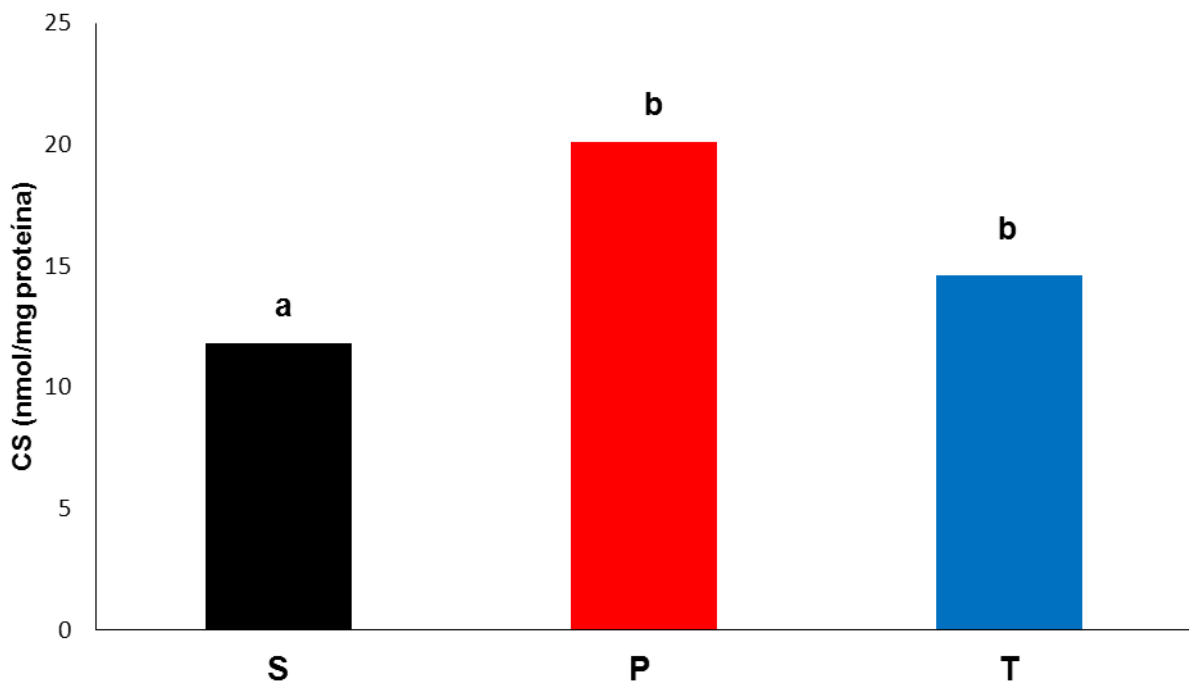
**Tabela 6:** Estresse oxidativo e metabolismo energético cardíacos após 3 meses de infarto

	<b>S</b>	<b>P</b>	<b>T</b>
<b>HP</b> (nmol/mg proteína)	205±17,0 <sup>a</sup>	118±29,9 <sup>b</sup>	124±21,3 <sup>b</sup>
<b>Catalase</b> (nmol/mg proteína)	42,9±7,9	43,5±7	48,3±7,6
<b>SOD</b> (nmol/mg proteína)	10,7±2,2	10,7±2,12	9,3± 2,1
<b>GSH-px</b> (nmol/mg proteína)	28,3±4,51	30,5±6,65	27,5±8,45
<b>NADH – D</b> (nmol/mg proteína)	4,8±0,6	5,1±0,7	5,1±0,7
<b>ATP-sintase</b> (nmol/mg proteína)	49,6±5,5	53,2±12,8	47,6±11,2
<b>CS</b> (nmol/mg proteína)	11,8±2,394 <sup>a</sup>	20,088± 4,8 <sup>b</sup>	14,6± 2,9 <sup>b</sup>
<b>Fosfofrutoquinase</b> (nmol/mg proteína)	130,8±28	85,6±23,2	112,4±38
<b>LDH</b> (nmol/mg proteína)	156,8±24,9 <sup>a</sup>	116,9±12,01 <sup>b</sup>	113,1±11,7 <sup>b</sup>
<b>Complexo Piruvato Desidrogenase</b>	206,7±34,1	250,9±31,3	223,1±20,6
<b>β-Hidroxiaci ltransferase</b> (nmol/mg proteína)	24,4±3,3	25,2±3,3	27,8±3,4
<b>Complexo II (succinato óxido redutase)</b> (nmol/mg proteína)	3,7±0,9	3,6±1,4	3,9±1,5

S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente; GSH-PX: glutathiona peroxidase; SOD superóxido desmutase; HP: hiperperóxido de lipídio; CS: citrato cintase; LDH: lactato desidrogenase;. Complexo II (succinato óxido redutase) Os dados são expressos em média ± desvio padrão (para distribuição paramétrica) ou mediana. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.

