

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/05/2025.



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA)

RODRIGO AUGUSTO DALIA

**ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS NO MIOCÁRDIO DE
RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS:
IMPACTO DO TREINAMENTO AERÓBIO E RESISTIDO E
DO DESTREINAMENTO**

Rio Claro
Fevereiro - 2015



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA)

RODRIGO AUGUSTO DALIA

ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS NO MIOCÁRDIO DE RATOS
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS: IMPACTO DO TREINAMENTO
AERÓBIO E RESISTIDO E DO DESTREINAMENTO

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do *Campus* de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Luciano

Rio Claro
Fevereiro - 2015

***“Dedico este trabalho aos que participaram
dele, direta ou indiretamente”***

AGRADECIMENTOS

À Deus e Santo Expedito por iluminar, dar saúde e sabedoria a todos nós.

Inicialmente meus agradecimentos a minha família. A meus pais, minhas avós, meu irmão, meu tio pelo incentivo e perseverança em todos esses anos. Com vocês aprendi a viver, exemplos de honestidade, perseverança, evoluir como pessoa e profissional e entender que temos muito que fazer, e que apenas estamos começamos. Amo Muito Vocês.

A minha orientadora, Profa. Eliete Luciano, pelo exemplo de professora e pesquisadora, por todos os ensinamentos ao longo destes anos de convivência, pela grande amizade que construímos neste tempo, a confiança em mim depositada não teria como expressar em palavras. Mais uma vez agradeço por tudo e todos seus esforços. MUITO OBRIGADO.

Aos membros da banca, Prof. Michel Barbosa de Araujo, Prof. José Rodrigo Pauli, Prof. Armindo Antônio Alves e Prof. José Alexandre Curioacos de Almeida Leite pela excelente contribuição a este trabalho e a disponibilidade de descolamento para participar dos processos tanto de qualificação, quanto para a defesa. Muito obrigado.

Aos grandes mestres, que ao longo dessa grande jornada, mestrado e doutorado, auxiliaram, orientaram, ajudaram, ensinaram, motivaram, e principalmente, inspiraram para a criação do pesquisador e também do professor que me tornei atualmente. Serei eternamente grato a todos.

Agradeço aos técnicos, Sr. Clarice Sibuya e o Sr. José Roberto Rodrigues (Beto), por todo o ensinamento durante todo esse tempo, por acolher aos que chegam e aos que já estão há muito tempo. Pela grande amizade que construímos as conversas, risadas, conselhos, tudo isso contribui para a formação de todos nós.

Um agradecimento mais que especial a um pessoal que contribuiu muito para tudo isso, por toda esta longa caminhada e jornada de 9 anos, a Profa. Maria Alice Rostom de Mello. Sempre disposta a ajudar, independente do que fosse, contribuição enorme para a formação de todos nós, obrigado por tudo e pela amizade também contribuída.

Um agradecimento mais que especial a todos que participaram diretamente do processo experimental, Aron Pereira, Alexandre Spagnol, Amanda Sponton, Michel Araujo, Leandro Pereira, muito mas muito obrigado pela ajuda durante todo o processo pré, durante e após o experimento.

Aos meus grandes e queridos amigos/irmão conquistados durante esses 9 anos de UNESP, em especial ao Michel Barbosa de Araújo, Leandro Pereira de Moura e Wladimir Rafael Beck. Obrigado por tudo, conversas, conselhos, com certeza a amizade construída durante este período se eternizará, independente aonde estivermos.

A TODOS os grandes amigos da pós e dos laboratórios, pela ajuda no experimento, e principalmente a AMIZADE construída nesses últimos 9 anos, tanto da UNESP, de todos os laboratórios, departamentos, etc., quanto da UFSCar, UNICAMP, etc. Muito Obrigado a todos vocês.

Aos meus grandes irmãos-amigos de infância de Rio Claro, Alexandre Barreto, Eduardo Pastor, Fabio Pastor, Fabrício Gobbo, João Eduardo Dietrich, Lucas Barsotti e Lucas Gaspar, muito obrigado pela amizade que tenho certeza será para sempre.

A todos os alunos, coordenadores, professores e funcionários da Faculdade de Americana, FAM, que de 2010 a 2014, auxiliaram de alguma maneira, dando apoio, e principalmente, me ensinando os passos para concretizar-me como um realmente docente. Muito Obrigado.

