



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

Á 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.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	46
FIGURA 2 - DEMONSTRATIVO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO DURANTE O EXPERIMENTO.....	50
FIGURA 3 - DEMONSTRATIVO DO TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO DURANTE O EXPERIMENTO.....	51
FIGURA 4 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. WISTAR = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; WKY = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS.....	57
FIGURA 5 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. WISTAR = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; WKY = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. *p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS WISTAR E WKY	57
FIGURA 6 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TAE = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; DAE = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO.	60
FIGURA 7 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TAE = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; DAE = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS NT E TAE	60
FIGURA 8 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO.	63
FIGURA 9 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS NT . #p<0,05 PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS TR	64
FIGURA 10 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. WISTAR = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; WKY = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS.....	66
FIGURA 11 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. WISTAR = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO	

- TREINADOS; **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WISTAR**. 66
- FIGURA 12 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 69
- FIGURA 13 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT** E **DAE**. 69
- FIGURA 14 - GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 72
- FIGURA 15 - ÁREA SOB A CURVA DA EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE DOS GRUPOS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **TR**. 72
- FIGURA 16 - CAPACIDADE AERÓBIA DOS GRUPOS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WISTAR** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WISTAR**. 75
- FIGURA 17 - LACTACIDEMIA DOS GRUPOS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WISTAR** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WISTAR**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WKY**. 75
- FIGURA 18 - CAPACIDADE ANAERÓBIA DOS GRUPOS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WISTAR** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WISTAR**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA ONE-WAY EM RELAÇÃO AO GRUPO **WKY**. 76
- FIGURA 19 - CAPACIDADE AERÓBIA DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO EM SEUS RESPECTIVOS MOMENTOS DE TREINAMENTO E DESTREINAMENTO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **BL** = BASE LINE; **T4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS QUATRO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **T8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **D4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS

DE TREINAMENTO AERÓBIO E QUATRO SEMANAS DE DESTREINAMENTO; **D8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E OITO SEMANAS DE DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **BL**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **T4** E **T8**..... 79

FIGURA 20 - LACTACIDEMIA DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO EM SEUS RESPECTIVOS MOMENTOS DE TREINAMENTO E DESTREINAMENTO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **BL** = BASE LINE; **T4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS QUATRO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **T8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **D4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E QUATRO SEMANAS DE DESTREINAMENTO; **D8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E OITO SEMANAS DE DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **BL**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **T4**. & $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **T8**. \$ $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **D4**..... 80

FIGURA 21 - CAPACIDADE ANAERÓBIA DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO EM SEUS RESPECTIVOS MOMENTOS DE TREINAMENTO E DESTREINAMENTO. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **BL** = BASE LINE; **T4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS QUATRO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **T8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **D4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E QUATRO SEMANAS DE DESTREINAMENTO; **D8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E OITO SEMANAS DE DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **BL**, **T4** E **T8**. 81

FIGURA 22 - FORÇA MUSCULAR DOS GRUPOS APÓS O TESTE DE 5-RM. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WISTAR** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM WISTAR NÃO TREINADOS; **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WISTAR**. 83

FIGURA 23 - FORÇA MUSCULAR DOS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **BL** = BASE LINE; **T4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS QUATRO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **T8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO; **D4** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E QUATRO SEMANAS DE DESTREINAMENTO; **D8** = RATOS HIPERTENSOS APÓS OITO SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO E OITO SEMANAS DE DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **BL**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **T4**. & $p < 0,05$ PARA O TESTE ANOVA MEDIDAS REPETIDAS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **T8**..... 85

FIGURA 24 - INSULINEMIA DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 94

FIGURA 25 - PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $n = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O

- TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 95
- FIGURA 26 - GH SÉRICO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. #p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 96
- FIGURA 27 - IGF-1 SÉRICO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**..... 97
- FIGURA 28 - RAZÃO ENTRE A MASSA DO CORAÇÃO E MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. #p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 99
- FIGURA 29 - RAZÃO ENTRE A MASSA DO CORAÇÃO E COMPRIMENTO DA TÍBIA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. #p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 100
- FIGURA 30 - IGF-1 CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. #p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. &p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **TAE**. 103
- FIGURA 31 - PROTEÍNAS CARDÍACAS TOTAIS DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**..... 104
- FIGURA 32 - DNA CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS

- NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 105
- FIGURA 33 - GLICOGÊNIO CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 106
- FIGURA 34 - RAZÃO PROTEÍNAS/DNA CARDÍACA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 107
- FIGURA 35 - FOTOMICROGRAFIAS DE CORTES HISTOLÓGICOS DO CORAÇÃO. HEMATOXILINA E EOSINA (20x). A) GRUPO WKY; B) GRUPO NT; C) GRUPO TAE E D) GRUPO DAE. AS SETAS ($\rightarrow$) INDICAM DISCOS INTERCALARES; AS SETAS ($\blacktriangleright$) INDICAM OS CAPILARES SANGUÍNEOS; **V** – VASO SANGUÍNEO. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 108
- FIGURA 36 - FOTOMICROGRAFIAS DE CORTES HISTOLÓGICOS DO CORAÇÃO COM A COLORAÇÃO DE PICOSIRUS-HEMATOLIXINA (20x). A) GRUPO WKY; B) GRUPO NT; C) GRUPO TAE E D) GRUPO DAE. AS SETAS ($\rightarrow$) INDICAM A DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO; **DAE** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 109
- FIGURA 37 - INSULINEMIA DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 118
- FIGURA 38 - PROTEÍNAS TOTAIS SÉRICAS DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, $N = 10$ ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. 119

- FIGURA 39 - GH SÉRICO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 120
- FIGURA 40 - IGF-1 SÉRICO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **WKY** = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**..... 121
- FIGURA 41 - RAZÃO ENTRE A MASSA DO CORAÇÃO E MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 123
- FIGURA 42 - RAZÃO ENTRE A MASSA DO CORAÇÃO E COMPRIMENTO DA TÍBIA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AOS GRUPOS **NT**. 124
- FIGURA 43 - IGF-1 CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. **IGF-1** = FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE A INSULINA 1. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO **WKY**. # $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO **NT**. 127
- FIGURA 44 - PROTEÍNAS CARDÍACAS TOTAIS DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO **WKY**..... 128
- FIGURA 45 - DNA CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. **NT** = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; **TR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; **DR** = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. * $p < 0,05$ PARA O

TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO WKY . #p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO NT	129
FIGURA 46 - GLICOGÊNIO CARDÍACO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA ± ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO WKY . #p<0,05 PARA O TESTE DE KRUSKAL-WALLIS EM RELAÇÃO AO GRUPO NT	130
FIGURA 47 - RAZÃO PROTEÍNAS/DNA CARDÍACA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL. RESULTADOS EXPRESSOS EM MÉDIA ± ERRO PADRÃO DA MÉDIA, N = 10 ANIMAIS POR GRUPOS. NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO. *p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AO GRUPO WKY . #p<0,05 PARA O TESTE DE ANOVA MULTIFATORIAL EM RELAÇÃO AO GRUPO NT	131
FIGURA 48 - FOTOMICROGRAFIAS DE CORTES HISTOLÓGICOS DO CORAÇÃO. HEMATOXILINA E EOSINA (20x). A) GRUPO WKY ; B) GRUPO NT ; C) GRUPO TR E D) GRUPO DR . AS SETAS (→) INDICAM DISCOS INTERCALARES; AS SETAS (►) INDICAM OS CAPILARES SANGUÍNEOS. WKY = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO.....	132
FIGURA 49 - FOTOMICROGRAFIAS DE CORTES HISTOLÓGICOS DO CORAÇÃO COM A COLORAÇÃO DE PICOSIRUS-HEMATOLIXINA (20x). A) GRUPO WKY ; B) GRUPO NT ; C) GRUPO TR E D) GRUPO DR . AS SETAS (→) INDICAM A DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO. WKY = RATOS NORMOTENSOS DA LINHAGEM KYOTO NÃO TREINADOS; NT = RATOS HIPERTENSOS NÃO TREINADOS; TR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM APENAS O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO; DR = RATOS HIPERTENSOS QUE REALIZARAM INICIALMENTE O TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO E POSTERIORMENTE O DESTREINAMENTO.	133

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL (G) E ÁREA SOB A CURVA DA MASSA CORPORAL (G*8 SEMANAS) DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.	56
TABELA 2 - EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL (G) E ÁREA SOB A CURVA DA MASSA CORPORAL (G*8 SEMANAS) DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.	59
TABELA 3 - EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL (G) E ÁREA SOB A CURVA DA MASSA CORPORAL (G*8 SEMANAS) DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.	62
TABELA 4 – EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE E ÁREA SOB A CURVA DO ÍNDICE DE LEE DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.....	65
TABELA 5– EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE E ÁREA SOB A CURVA DO ÍNDICE DE LEE DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.....	68
TABELA 6– EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE LEE E ÁREA SOB A CURVA DO ÍNDICE DE LEE DOS ANIMAIS DURANTE O PROCESSO EXPERIMENTAL.....	71
TABELA 7– CAPACIDADE AERÓBIA (% MASSA CORPORAL), LACTACIDEMIA (MMOL/L) E CAPACIDADE ANAERÓBIA (S) DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO.	74
TABELA 8 – CAPACIDADE AERÓBIA (% MASSA CORPORAL), LACTACIDEMIA (MMOL/L) E CAPACIDADE ANAERÓBIA (S) DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE LACTATO MÍNIMO.	78
TABELA 9– CARGA RELATIVA (% MASSA CORPORAL), CARGA ABSOLUTA (G) E MASSA CORPORAL (G) DOS ANIMAIS APÓS O TESTE DE 5-RM.....	82
TABELA 10– CARGA RELATIVA (% MASSA CORPORAL), CARGA ABSOLUTA (G) E MASSA CORPORAL (G) DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL.....	84
TABELA 11– CONCENTRAÇÕES DE INSULINA, PROTEÍNAS TOTAIS, GH, IGF-1 NO SORO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS.	93
TABELA 12– MARCADORES DE HIPERTROFIA CARDÍACA MASSA DO CORAÇÃO, MASSA CORPORAL, COMPRIMENTO DA TÍBIA, RAZÃO MASSA CARDÍACA/MASSA CORPORAL E RAZÃO MASSA CARDÍACA/COMPRIMENTO TÍBIA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL.	98
TABELA 13– CONCENTRAÇÕES DE IGF-1, PROTEÍNAS, DNA, GLICOGÊNIO E RAZÃO PROTEÍNA/DNA NO VENTRÍCULO ESQUERDO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL.	102
TABELA 14 - CARACTERIZAÇÃO QUALITATIVA DOS RESULTADOS OBTIDOS NAS TÉCNICAS HISTOQUÍMICAS DA TECNICA PICOSIRUS-HEMATOLIXINA DOS GRUPOS WKY, NT, TAE E DAE110	
TABELA 15– CONCENTRAÇÕES DE INSULINA, PROTEÍNAS TOTAIS, GH, IGF-1 NO SORO DOS ANIMAIS DE AMBOS OS GRUPOS.	117
TABELA 16– MARCADORES DE HIPERTROFIA CARDÍACA MASSA DO CORAÇÃO, MASSA CORPORAL, COMPRIMENTO DA TÍBIA, RAZÃO MASSA CARDÍACA/MASSA CORPORAL E RAZÃO MASSA CARDÍACA/COMPRIMENTO TÍBIA DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL.	122
TABELA 17– CONCENTRAÇÕES DE IGF-1, PROTEÍNAS, DNA, GLICOGÊNIO E RAZÃO PROTEÍNA/DNA NO VENTRÍCULO ESQUERDO DOS ANIMAIS APÓS O PERÍODO EXPERIMENTAL.	126
TABELA 18 - CARACTERIZAÇÃO QUALITATIVA DOS RESULTADOS OBTIDOS NAS TÉCNICAS HISTOQUÍMICAS DA TECNICA PICOSIRUS-HEMATOLIXINA DOS GRUPOS WKY, NT, TR E DR. ..	134