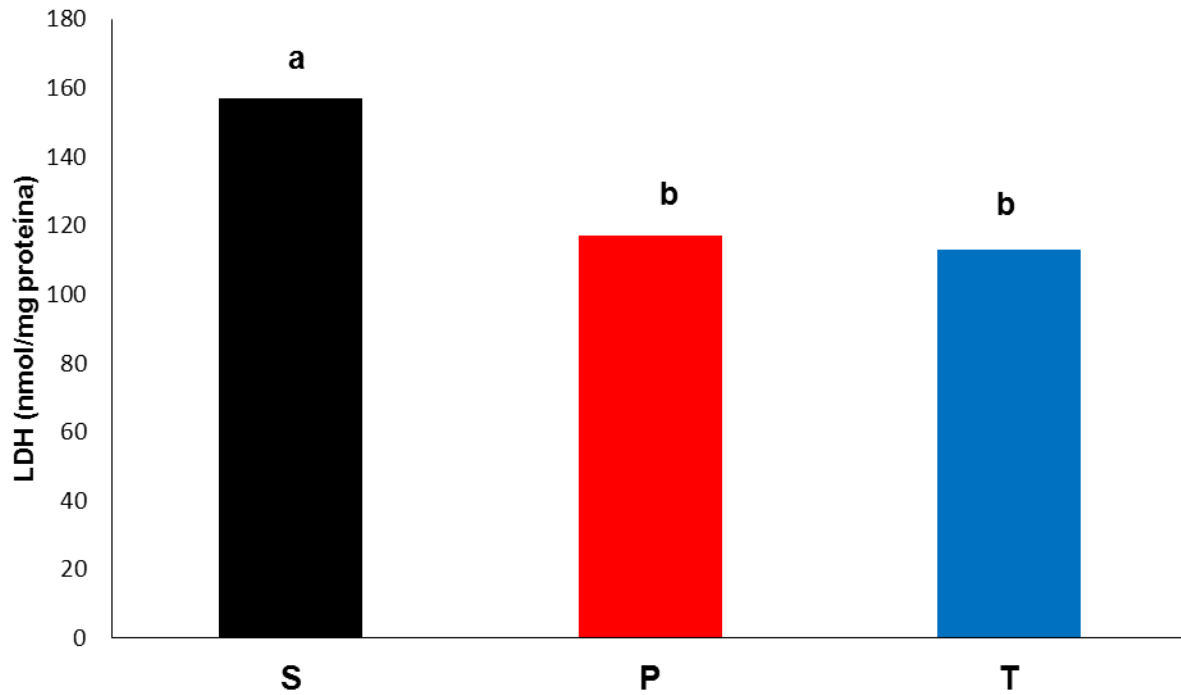


**Figura 8** – Hidroperóxido de lipídio (HP) S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.



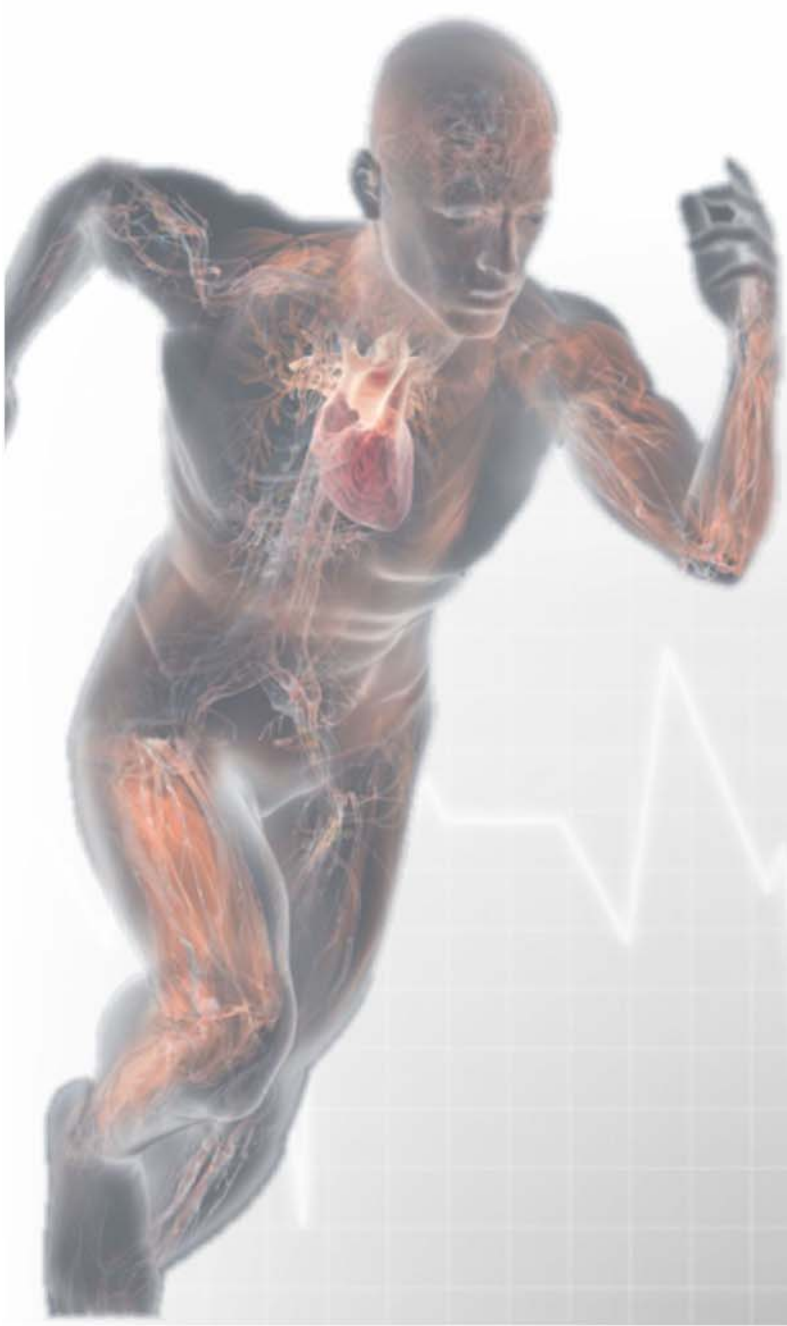
**Figura 9** – Citrato sintase (CS). S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si.





**Figura 10** – Lactato desidrogenase (LDH) S: grupo de animais infartados; P: grupo de animais infartados exercitados precocemente; T: grupos de animais infartados exercitados tardiamente. Letras iguais significam que não existe diferença estatística, enquanto letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre si

## *6. Discussão*



O objetivo do nosso trabalho foi avaliar a influência do período de início do exercício físico sobre a remodelação ventricular após o infarto do miocárdio em ratos, por meio de variáveis morfológicas, funcionais, bioquímicas, e intersticiais. Nossos resultados mostram que o exercício iniciado na fase tardia, mas não o iniciado precocemente, atenuou variáveis morfológicas e funcionais cardíacas.