A todos os alunos, coordenadores, professores e funcionários da FHO|UNIARARAS, que desde 2013, só potencializaram e concretizam a cada dia os passos para fortalecer-me como um realmente docente. Muito Obrigado.

Aos meus alunos de iniciação científica da FHO|UNIARARAS, Ana Carolina Januário, Felipe Hellmesiter e Lucas Orzari pela ajuda na confecção das laminas histológicas que fortaleceram este trabalho. Sem vocês não conseguiria chegar até o final. Muito Obrigado.

Ao Pró-Reitor de Pós-Graduação e Pesquisa da FHO|UNIARARAS, Prof. Marcelo Esquisato pelo auxílio financeiro para a confecção das laminas histológicas e pelas grandes oportunidades oferecidas para o futuro. Obrigado.

A todos os funcionários da UNESP, principalmente aos da Pós-Graduação, Sra. Ivana Brandt e Sra. Rosemary Cardoso, além dos demais desde a limpeza, todos da manutenção e da cantina. Muitíssimo obrigado por tudo neste período.

Agradecimento ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq que fomentou este trabalho.

E finalmente, agradecimento especial aos ratos, que nos deram a vida para que possamos realizar os experimentos.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
foram conquistadas do que parecia impossível.”*

Charles Chaplin

RESUMO

Objetivou-se neste trabalho verificar os efeitos de um protocolo de treinamento físico aeróbio e resistido, e posteriormente seus respectivos destreinamento em variáveis de performance física, bem como em marcadores morfofuncionais do tecido muscular cardíaco. Para isso, utilizamos ratos da linhagem Wistar, Wistar Kyoto (WKY) e SHR. Após passarem pelos seus respectivos períodos de adaptação, os ratos SHR foram divididos em grupos de treinamento aeróbio, na qual passaram pelo Teste de Lactato Mínimo e após o teste iniciaram treinamento de oito semanas, com início de 75% da carga encontrada no teste, 80% na segunda semana, 85% na terceira semana e 75% na quarta semana. O teste era repetido ao final da quarta semana de treinamento, e a da quinta até a oitava semana de treinamento o protocolo repetia-se ao das quatro primeiras semanas. Metade dos animais treinados, iniciaram um período de oito semana de destreinamento aeróbio. Os ratos dos grupos treinado resistido passaram inicialmente pelo Teste de 5-RM e após o teste iniciaram treinamento de oito semanas, com início de 75% da carga encontrada no teste, 80% na segunda semana, 85% na terceira semana e 75% na quarta semana. O teste era repetido ao final da quarta semana de treinamento, e a da quinta até a oitava semana de treinamento o protocolo repetia-se ao das quatro primeiras semanas. Metade dos animais treinados, iniciaram um período de oito semana de destreinamento resistido. Os demais animais não treinaram. Além das análises de performance física, realizou-se as análises de massa corporal e índice de Lee dos grupos, índices de hipertrofia cardíaca, análises séricas de insulina, GH e IGF-1, concentrações cardíacas de IGF-1, Proteínas Totais, DNA, Glicogênio e Razão Proteína/DNA e deposição de fibras colágenas na matriz extracelular do tecido cardíaco dos grupos. Como resultados, após o período de treinamento, os animais de ambos os treinados obtiveram uma melhora na performance, e uma posterior diminuição da mesma com o destreinamento. O treinamento físico aeróbio diminuiu a massa corporal e índice de Lee, diminui a hipertrófica cardíaca patológica, melhorou a secreção de insulina, aumentou a secreção de GH, aumentou a concentrações de IGF-1 e Glicogênio no miocárdio e diminuiu a deposição de colágeno no tecido cardíaco. O destreinamento aeróbio diminuiu as concentrações de IGF-1 do miocárdio e manteve, em partes, a diminuição da deposição de colágeno no tecido cardíaco. O treinamento físico resistido melhorou a secreção de insulina, aumentou a secreção de GH, aumentou a concentrações de IGF-1 e Glicogênio no miocárdio, diminui a hipertrófica cardíaca patológica junto com a diminuição da deposição de colágeno. Já o destreinamento

resistido manteve a diminuição da hipertrofia cardíaca, porém aumento a quantidade de colágeno na matriz extracelular.