LISTA DE ABREVIATURAS

μl: microlitros

μm: micrometros

1-RM: 1 repetição máxima

2K1C: *two-kidney-one-clip rats*

5-RM: 5 repetição máxima

ACSM: *American College of Sports Medicine*

AHA: *American Heart Association*

Akt: Proteína-quinase B

Ang-II: Angiotensina II

ANOVA: Análise de Variância

AP-1: Ativador de proteína 1

ASK1: Quinase reguladora de sinal de apoptose

AT-I: Receptor de Angiotensina tipo I

AT-II: Receptor de Angiotensina tipo I

BL: *Base Line*

Ca²⁺: íon cálcio

CEMIB: Centro de Bioterismo da Unicamp

CEUA: Comissão de Ética no Uso Animal

Cm: centímetros

CO₂: dióxido de carbono

COBEA: Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

D4: 4 semanas de destreino

D8: 8 semanas de destreino

DAe: ratos SHR Destreinados Aeróbio

DCVs: Doenças cardiovasculares

dL: decilitros

DR: ratos SHR Destreinados Resistido

ECA: Enzima conversora de angiotensina

eNOS: Óxido nítrico sintase endotelial

ERKs: Quinases reguladas por sinal extracelular

EROs: Espécies reativas de oxigênio

FC: Frequência cardíaca

FCR: Frequência cardíaca de repouso
FGF: Fatores de crescimento de fibroblastos
g: gramas
GH: Hormônio do crescimento
GLUT-4: Transportadores de glicose do tipo 4
Gp130: Glicoproteína de 130
GPCRs: Receptores acoplados à proteína G
GSK3 β : Glicogênio sintase quinase 3 β
HA: Hipertensão arterial
HC: Hipertrofia cardíaca
HPE: Hipotensão pós-exercício
HSP70: *The 70-kDa heat-shock protein*
HVE: Hipertrofia ventricular esquerda excêntrica
IC: Insuficiência cardíaca
IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IGF: Fatores de crescimento semelhante à insulina
IGF-1: Fator de crescimento semelhante a insulina 1
IL-1: Interleucina 1
IL-2: Interleucina 2
IL-6: Interleucina 6
JAK: Janus quinase
JNK: Quinase c-Jun N-terminal
KCl: cloreto de potássio
L: litros
LacMin: Lactato mínimo
m: metros
MAPK: Proteína quinase ativada por mitogénos
mg: miligrama
min: Minutos
mL: mililitros
MLCK3: Cadeia leve da miosina quinase
mm: milímetros
mM: milimol
MMPs: Metaloproteinases de matriz

mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos

NaCl: cloreto de sódio

NADPH: *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*

NF- κ B: Fator nuclear kappa β

ng: nanogramas

nm: nanômetros

NO: Óxido nítrico

NT: ratos SHR Não-Treinado

PA: Pressão arterial

PAD: Arterial diastólica

PAS: Arterial sistólica

pg: pictogramas

PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinase

PKB: Proteína-quinase B

PKC: Proteína quinase C

PVC: Policloreto de polivinila

rpm: rotações por minuto

s: segundos

SERCA2a: *Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase*

SHR: *Spontaneously Hypertensive Rat*

SRA: Sistema renina angiotensina

STAT: Sinal de ativação de transcrição e tradução

T4: 4 semanas de treinamento

T8: 8 semanas de treinamento

TAe: ratos SHR Treinados Aeróbio

TAK1: Quinase ativadora de fator de crescimento e de transformação 1

TGF: Fator transformador de crescimento

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TR: ratos SHR Treinados Resistido

TR: Treinamento resistido

UNESP: Universidade Estadual Paulista

VD: Ventrículo direito

VDF: Volume diastólico final

VE: Ventrículos esquerdo

VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

VO₂max: Consumo máximo de oxigênio

VS: Volume sistólico

WKY: ratos Wistar Kyoto

Sumário

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	9
LISTA DE TABELAS.....	16
1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1 Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca	25
2.2 Modelos Animais de Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca.....	29
2.3 Treinamento Aeróbio, Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca	31
2.4 Treinamento Resistido, Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca.....	36
2.5 Destreinamento	39
3 OBJETIVOS	42
3.1 Objetivos Estudo 1: Capacidade Aeróbia e Força Muscular de Ratos espontaneamente hipertensos: impacto do treinamento e do destreinamento físico.	42
3.2 Objetivos Estudo 2: Papel do treinamento e do destreinamento aeróbio sobre as diferenças morfofuncionais do tecido muscular cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos.	42
3.3 Objetivos Estudo 3: Papel do treinamento e do destreinamento resistido sobre as diferenças morfofuncionais do tecido muscular cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos.	43
4 MATERIAL E MÉTODOS	44
4.1 Procedimentos Éticos.....	44
4.2 Descarte de Material	44
4.3 Amostra.....	44
4.4 Grupos Experimentais e Delineamento Experimental	44
4.5 Adaptação ao meio líquido	46
4.5.1 Adaptação ao Treinamento Aeróbio	46
4.5.2 Adaptação ao Treinamento Resistido.....	47
4.6 Protocolo de Testes Físicos.....	47
4.6.1 Teste de Lactato Mínimo.....	47
4.6.2 Teste de 5 Repetições Máximas (5-RM).....	48
4.7 Protocolos de Intervenção Física	49
4.7.1 Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio	49
4.7.2 Protocolo de Treinamento Físico Resistido	50
4.8 Avaliações prévias a eutanásia.....	51
4.9 Eutanásia dos animais	51
4.10 Avaliações posteriores a eutanásia.....	52

4.10.1 Soro	52
4.10.2 Índices de Hipertrofia Cardíaca.....	52
4.10.3. Ventrículo Esquerdo.....	52
4.10.4 Histologia/Histoquímica.....	53
4.11 Tratamento Estatístico	54
5 RESULTADOS ESTUDO 1: CAPACIDADE AERÓBIA E FORÇA MUSCULAR DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS: IMPACTO DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO FÍSICO.	55
5.1 Massa Corporal	55
5.2 Índice de Lee.....	64
5.3 Capacidade Aeróbia e Anaeróbia	73
5.4 Força Muscular	81
6 DISCUSSÃO ESTUDO 1	86
7 RESULTADOS ESTUDO 2: PAPEL DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO AERÓBIO SOBRE AS DIFERENÇAS MORFOFUNCIOANAIS DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS.....	92
7.1 Soro.....	92
7.2 Indicadores de Hipertrofia Cardíaca	97
7.3 Ventrículo Esquerdo	100
7.4 Histologia e Histoquímica	107
8 DISCUSSÃO ESTUDO 2	111
9 RESULTADOS ESTUDO 3: PAPEL DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO RESISTIDO SOBRE AS DIFERENÇAS MORFO-FUNCIOANAIS DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO DE RATOS ESPONTANEMANTE HIPERTENSOS.....	116
9.1 Soro.....	116
9.2 Indicadores de Hipertrofia Cardíaca	121
9.3 Ventrículo Esquerdo	124
9.4 Histologia e Histoquímica	131
10 DISCUSSÃO ESTUDO 3	135
11 CONCLUSÕES	140
REFERÊNCIAS	141
ANEXOS	162

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 a 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 a 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).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca

A hipertensão arterial (HA) é descrita como o desenvolvimento de uma síndrome caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea nas artérias acima dos níveis considerados normais. Encontra-se dentre as mais comuns desordens clínicas, e está associada com o aumento da incidência de problemas cardiovasculares como: doenças coronarianas (PESCATELLO et al., 2004), resistência periférica (MION JR. et al., 2006), insuficiências cardíaca e renal (SHARMAN; STOWASSER, 2009).