O primeiro aspecto importante a ser ressaltado em nossos resultados refere-se à utilização de protocolo de exercício físico em esteira rolante. Nosso protocolo utilizado já foi validado pela literatura, com a utilização de protocolo de exercício físico em esteira rolante a uma velocidade de 25 m/min. e com a duração de 60 min. Esse protocolo é considerado atividade física de intensidade moderada<sup>(79)</sup>.

Outro aspecto relevante é que, conforme descrito anteriormente, a remodelação ventricular é caracterizada por variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que se manifestam clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a uma determinada agressão<sup>(1,56)</sup>. Em relação aos aspectos morfológicos, o IAM leva a alterações complexas na arquitetura do coração. A dilatação do ventrículo esquerdo e o afinamento da parede, em consequência do processo de expansão<sup>(58)</sup>, são características da região infartada. Adicionalmente, na região não infartada também ocorre aumento da cavidade, em consequência da hipertrofia dos miócitos. Além disso, observa-se que a relação raio da cavidade/espessura da parede aumenta, caracterizando hipertrofia ventricular do tipo excêntrica. Por essa razão, esse fenômeno, clinicamente, é

---

diagnosticado por alterações do diâmetro da cavidade, da massa ou da espessura ventricular esquerda<sup>(59,60)</sup>.