ABSTRACT

The aim of this work was verify the effects of aerobic and resistance exercise training protocol, and later their detraining on physical performance variables, as well as morphological and functional markers of heart muscle tissue. For this, we used Wistar rats, Wistar Kyoto (WKY) and SHR. After passing through the respective adpatation periods, the SHR rats were divided into aerobic training groups, which have gone through Lactate Minimum Test and after testing began eight weeks training, starting from 75% load found in test, 80 % in the second week, the third week 85% and 75% in the fourth week. The test was repeated at the end of the fourth week of training, and the fifth through the eighth week of training protocol was repeated to the first four weeks. Half of the trained animals, began a period of eight weeks of aerobic detraining. The rats of the resisted trained groups were initially by 5-RM test and after the test started eight weeks training, starting from 75% of the load found in test, 80% in the second week, 85% in the third week and at 75% fourth week. The test was repeated at the end of the fourth week of training, and the fifth through the eighth week of training protocol was repeated to the first four weeks. Half of the trained animals, began a period of eight weeks of detraining resisted. The other animals not trained. In addition to the physical performance analysis, there was the body mass analysis and Lee index groups, index of cardiac hypertrophy, serum insulin, GH and IGF-1, IGF heart-1, total proteins, DNA, glycogen and protein/DNA reason analyzes and deposition of collagen fibers in the extracellular matrix of cardiac tissue groups. As a result, after the training period, the animals of both trained achieved an improvement in performance, and a subsequent decrease of the same with detraining. The aerobic exercise decreased body mass and Lee index, reduces the pathologic cardiac hypertrophic, improved secretion of insulin, increased GH secretion, increase IGF-1 concentrations and glycogen myocardial and decreased collagen deposition in the tissue heart. Aerobic detraining decreased IGF-1 concentrations and maintained, in part, to decreased collagen deposition in heart tissue. The resistance exercise training improved secretion of insulin, increased GH secretion, increase IGF-1 and glycogen concentrations infarction, pathologic cardiac hypertrophic decreases along with the decrease in collagen deposition. Already weathered detraining kept decreasing cardiac hypertrophy, but increased the amount of collagen in the extracellular matrix.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas os países desenvolvidos apresentam um crescente aumento no número de mortes por doenças cardiovasculares (DCVs). Estas contribuem com mais de 30% no número de mortes em todo o mundo (ANDERSON et al., 2007). Dentre os fatores de risco para DCVs podemos destacar como o mais significativo a hipertensão, sedentarismo, obesidade, dislipidemias, diabetes e tabagismo, entre outros (HERMSDORFF et al., 2004; NAPOLI et al., 2004). Além disso, as DCVs são responsáveis por alta frequência de internações, gerando custos médicos e socioeconômicos elevados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2006).

A hipertensão arterial (HA) ocupa posição de destaque pela alta prevalência em praticamente todos os países (KEARNEY et al., 2004). Segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010, a prevalência de indivíduos hipertensos no Brasil encontra-se acima de 30%, sendo uma elevação da prevalência para 50% entre indivíduos de 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos. Ocorre uma distribuição semelhante entre os gêneros, tendo uma prevalência de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres. Em números mais atuais, segundo o VIGITEL Brasil 2013, a frequência de adultos que referiram hipertensão arterial, por meio de diagnóstico médico é heterógena por regiões nacionais, porém, este índice variou entre 15,2% em Palmas e 28,7% no Rio de Janeiro, sendo no sexo masculino apresentando menores frequências comparadas com o sexo feminino (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

A hipertensão arterial envolve mecanismos complexos como fatores genéticos e ambientais (LERMAN et al., 2005), sendo estes, os principais resultantes das disfunções nos mecanismos de controle da pressão arterial (PA). Essas disfunções são observadas em quase todos esses mecanismos, sendo difícil estabelecer qual fator é responsável pela manutenção dos valores elevados de pressão (KRIEGER; IRIGOYEN; KRIEGER, 1999; IRIGOYEN et al., 2003).

O sedentarismo tem sido enfatizado como fator de risco para o desenvolvimento da HA. Estudos demonstram que a prática regular de atividade física aeróbia é capaz de reduzir os níveis pressóricos de indivíduos hipertensos, sendo um importante item da terapia da HA (KELLEY, KELLEY, 2000; WHELTON et al., 2002). O exercício físico gera benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos, por isso é indicado como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diversas patologias como o diabetes, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (TIPTON 1991; WALLBERG-HENRIKSSON; RINCON; ZIERATH, 1998).