Segundo alguns dados, até 2025, a parcela da população mundial afetada pela hipertensão poderá chegar a um terço. Para que haja seu controle, alterações em alguns pilares do estilo de vida como alimentação e a inserção de práticas de atividade física são consideradas essenciais, além de atuar na prevenção e tratamento (PESCATELLO et al., 2004; HAMER, 2006).

Os tratamentos da HA incluem administração de fármacos como diuréticos, betabloqueadores (PSATY et al, 1977; WRIGHT; LEE; CHAMBER, 1999), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (HANSSON et al., 1999; NEAL; MACMAHON; CHAPMAN, 2000), entre outros. Englobando o principal tratamento não-farmacológico, o exercício físico, em suas modalidades aeróbio, resistido, intermitente etc. e de diversas intensidades, vem sendo recomendado por profissionais da saúde como uma das mais eficazes, reduzindo os níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos e revertendo suas complicações (CHOBANIAN et al., 2003; WHELTON et al., 2002).

Dentre os principais elementos relacionados a patogênese de algumas doenças, incluída a hipertensão arterial, encontra-se o remodelamento celular (KACIMI; GERDES, 2003). Englobando este processo de remodelamento, apresenta-se em destaque eventos complexos como a hipertrofia, mutações na expressão de diversos genes e no formato dos cardiomiócitos, além de modificações significativas na matriz extracelular. Como consequências dessas alterações, observa-se o espessamento da parede cardíaca, seguido por dilatação das suas câmaras e, posteriormente, disfunção miocárdica (BRISTOW, 1998; SWYNGHEDAW, 1999).

A Hipertrofia Cardíaca (HC) é uma usual no processo de remodelamento, sendo uma adaptação inicial tanto às condições fisiológicas, como patológicas, associadas ao aumento do esforço cardíaco. Dentre as consequências geradas por fatores hipertróficos é inicialmente

normalizar o estresse da parede do miocárdio e manter a função ventricular (KACIMI; GERDES, 2003).

A HC pode ser classificada a partir de duas alterações distintas: patológica ou fisiológica, sendo que esta mudança vai de acordo com as adaptações miocárdicas geradas e a natureza da carga imposta ao miocárdio (RICHEY; BROWN, 1998). Ambos os tipos de hipertrofia apresentam diferentes características tanto funcionais quanto morfológicas, bem como fatores moleculares e bioquímicos que influenciam no remodelamento cardíaco (IEMITSU et al., 2001; 2003).

A associação entre hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca assume importância devido ao fato de que, aumenta de risco de morbidade e mortalidade, tendo como consequência a ocorrência de morte súbita, arritmias, isquemia miocárdica e falência cardíaca (PANIDIS et al. 1984; REDDY, 1997; TAKANO et al., 2002), consolidando a hipertrofia como um importante fator de risco tanto no adulto, como principalmente entre a população de indivíduos idosos (ARONSON, 2003).

O aumento da carga pressórica ao miocárdio, presente na hipertensão, induz a hipertrofia cardíaca patológica. Esse padrão de hipertrofia apresenta uma característica de compensação, inicialmente gerada pelo aumento do trabalho do coração (PANIDIS et al., 1984), sendo o mesmo, adjunto às modificações morfométricas do miocárdio, incluindo perda de cardiomiócitos, desenvolvimento vascular anormal e fibrose (FORTUÑO et al., 2002). Como resultado deste quadro cronicamente, a progressão resulta na insuficiência cardíaca (REDDY, 1997).

Estudos em animais demonstraram que tanto a hipertrofia fisiológica quanto a patológica possuem bases estruturais e moleculares distintas (KAPLAN et al., 1994; IEMITSU et al., 2001; MCMULLEN et al., 2003). Em ratos, um modelo cirúrgico de hipertensão que causou hipertrofia patológica através de sobrecarga (aumento da pressão ventricular esquerda induzida por compressão aórtica) e um modelo fisiológico induzido pelo treinamento crônico de natação resultou num aumento similar na massa do coração. No entanto, estes modelos foram avaliados através de histológica e biologia molecular, e as respostas das características foram distintas. Uma fina rede de fibras colágenas circunda os miócitos cardíacos em condições normais a fornecer um apoio e sustentação. Em resposta a um insulto patológico, fibroblastos cardíacos e proteínas da matriz extracelular acumulam-se desproporcionalmente e excessivamente. Este processo gera uma rigidez mecânica, a qual contribui para o desenvolvimento da disfunção diastólica e podem progredir para disfunção sistólica (BROWER et al., 2006)

A HC é resultado da interação de várias vias de transdução de sinal, tais como a tirosina-quinase, MAPK (proteína quinase ativada por mitógenos) e seus ativadores, TGF (fator transformador de crescimento), IGF (fatores de crescimento semelhante à insulina), a própria Insulina, FGF (fatores de crescimento de fibroblastos), JNK (c-Jun quinase do terminal NH₂), a proteína quinase C (PKC) e provavelmente outras moléculas (SADOSHIMA et al., 1992). Na realidade, a estimulação neuro-humoral ou a ligação a receptores específicos, como tirosina-quinase, JAK e outros, provocam a ativação de uma cascata de eventos que resultam no aumento da expressão dos genes hipertróficos (CHIEN, 2000).

A ativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) ocorre posteriormente a estimulação de receptores de atividade tirosina quinase tais como IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), o FGF (fator de crescimento de fibroblastos), TGF (fator transformador de crescimento), bem os como receptores acoplados à proteína G (GPCRs) (CHESLEY et al., 2000; ZHU et al., 2001). Um dos principais alvos da sinalização da PI3K é a serina/treonina quinase Akt, também conhecida como proteína-quinase B (PKB), na qual sua ativação através da PI3K provoca sua translocação para a membrana. Oudit e colaboradores (2003), demonstraram que a PI3K δ fundamental para a indução de hipertrofia cardíaca, fibrose intersticial e disfunção cardíaca em resposta a estimulação β -adrenérgica. Esta ligação entre a sinalização β -adrenérgica e a cascata da PI3K/Akt poderia, portanto, representar um possível alvo para o tratamento da transição da hipertrofia cardíaca para insuficiência cardíaca (IC). Além disso, a sinalização da PI3K/Akt gerando a hipertrofia é mediada por duas proteínas alvo diretas, dentre elas, a mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) e glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β) (ROHINI et al., 2010).

A proteína Quinase Ativada por Mitógenos (MAPK) é altamente ativada em vias de transdução de sinal, que diversos sinais extracelulares, dentre eles uma diversidade de respostas intracelulares incluindo a diferenciação, movimento, divisão e morte celulares (MOLKENTIN; DORN, 2001). Na cascata de sinalização MAPK, vários membros da família MAPK têm sido estudados, o que inclui as quinases reguladas por sinal extracelular (ERKs), as quinases c-Jun N-terminal (JNKs) e a p38 MAPK. p38 MAPK e as JNKs estão bem caracterizadas e têm sido reportadas como tendo um importante papel na indução das respostas hipertróficas, incluindo a expressão de genes específicos e o aumento na síntese proteica (LAMORTE et al., 1994; WANG, 2001). Além disso, a MAPK também é ativada por outras quinases, tais como a Quinase estimulada por apoptose (ASK1), TGF- β quinase ativada (TAK1) e a cadeia leve da miosina quinase (MLCK3) (DAVIS et al., 2005), ativador

de proteína 1 (AP-1), um importante trans-ativador de uma série de genes responsivos ao estresse, incluindo genes para IL-1, IL-2, TNF e JNK (SOEKI et al., 2005; DE WINDT et al., 2000).

Juntamente com agonistas adrenérgicos, as citocinas desempenham um papel importante na indução da hipertrofia. As principais citocinas hipertróficas incluem quase todas da família das IL-6 (ROHINI et al., 2010). Todas as citocinas IL-6 utilizam uma unidade comum do receptor de glicoproteína de 130 (gp130), em combinação com receptores específicos e regulam seus efeitos através das vias JAK/STAT, MAPK e PI3K (MOCHLY-ROSEN et al., 2000). A via de sinalização da Janus quinase/ativadores da transdução de sinal da transcrição (JAK/STAT) desempenha um papel central na fisiopatologia cardíaca (HARRIS et al., 2004). A sinalização da JAK-STAT tem sido relacionada no aumento da sobrecarga, induzida pela hipertrofia cardíaca e na remodelação e na isquemia/reperfusão induzida pela disfunção cardíaca. Além disso, a via JAK-STAT tem um importante papel na sinalização de citocinas nos cardiomiócitos (HARADA et al., 2005). Adicionalmente, o *stress* induzido pela ativação das metaloproteinases de matriz (MMPs), é regulada pela ativação da Ang-II, via JAK/STAT (WANG et al., 2004).

O sistema renina angiotensina (SRA) está integralmente envolvido na homeostase cardiovascular e renal (MORGAN; XENOPHONTOS; HANADA, 1989). O principal mediador das ações fisiológicas do SRA é Angiotensina II (Ang II), que modula diretamente funções cardíacas tais como a contratilidade do miocárdio, metabolismo e crescimento hipertrófico. Ang II tem sido também sugerido como um importante mediador hormonal de hipertrofia cardíaca (BAKER; SINGEER; ACETO, 1989), pois tem um papel na estimulação da síntese de proteínas, no RNA total e nos níveis de mRNA nos cardiomiócitos (SADOSHIMA; IZUMO, 1995). Além disso, a expressão dos receptores de AT-I e AT-II, são aumentados em resposta a estímulos hipertróficos (SADOSHIMA; IZUMO, 1995), que podem contribuir para o crescimento cardíaco e hipertrofia dos fibroblastos cardíacos. Estudos recentes têm demonstrado que os cardiomiócitos podem produzir Ang II quando submetido ao estiramento *in vitro* (YAMAZAKI et al., 1999). Uma vez sintetizada, a Ang II se liga a receptores AT-I, que ativa PKCs e Ras, que são responsáveis pela ativação da cascata da MAPK. A ativação dos receptores AT-I/II nos cardiomiócitos pode desempenhar um papel crítico na indução da expressão do gene Ang-II e, portanto, podem ter um papel crítico na hipertrofia (MORGAN; XENOPHONTOS; HANADA, 1989; SADOSHIMA; IZUMO, 1995).

O desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia dilatada em camundongos transgênicos com seletividade para superexpressão de TNF- α , prescreve um papel prejudicial desta citocina no miocárdio. Além disso, novas estratégias de bloqueio das vias de sinalização de TNF- α surgiram recentemente. A este respeito, o fator nuclear kappa β (NF- κ B) é ativado em camundongos com ativação seletiva cardíaca de TNF- α , e esta ativação foi mediada através deste receptor de TNF- α . Assim NF- κ B parece ser um mediador importante dos efeitos prejudiciais da sinalização da TNF- α no coração. Além disso, as evidências indicam que a expressão constante de TNF- α é principalmente localizada em mastócitos cardíacos. A estimulação dos mastócitos ativa a cascata de sinalização TNF- α /NF- κ B/IL-6 para induzir hipertrofia cardíaca (SHIOTA et al., 2003). TNF- α também induz a ativação da p38 MAPK, que ativa o NF- κ B e vários genes hipertróficos que geram hipertrofia cardíaca e disfunção cardíaca (BARNES; KARIN, 1997).