Avaliando os efeitos do exercício físico em variáveis morfológicas da remodelação, notamos que o exercício físico iniciado tardiamente, mas não o iniciado precocemente, resultou em diminuição da cavidade ventricular esquerda. Nesse sentido, podemos observar diminuição das áreas sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo em consequência do exercício tardio. Portanto, nosso trabalho sugere que o exercício físico tardio, mas não o precoce, atenuou o processo de remodelação após o infarto agudo do miocárdio.

Conforme descrito anteriormente, o processo de remodelação desempenha papel fisiopatológico crítico na progressão da disfunção ventricular. Assim, seria de se esperar que estratégias que atenuem a remodelação sejam acompanhadas por melhora de variáveis funcionais.

Em concordância com esse conceito, em relação aos efeitos do exercício físico nas variáveis funcionais, no nosso estudo os animais infartados exercitados tardiamente e precocemente apresentaram melhora da função sistólica, e o grupo T apresentou melhora na função diastólica, em comparação aos outros grupos. Essa conclusão tem embasamento principalmente nos efeitos do exercício físico na velocidade de encurtamento da parede posterior e onda A' septal. Portanto, a melhora de variáveis morfológicas induzida pelo exercício foi associada com melhora de variáveis funcionais. De modo interessante, o exercício físico, precoce melhorou a função ventricular analisada pelo estudo do coração isolado.

---

Os efeitos da atividade física no processo de remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio também têm sido alvo de diversos estudos experimentais e clínicos. Quando iniciado na fase crônica do infarto, os estudos mostram atenuação da remodelação ventricular, melhora de variáveis funcionais, acompanhado de mudanças no padrão das proteínas contráteis e proteínas do trânsito de cálcio<sup>(23-27)</sup>.

Por outro lado, quando o exercício físico é iniciado precocemente após a oclusão coronariana, os resultados do processo de remodelação não são uniformes.

Em ratos com grandes infartos da parede anterior, o exercício físico iniciado com menos de uma semana após a oclusão coronariana resultou em aumento da expansão do infarto com dilatação da cavidade ventricular. Os autores levantaram a hipótese de que o exercício físico precoce poderia aumentar o estresse parietal e estimular o processo de remodelação<sup>(28-31)</sup>. Em contraposição, em camundongos e ratos, exercício físico não intenso iniciado com uma semana após o infarto de diferentes tamanhos atenuou o processo de remodelação<sup>(32-35)</sup> ou não teve repercussão morfológica<sup>(36)</sup>. Os mesmos resultados controversos com a reabilitação física foram obtidos em humanos<sup>(37-46)</sup>.

Considerando os mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos no processo de remodelação ventricular, eles não estão completamente esclarecidos. No entanto, diversos fatores são sugeridos como moduladores da remodelação e da disfunção ventricular. Entre esses fatores, destacam-se: estresse oxidativo, déficit energético, hipertrofia cardíaca e alterações

---

geométricas do ventrículo esquerdo<sup>(66)</sup>. Por esse motivo, estes foram os mecanismos escolhidos para serem avaliados pelo nosso modelo.

O estresse oxidativo pode agir tanto na membrana celular causando a lipoperoxidação como no núcleo celular interferindo no DNA e RNA. Conseqüentemente, atua como indutor de danos celulares que alteram variáveis funcionais e estruturais cardíacas. Por esse motivo, o estresse oxidativo é um dos principais moduladores do processo de remodelação cardíaca, pois pode atuar na síntese de colágeno, ativação das metaloproteases, proliferação de fibroblastos, apoptose, hipertrofia dos miócitos e expressão de genes do período fetal. Deve-se considerar, no entanto, que as fontes produtoras de espécies reativas de oxigênio (ERO) e os mecanismos pelos quais ela modula o processo de remodelação ventricular ainda não estão completamente esclarecidos. Sabe-se que proporção significativa de EROS é produzida na fase aguda do IAM a partir de células do infiltrado inflamatório na região infartada. Posteriormente, na fase crônica, as ERO podem ser produzidas também na região não infartada. Nesta fase, durante a progressão da remodelação ventricular, existem evidências que a mitocôndria, a xantina oxidase e a NADPH oxidase são as fontes predominantes de ERO<sup>(67-69)</sup>. Com a diminuição das defesas antioxidante, permite-se o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio, o que caracteriza a condição de estresse oxidativo.