A prática regular de atividade física é recomendada para grande parte da população de hipertensos, concomitantemente ao tratamento medicamentoso, porque reduz a pressão arterial sistólico-diastólica (KELLEY; KELLEY, 2000; WHELTON et al., 2002). Além disso, o exercício físico pode reduzir o risco de doença arterial coronária, acidentes vasculares cerebrais e mortalidade geral (MYERS et al., 2002) e ainda melhora a função cardíaca (PATE et al., 1995; THOMPSON et al., 2003). Os mecanismos envolvidos na queda pressórica pós-treinamento físico estão relacionados a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais (KUNIYOSHI; LIMA; NEGRÃO, 2001). O principal fator hemodinâmico responsável pela queda da pressão arterial (PA) é a diminuição significativa da frequência cardíaca (NAMI et al., 2000). Dentre os fatores humorais destaca-se o aumento da produção de substâncias vasoativas, como o óxido nítrico (ARROL; BEAGLEHOLE, 1992), e a melhora na sensibilidade à insulina (RONDON; BRUM, 2003).

Sabemos ainda, que o treinamento resistido em diversos quadros patológicos, incluindo a HA, ainda é motivo de contradição e dúvida entre profissionais da área da saúde. Isto deve-se ao fato que durante um longo período acreditava-se que o efeito do treinamento resistido pudesse gerar um aumento da PA, decorrente de uma provável hipertrofia do músculo liso vascular (CARDOSO et al., 2010). Todavia, nas últimas décadas, as pesquisas científicas vem elucidando seus possíveis efeitos e mecanismos atuantes na Hipotensão Pós-Exercício (HPE). Neste mesmo estudo, Cardoso et al., 2010, demonstraram que a hipotensão aguda em pacientes hipertensos pode persistir por um período de duração entre uma e 10 horas, a qual, é potencializada em exercício de baixa intensidade quando comparada àqueles de alta intensidade. Em uma meta análise desenvolvida por Kelley; Kelley, (2000), os autores evidenciaram o potente efeito do treinamento resistido na redução da PA.

O destreinamento é definido como a perda parcial ou completa das alterações induzidas pelo treinamento, sejam elas anatômicas, fisiológicas e ou no desempenho, como consequência da redução e/ou cessação do treinamento. (MUJICA; PADILLA, 2000). Dentre as alterações apresentadas pelo destreinamento estão a redução da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina em ratos (NEUFER et al., 1992), diminuição da expressão dos Transportadores de Glicose Tipo 4 (GLUT-4) no tecido cardíaco e muscular de ratos hipertensos (LEHNEN et al., 2010) e perda da capacidade contrátil, relaxamento arterial e dimensão dos cardiomiócitos (KEMI et al., 2004).

11 CONCLUSÕES

Mediante os resultados apresentados em seus respectivos tópicos, o presente estudo pode concluir que:

- O treinamento físico aeróbio é de fundamental importância no que tange o tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. Quando este foi realizado em intensidade moderada, como proposto, houveram melhoras na capacidade aeróbia de animais hipertensos treinados, melhoras na composição corporal, na sensibilidade a insulina, aumento na secreção de GH. Reversão da hipertrofia cardíaca patológica, aumento nas concentrações cardíacas de IGF-1, bem como uma diminuição da deposição de fibras colágenas na matriz extracelular.
- Após um período de oito semanas de treinamento aeróbio, o destreinamento de mesmo período, levou a diminuição de algumas várias, dentre elas, a capacidade aeróbia, do IGF-1 cardíaco. Porém, mesmo após este período de treinamento, as concentrações de GH e de insulina mantiveram-se baixos, bem como, a diminuição da deposição de fibras colágenas manteve-se praticamente inalterados, em relação ao período de treinamento.
- O treinamento físico resistido vem sendo amplamente difundido como um auxiliar nos benefícios gerados tanto por ele mesmo, quanto em associação com o exercício aeróbio. Nossos dados demonstraram que o mesmo aumenta a força muscular, de animais hipertensos treinados, melhoras a sensibilidade a insulina, aumento na secreção de GH. Reversão da hipertrofia cardíaca patológica, aumento nas concentrações cardíacas de IGF-1, bem como uma diminuição da deposição de fibras colágenas na matriz extracelular.
- Após um período de oito semanas de treinamento resistido, o destreinamento de mesmo período, levou a diminuição de algumas várias, dentre elas, da força muscular. Porém, mesmo após este período de treinamento, as concentrações de GH e de insulina mantiveram-se baixos. Já deposição de fibras colágenas parece ter aumentado, em relação ao período de treinamento, tornam-se praticamente semelhante aos animais hipertensos não treinados.