Múltiplos estudos têm relatado um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) no miocárdio (peróxido de hidrogênio, radicais livres hidroxilas, etc.) na insuficiência cardíaca experimental e clínica (MALLAT et al., 1998). Um trabalho tem caracterizado diversas fontes potenciais do aumento na produção das EROs no miocárdio insuficiente, incluindo NADPH e xantina oxidase, deficiência na síntese de óxido nítrico e erros na cadeia de transportadora de elétrons mitocondrial (MAAK et al., 2003). Dois recentes estudos têm relatado que os ventrículos de pacientes com insuficiência cardíaca apresentam um aumento da atividade da NADPH oxidase, em comparação com os ventrículos normais (HEYMES et al., 2003). Estudos têm demonstrado que a Ang II induz hipertrofia cardíaca após o tratamento exógeno de duas semanas, sendo que a mesma, dependente da ativação da NADPH oxidase. Curiosamente, o aumento da ativação NADPH oxidase pode, portanto, representar um alvo potencial no tratamento preventivo da hipertrofia dos cardiomiócitos na insuficiência cardíaca (HORNIG et al., 1998).

2.2 Modelos Animais de Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca

Para melhor compreensão sobre a fisiopatologia da hipertensão arterial, estudos foram ampliados através do uso de modelos experimentais de hipertensão. Em modelos animais, utiliza-se tanto a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), quanto apenas a pressão arterial sistólica para o acompanhamento da pressão arterial sanguínea e diagnóstico da hipertensão. Usualmente, a utilização de modelos animais para a interpretação dos possíveis efeitos da hipertensão sobre diversos parâmetros fisiológicos, esbarram em algumas

limitações para serem analisados em seres humanos. Dentre esses modelos, o SHR (*Spontaneously Hypertensive Rat*), rato espontaneamente hipertenso, decorre de algumas vantagens para a investigações sobre a hipertensão por simular a hipertensão humana seguindo a mesma progressão, e respeitando o início das fases de pré-hipertensão, desenvolvimento e hipertensão sustentada por várias semanas; desenvolver sintomas que são previsíveis e controláveis; e permitir a análise de parâmetros cardíacos, biomecânicos, moleculares e hemodinâmicos (DOGGRELL; BROWN, 1998). Este modelo animal é proveniente do acasalamento de um rato Wistar hipertenso espontaneamente, com uma rata em pressão arterial aumentada, e finalmente do acasalamento meticoloso entre irmãos.

Os SHRs começam a desenvolver aumento de pressão arterial entre sexta e oitava semanas de vida, apresentando nível de pressão considerada como hipertensão entre a 8ª e a 14ª semanas, atingindo um platô entre a 20ª e 28ª semanas (YAMORI, 1984).

Em um experimento proposto por Bell e colaboradores (2004), os mesmos analisaram o cursor temporal do desenvolvimento da hipertensão em SHR, e verificaram que a PA aumenta a partir da 7ª semana de vida, progressivamente, até a 16ª semana, quando então, é atingido o platô, conhecido como fase de sustentação. Quanto a hipertrofia cardíaca, os ratos SHR com idades entre 16 a 20 semanas, desenvolveram hipertrofia cardíaca significativamente maior, comparados com seus ratos controles normotensos de idades correspondentes. Isto pode ser evidenciado, quando apresentam-se a relação massa coração/massa corporal, na qual na idade de 24 semanas este índice tem sido maior, não havendo diferenças em comparação a outros animais.

Em ratos SHR e normotensos mais novos, com idade de 60 dias, as alterações morfométricas já estão presentes. Os animais SHR apresentaram largura e comprimentos com cardiomiócitos maior que seus controles normotensos (BROOKSBY; LEVI; JONES, 1992). Quando estes animais atingem a idade entorno de 50 a 60 semanas de vida, inicia-se a um período de instalação da insuficiência cardíaca (BOLUYT et al., 1994).

Em contradição, alguns autores afirmam que a hipertrofia pode ser encontrada em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) antes do desenvolvimento da hipertensão (RAPP, 2000; WIDGREN; PERSSON; WIKSTRAND, 1993). É observado também um aumento no tamanho das células cardíacas, bem como a massa proteica dos cardiomiócitos nos animais SHR, comparados com seus controles normotensos, como forte indicador concêntrico de hipertrofia cardíaca (BROOKSBY; LEVI; JONES, 1993).

Segundo Matsuoka et al. (1996), os cardiomiócitos de SHR apresentam, a partir da 10ª semana de vida mRNA da α -actina, na qual indicia alterações no fenótipo das fibras

musculares ventriculares antes mesmo do estabelecimento da hipertensão. Rysä et al., 2005, reportam um aumento na expressão de genes de codificação de proteínas da matriz extracelular associada com o desenvolvimento de falência cardíaca nestes animais. Para Fortuño et al., 2002, os possíveis fatores relacionados a hipertrofia cardíaca e o remodelamento estão o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina no miocárdio.

O modelo 2K1C tem sido largamente utilizado como método para indução de hipertensão, tendo sido iniciado em experimentos com cães, posteriormente sendo experimentado também com coelhos e ratos, na tentativa de elucidar os mecanismos que regem os acontecimentos que culminam no aumento da pressão arterial e prejuízo de órgãos-alvo. De acordo com a literatura, o método consiste na clipagem de artérias (renal ou aorta entre os rins) que irrigam os rins, na tentativa de diminuir o fluxo sanguíneo na região subjacente, e ativando os mecanismos de compensação do organismo, que irão culminar no aumento da pressão arterial sistêmica (BOISSIERE et al., 2006; RODRIGUES et al., 2007).

Em ratos, o platô de aumento de pressão é atingido com duas semanas, decaindo posteriormente em aproximadamente 10 a 20% dos animais. Há uma maior eficiência no que diz respeito à velocidade com que se atinge a hipertensão em ratos, quando comparados com coelhos, por exemplo. Entre as alterações que são provocadas pelo método, estão a disfunção endotelial, a hipertrofia cardíaca (que varia de 20 a 50% de aumento em relação ao tamanho inicial), e a hipertrofia do rim contralateral ao submetido à clipagem (LERMAN et al, 2005).

2.3 Treinamento Aeróbio, Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca

Alguns estudos epidemiológicos vêm afirmando que a inclusão de programas de atividade física está inversamente relacionada com a mortalidade por doenças cardiovasculares. (VASAN et al., 2001; PESCATELLO et al., 2004). Quando esta atividade física é realizada de modo regular e sistemático, de intensidade moderada, a mesma é capaz de reduzir os valores pressóricos, aumentar a capacidade na realização do mesmo, diminuir a intolerância ao exercício em pacientes diagnosticados com hipertensão arterial moderada, com a ausência na utilização de fármacos anti-hipertensivos (TSAI et al., 2004).