Dentre alguns fatores reguladores do estresse oxidativo encontra-se o exercício. Estudos têm demonstrado que o exercício físico intenso provoca estresse oxidativo em animais e humanos, estando, possivelmente, relacionado

---

com fadiga e lesões teciduais. Pode-se dizer, portanto, que a atividade física intensa pode aumentar e promover o estresse oxidativo. Do mesmo modo que, a gradativa elevação na produção de ERO induzida pela realização de exercícios físicos aeróbios ou anaeróbios pode promover um aumento a resistência a novos estresses, efeito conhecido como uma adaptação ao treinamento físico.

No nosso trabalho, a atividade antioxidante do exercício foi avaliada pela atividade da SOD e GSH-PX, catalase e a HP. A superóxido dismutase (SOD) foi a primeira enzima antioxidante descoberta que metabolizava ERO<sup>(70)</sup> e constitui a primeira linha de defesa contra o excesso de oxidantes<sup>(71)</sup>. A catalase é a segunda enzima que atua na desintoxicação celular<sup>(70)</sup>. Essa enzima reduz o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub><sup>(71)</sup>. A enzima catalase compartilha essa função com a glutathione peroxidase, embora a especificidade e afinidade com o substrato sejam diferentes<sup>(70)</sup>. Ela está amplamente distribuída na célula, sendo encontradas em alta concentração principalmente nos peroxissomos, vesículas ligadas diretamente à membrana plasmática, embora a mitocôndria e outras organelas celulares possam apresentar considerável atividade de catalase. Além disso, a maioria dos órgãos contém a enzima catalase, com maior predominância no fígado e nos eritrócitos, enquanto que o cérebro, coração e músculo esquelético possuem quantidades menores.

O nosso estudo não encontrou diferença na atividade da SOD e da GSH-PX. As alterações das HP (hidroperóxidos de lipídios) nas membranas levam a transtornos da permeabilidade, alterando o fluxo iônico e o fluxo de outras substâncias, o que resulta na perda da seletividade para entrada e/ou

---

saída de nutrientes e substâncias tóxicas à célula, alterações do DNA, oxidação da LDL e comprometimento dos componentes da matriz extracelular (proteoglicanos, colágeno e elastina)<sup>(13)</sup>. Basicamente, a LPO consiste na incorporação de oxigênio molecular a um AGPI para produzir um hidroperóxido lipídico (HP) como produto primário inicial. No nosso presente estudo os animais dos grupos exercitados mostraram diminuição nos níveis de HP comparados ao grupo infartado, sugerindo melhora nas membranas, e na permeabilidade da célula, melhorando a entrada e saída de nutrientes e substâncias tóxicas.

Considerando o metabolismo energético, em condições normais os ácidos graxos livres (AGL) são o principal substrato energético do coração, com participação variando de 60 a 90%. Por meio do processo de B-oxidação, metabólitos dos AGL participam da produção de ATP nos transportadores de elétrons na mitocôndria, transporte via corrente sanguínea, passagem pelas membranas plasmática e mitocondrial e, finalmente, a oxidação no ciclo de *Krebs*. Após a produção, a energia produzida é armazenada e transportada na forma de fosfocreatina<sup>(3,73)</sup>.

Importante ressaltar que já foram identificadas diversas alterações do metabolismo energético na remodelação, que se manifestam com a diminuição da produção de energia: queda na utilização de AGL e proporcionalmente ocasionando aumento da utilização de glicose como substrato energético, diminuição da B-oxidação e alterações funcionais mitocondriais<sup>(75)</sup>. Essas alterações estão associadas à diminuição dos níveis de fosfocreatina, que representa a forma na qual o ATP é estocado. Sabendo-se que os exercícios

---



físicos que se beneficiam de forma significativa do metabolismo dos AG são aqueles com duração superior a 30 minutos e que se prolongam por algumas horas. Os nossos animais infartados e exercitados apresentaram aumento das duas vias, diferentemente dos animais infartados que intensificaram apenas a via glicolítica. Assim, deduzimos que o infarto do miocárdio induziu a utilização de glicose como substrato energético, enquanto a atividade física proporcionou aumento do substrato energético cardíaco pelas duas vias: utilização de ácidos graxos e pela via glicolítica. Esse fenômeno foi seguido pelo aumento da citrato sintase, o que sugere melhora no metabolismo energético.

Substâncias que não têm a capacidade de atravessar a barreira da membrana sarcoplasmática, como a LDH extravasam para o meio extracelular após o dano nas estruturas musculares, tornando o aumento da concentração sérica dessas substâncias potentes marcadores indiretos de dano muscular. O lactato é o produto final da glicólise em condições anaeróbias. Sabe-se que o exercício físico extenuante pode aumentar os níveis de LDH temporariamente, assim como o infarto agudo do miocárdio. Normalmente, a concentração de LDH-2 é maior que a de LDH-1. Entretanto, após IAM, a concentração de LDH-1 é geralmente maior que a de LDH-2 (denominado padrão de LDH "descontrolado"). O sistema isozímico da lactato desidrogenase (LDH - enzima terminal da glicólise anaeróbia) se constitui no mais estudado na maioria dos vertebrados, pois é considerado um dos melhores meios para estudos de ajustes metabólicos (aspectos adaptativos) a variações nos parâmetros externos ou internos das espécies<sup>(75)</sup>. No presente estudo foi evidenciada uma menor atividade dessa enzima LDH (maior inibição) dos grupos exercitados P e

---

T em relação ao grupo infartado, evidenciando adaptação fisiológica a atividade física, seguida de melhora do metabolismo aeróbico.

Pelo demonstrado, o exercício físico atenuou o processo de remodelação ventricular após o IAM, sendo que o grupo precoce não apresentou resultados significativos nas variáveis morfológicas analisadas. Porém, ambos os grupos apresentaram alterações no estresse oxidativo e no metabolismo energético, o que não vem a explicar o porquê das diferenças morfométricas entre os grupos P e T. Vale ressaltar que existem vários outros mecanismos que podem participar do processo de remodelação ventricular, e que não foram avaliados neste estudo. Neste sentido, é de grande relevância outros estudos sobre o exercício físico no modelo do infarto para melhor entendimento de seu papel nessa agressão.