Um dos maiores órgãos de estudos de coração e doenças cardiovascular, a *American Heart Association*, publicou um de seus documentos que aborda algumas estratégias relacionadas a mudanças no comportamento de vida, propondo um incremento das atividades físicas diárias e implementação de uma alimentação saudável como pilares das metas propostas pela comunidade acadêmica neste consenso (WILLIAMS et al., 2002).

Quando destacamos a população hipertensa, de forma geral, preconiza-se que a intensidade dos exercícios físicos propostos mais eficaz e segura, esteja entre 40-60% do consumo máximo de oxigênio (VO_2max) e/ou da frequência cardíaca máxima, tornando-se um exercício de leve a moderada intensidade, sendo preferencialmente todos os dias da semana, com um volume de duração mínima de 30 minutos diários de atividade aeróbia, podendo ser associados com exercício de caráter resistido (PESCATELLO et al., 2004; SHARMAN; STOWASSER, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pela diminuição da PA em resposta à implementação do treinamento físico aeróbio a melhora da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina; diminuição da quantidade de tecido adiposo; diminuição da secreção plasmática de catecolaminas; aumento da sensibilidade barorreflexa de artérias e arteríolas; diminuição da resistência vascular periférica; aumento na produção e liberação de substância vasodilatadoras, como o óxido nítrico e diminuição da produção e liberação de substância vasoconstritoras, como a renina e angiotensina II (PESCATELLO et al., 2004; HAMER, 2006). Concomitante a isso, os pacientes hipertensos que apresentam uma melhora na PA são acompanhados de uma melhora fenotípica geral do miocárdio, e também, por uma melhora do remodelamento estrutural e funcional do sistema cardiovascular que ocorre devido ao processo hipertensivo patológico (GARCIARENA et al., 2009; KOLWICZ et al., 2009; LIBONATI et al., 2011).

A hipertrofia ventricular esquerda excêntrica (HVE) caracteriza-se dentre uma das mais relevantes e significativas adaptações do músculo cardíaco à sobrecarga de trabalho imposta pelo treinamento físico, englobando exercícios dinâmicos. Devido a esta série de adaptações cardiovasculares, foi denominado “Coração de Atleta” (FAGARD, 1997; ROST, 1997; OAKLEY, 2001).

Ao analisar os exercícios dinâmicos, observamos um aumento no débito cardíaco em função do aumento na frequência cardíaca (FC) e no volume sistólico (VS). Portanto, a sobrecarga gerada ao tecido cardíaco é, majoritariamente volumétrica, provocando aumento de massa e cavidade cardíaca (hipertrofia excêntrica). Neste tipo de hipertrofia cardíaca, ocorre um aumento pela adição de sarcômeros em série, o que leva a um aumento em comprimento de célula dos miócitos e aumenta consequentemente a massa cardíaca com aumento do volume da câmara (PLUIM et al., 2000; DORN, 2007; STENDING et al., 2010), sendo que este aumento é devido principalmente a síntese novas proteínas contráteis, seus subcomponentes, porém sem alterar a funcionalidade do órgão (WEBER; BRILLA; JANICKI, 1991). Diversos estudos vêm relacionando a HVE ao alelo D do gene da ECA

(NAGASHIMA et al., 2000; MYERSON et al., 1999; HERNANDÉZ et al., 2003). Nestes estudos, os pesquisadores reportam que atletas portadores do genótipo DD desenvolvem hipertrofia ventricular mais evidente que portadores do genótipo II da ECA.

O advento da engenharia genética para estudar vias genéticas e moleculares da remodelação cardíaca e hipertrofia tem reforçado o estudo do treinamento físico em modelos animais, particularmente ratos e camundongos. Além disso, a seleção artificial de linhagens de ratos e camundongos para um fenótipo multifatorial, por exemplo, a síndrome metabólica (WISLØFF et al., 2005), tem ampliado igualmente a aplicabilidade destas espécies.

Modelos de treinamento intervalado têm sido usados mais progressivamente para estudar a hipertrofia cardíaca induzida por exercício e suas adaptações. Este modo de exercício permite, através de corridas de altas intensidades, em que o tempo na zona de alta intensidade são acumuladas ao longo do período; o argumento de que a alta intensidade aeróbia parece mais eficaz do que intensidades mais baixas, para induzir adaptações funcionais e estruturais para o coração (HARAM et al., 2009; KEMI et al. 2005).

O Treinamento intervalado de característica continua, por quatro a oito min de corridas alta intensidade a 90% do VO_{2max} , conseguida através da execução em velocidades superiores a 30 m/min numa de inclinação 25° da esteira, intercalados por dois minutos de baixa intensidade (~50% do VO_{2max}), induziu significativa hipertrofia após quatro semanas, na qual, resultou em 25-35% de aumento da massa do ventrículos esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) e no pesos do ventrículo direito, e ~ 15% de aumento na dimensão dos cardiomiócitos após 7-13 semanas de treinamento físico (KEMI et al., 2002, 2005, 2008; WISLØFF et al. 2001, 2002). Estas respostas são maiores que programa contínuo (IEMITSU et al., 2006, MOORE et al., 1993) e de treinamento de intensidade moderada de até 65-70% do VO_{2max} (HARAM et al., 2009; KEMI et al. 2005).

Em estudo proposto por Oliveira e colaboradores (2009), dois diferentes protocolos de treinamento aeróbio foram utilizados, ambos com uma duração total de 10 semanas, em ratos normotensos. O primeiro protocolo, de baixa intensidade, de longa duração, consistiu de sessões de natação de 60 min de duração, cinco dias por semana, durante 10 semanas. O segundo, de baixa intensidade, de alto volume, diferiu do primeiro protocolo pois, os animais realizavam o mesmo protocolo de treino de natação apenas até ao fim da oitava semana. Na nona semana, treinaram duas vezes por dia, sendo que o treinamento consistiu de sessões de natação de 60 minutos de duração, com um intervalo de seis horas entre as sessões. Na 10ª semana, eles treinaram três vezes por dia, em sessões de natação de 60 min duração, com um intervalo de quatro horas entre as sessões. Ao final, observou-se que o ventrículo esquerdo

apresentou uma hipertrofia de 13% para o primeiro protocolo de treinamento, e de 27% para o segundo protocolo.