---

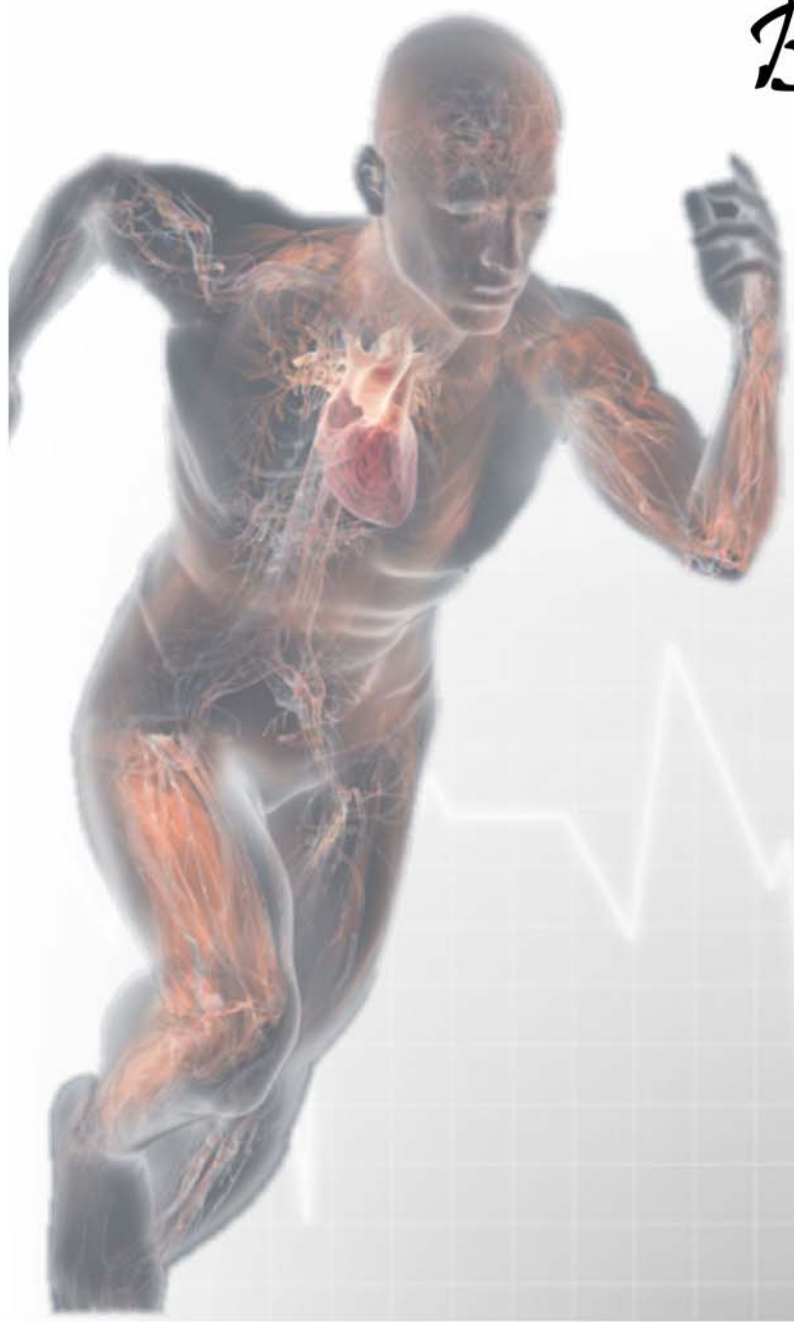
## *7. Conclusão*



Em conclusão, nosso trabalho evidenciou que o exercício físico iniciado em ambos os períodos em animais infartados atenuou a remodelação cardíaca caracterizada por melhora das funções sistólicas e diastólicas, associado com atenuação do estresse oxidativo e aumento do substrato energético cardíaco. No entanto, nossos dados sugerem que o exercício tardio pode ser superior ao exercício iniciado em fase muito precoce, após a oclusão coronariana. Portanto nossos achados sugerem que o exercício físico após o IAM é benéfico, com melhora acentuada no exercício iniciado tardiamente.

---

## *8. Referências Bibliográficas*



1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
  2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-72.
  3. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 37S-46S.
  4. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.
  5. Hasenfus G, Meyer M, Schillinger W, Preus M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Bas Res Cardiol* 1997; 92: 87-93.
  6. Kunapuli S, Rosanio S, Schwarz ER. How do cardiomyocytes die? Apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes. *J Card Fail* 2006; 12: 381-8.
  7. Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction. *Pharmacol Ther* 2004; 104: 1-16.
  8. Cleutjens JPM. The role of matrix metalloproteinases in heart disease. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 816-21.
  9. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 520-30.
  10. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007; 49: 241-8.
  11. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 500-8.
-

12. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao J, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 379-88.
  13. Neubauer SN. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007; 356: 1140-51.
  14. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116: 434-48.
  15. Anand IS. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction. *J Card Fail* 2002; 8 (suppl): S401-8.
  16. Mezzani A, Corrà U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 13-20.
  17. Mckelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 3-11.
  18. Kemi OJ, Wisløf U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta Physiol* 2010; in press.
  19. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1171–93.
  20. Molé PA. Increased contractile potential of papillary muscles from exercise-trained rat hearts. *Am J Physiol* 1978; 234: H421-5.
  21. Bersohn MM, Scheuer J. Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts. *Cir Res* 1977; 40: 510-516.
  22. Atchley AF, Douglas P. Left ventricular hypertrophy in athletes: morphologic features and clinical correlates. *Cardiol Clin* 2007; 25: 371-82.
-

23. Musch TI, Moore RL, Leathers DJ, Bruno A, Zelis R. Endurance training in rats with chronic heart failure induced by myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74: 431-41.
  24. Musch TI, Moore RL, Smaldone PG, Riedy M, Zelis R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol* 1989; 66: 712-9.
  25. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, Goodman JM, Dawood F, Wen WH, et al. Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 858–66.
  26. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca<sup>2+</sup> sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 162–74.
  27. Zhang LQ, Zhang XQ, Musch TI, Moore RL, Cheung JY. Sprint training restores normal contractility in postinfarction rat myocytes. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1099–105.
  28. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B. Effect of endurance training early and late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 402-12.
  29. Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 66-72.
  30. Kloner RA, Kloner JA. The effect of early exercise in myocardial infarct scar formation. *Am Heart J* 1983; 5: 1009-13.
-



31. Hammerman H, Schoen FJ, Kloner RA. Short-term exercise has a prolonged effect on scar formation after experimental acute infarction. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 979-82.
  32. Waard MC, Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans JMJ, Boontje NM, et al. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circ Res* 2007; 100: 1079-88
  33. Bito V, Waard MC, Biesmans L, Lenaert. Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile but not electrical remodeling or hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2010; 86: 72-81.
  34. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 523-532.
  35. Xu X, Wan W, Powers AS, Ji L, J Li, Lao S, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 114-22.
  36. Alhaddad IA, Hakim I, Siddiqi F, Lagenback E, Mallavarapu C, Nethala V, et al. Early exercise after experimental myocardial infarction: effect on left ventricular remodeling. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 319–27.
  37. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Vogt P, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997; 95: 2060–7.
  38. Ehsani AA, Biello DR, Schultz J, Sobel BE, Holloszy JO. Improvement of left ventricular contractile function by exercise training in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1986; 74: 350–8.
-

39. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Gattone M, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1821–9.
  40. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997; 96: 1790–7.
  41. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003; 108: 554–9.
  42. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 362–72.
  43. Koizumi T, Miyazaki A, Komiyama N, Sun K, Nakasato T, Masuda Y, et al. Improvement of left ventricular dysfunction during exercise by walking in patients with successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 233–7.
  44. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Katsuki T, Fujii M, et al. Exercise at ventilator threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147: 113–20.
  45. Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Aihara N, Matsumoto T, et al. Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 87: 237–44.
-

46. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506–15.
  47. Zornoff LA, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SA, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 208-14.
  48. Zornoff LA, Paiva SA, Matsubara BB, Matsubara LS, Spadaro J. Combination therapy with angiotensin converting enzyme inhibition and AT1 receptor inhibitor on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 203-9.
  49. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodelling induced by one-month tobacco-exposure in rats. *Toxicol Sci* 2006; 90: 259-66.
  50. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1534-9.
  51. Diniz YS, Rocha KK, Souza GA. Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 543: 151-7.
  52. Frederiks WM, Mook ORF. Metabolic mapping proteinase activity with emphasis on in situ zymography of gelatinases: review and protocols. *J Histochem Cytochem* 2004; 52:711-22.
  53. Bass A, Brdicka PE, Eyer P, Hofer F, Pette D. Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organization. *Eur J Biochem* 1969; 10: 198-205.
  54. Moura RA. *Técnicas de laboratório*. 2nd Ed. São Paulo: Atheneu editora, 1982.
-

55. Diniz YS, Cicogna AC, Padovani CR, Santana LS, Faine LA, Novelli EL. Diets rich in saturated and polyunsaturated fatty acids: metabolic shifting and cardiac health. *Nutrition* 2004; 20: 230-4.
  56. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
  57. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-32.
  58. Zornoff LAM, Spadaro J. Remodelação ventricular após infarto agudo do miocárdio: conceitos, fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 453-60.
  59. Anversa P, Sonnenblick EH. Isquemic cardiomyopathy: pathophysiologic mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 49-70.
  60. Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest*. 2002; 109: 629-39.
  61. Claussen JP - Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 459-95.
  62. Squires RW - Mechanisms by which exercise training may improve the clinical status of cardiac patients. In: Pollock ML, Schmidt DH, eds. *Heart Disease and Rehabilitation*. Human Kinetics: Champaign, 1995: 147-60.
  63. Hull Jr SS, Vanoli E, Adamson PB. - Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-52.
  64. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL - The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 1182-9.
-

65. La Rovere MT, Mortada A, Sandrone G. - Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992; 101: 299S-303S.
  66. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SARI. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2002; 12: 371-8.
  67. Grieve DJ, Byrne JA, Cave AC, Shah AM. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung and Circulation*. 2004; 13: 132-8.
  68. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al. Role of oxidative stress in Myocardial hypertrophy and failure. *J Moll Cell Cardiol*. 2002; 34: 379-88.
  69. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hipertension*. 2007; 49: 241-8.
  70. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Rev*, v.82, n.1, p.47-95. 2002.
  71. Gate L, Paul J, BA GN, TEW KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother*, v.53, n.4, p.169 80. 1999.
  72. Neubauer SN. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1140-51.
  73. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007; 116: 434-48.
  74. Karu, T.I. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1999; 49: 1-17.
  75. Mohit Jain, Ronghlin Liao, Soeun Ngoy, Peter Whittaker, Carl S. Apstein, Franz R. Eberli. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovascular Res* 2000; 115: 66-72. p
-