A estrutura do miocárdio é reformulada pelo exercício físico, através de um aumento equilibrado da massa miocárdica, que engloba hipertrofia dos miócitos e neoangiogênese. Quando reportamos a literatura, observamos que 2 horas/dia de exercício corrida de alta intensidade na esteira (85-90% VO₂max), 5 dias por semana, durante oito semanas geraram um aumento de 20-32% e 17-23% nas dimensões dos cardiomiócitos em camundongos fêmeas e machos, respectivamente (KEMI et al., 2002).

Benito et al. (2011), mostraram que 16 semanas de um progressivo e vigoroso treinamento de *endurance* em esteira, com duração de 60 minutos/dia, cinco dias por semana, em ratos com quatro semanas de idade, resultou num aumento histológico e bioquímico da fibrose cardíaca, disfunção diastólica em conjunto com a dilatação e aumento da arritmia. Os pesquisadores estimam que este programa de exercícios para o rato, seja equivalente a, aproximadamente, 10 anos de treinamento diário no homem, com cerca de 90% da frequência cardíaca máxima prevista, não muito diferente do desempenho de exercício para corredores de longas distâncias.

Por outro lado, dados experimentais que mostram consistentemente que o treinamento físico regular de *endurance* moderado tem um mínimo efeito sobre a morte de células cardíacas. De fato, os ratos que passaram por um treinamento físico em esteira numa frequência de cinco dias por semana, durante 60 min/dia apresentaram uma melhora da função cardíaca e nenhuma evidência de apoptose no miocárdio após quatro, 10 e 13 semanas (JIN et al., 2000). Além disso, cinco dias por semana de treinamento físico em esteira, durante 12 semanas, atenuaram significativamente os aumentos do apoptose induzido pelo envelhecimento e da taxa da Bax/Bcl-2 no ventrículo esquerdo (KWAK; SONG; LAWLER, 2006). Além disso, Siu et al., 2004, demonstraram que o aumento da expressão de Bcl-2 e Bax e em proteína nos ventrículos do de ratos após 5 dias/semana de treinamento físico de intensidade moderada em esteira, por 8 semanas foi associado com o aumento da expressão HSP70 cardíaca. HSP70 inibe a apoptose (GARRIDO et al., 2001) e a superexpressão da HSP70 no miocárdio com disfunção da isquemia/reperfusão mostrou uma redução do apoptose no miocárdio (SUZUKI et al., 2000).

Alguns fatores que podem determinar essas mudanças na renovação celular no miocárdio, através do exercício físico estão que a prática regular exercício aeróbico induz adaptações vasculares coronária, incluindo o aumento do suprimento de oxigênio para o miocárdio e o fluxo sanguíneo coronariano (DUNCKER, BACHE, 2008; LAUGHLIN, 1985;

LAUGHLIN, OVERHOLSER, BHATTE, 1989), aumento do tamanho e do número de vasos (WHITE et al., 1998) e melhora da função endotelial (BLACK et al., 2009). Aumento do tamanho e número de vasos requer proliferação de células endoteliais e da musculatura lisa. Os sinais que desencadeiam estes processos incluem isquemia tecidual, fatores de crescimento, como VEGF e FGF-2, e forças física e hemodinâmicas, como fluxo, pressão, estiramento e compressão (BROWN, 2003).

A definição da hipertrofia cardíaca como fisiológico ou patológica gerou controvérsias nas últimas décadas. De fato, algumas das características moleculares e celulares dos dois tipos são pelo menos parcialmente semelhantes (DORN, 2007). Apesar disso, a visão predominante com base na maioria das evidências disponíveis é que os estímulos distintos e as vias de sinalização, levam para a hipertrofia patológica ou fisiológica (BERNARDO et al., 2010).

A via IGF-1-PI3K-Akt é uma das principalmente vias defendidas para mediar o crescimento cardíaco fisiológico (WEEKS, MCMULLEN, 2011; DORN, 2007; BERNARDO et al., 2010; MCMULLEN, 2008). O IGF-1 é produzido principalmente pelo fígado, mas também dentro do miocárdio (BERNARDO et al., 2010). O aumento da expressão de IGF-1 cardíaco e da ativação da via PI3K (p110 α), tem sido relacionada com o aumento da hipertrofia de cardiomiócitos em exercícios de *endurance*. (NERI SERNERI et al., 2001). Vários modelos transgênicos de ratos demonstraram que a sinalização do IGF-1 é crucial para o crescimento fisiológico do coração, tanto como, o IGF-1 resulta em de ganho funcional em células cardíacas hipertrofiadas, sendo preservando quanto melhorando algumas funções (MCMULLEN, 2008, REISS et al., 1996; DELAUGHTER et al., 1999). É importante ressaltar que a PI3K (p110 α) é crítica para o crescimento fisiológico induzido pelo exercício físico do coração, mas não para a hipertrofia patológica. Na verdade, camundongos dnPI3K mostraram hipertrofia significativa, em resposta à um aumento da pressão, mas resposta hipertrófica foi atenuada pelo treinamento de natação, quando comparado com camundongos não-transgênico (MCMULLEN et al., 2003, 2007).

O óxido nítrico (NO) constitutivamente gerado dentro do coração há muito se sabe, influencia a funcionalidade do miocárdio (SEDDON; SHAH; CASADEI, 2007). É bem estabelecido que a liberação estimulada por agonista de NO, a partir do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) no endotélio coronariano, exerce efeitos parácrinos benéficos sobre os cardiomiócitos. O exercício físico é um dos reguladores mais poderosos de eNOS vascular, mediando sua liberação (INDOLFI et al., 2002). Os efeitos benéficos do exercício sobre a remodelação fisiológica e o melhor fluxo de Ca²⁺, são devidamente regulamentadas por

função endotelial. Notavelmente, a expressão da eNOS em cardiomiócitos medeia o comprimento e aumenta a força de contração cardíaca (BALLIGAND; FERON; DESSY, 2009). Além disso, a eNOS é direcionada para ativação pela Akt (DIMMELER et al., 1999). eNOS medeia novos pontos chave da remodelação cardiovascular, por exemplo, por organizar a mobilização, recrutamento, migração e diferenciação das células cardíaca e células progenitoras vasculares (DIMMELER; BURCHFIELD; ZEIHNER, 2008).

O exercício físico também tem o papel de aumentar o mRNA da SERCA2a e expressão de proteínas em cardiomiócitos, mas não expressão dos níveis de fosfolamban (KEMI et al., 2007, 2008).

Quando investigaram a participação do treinamento físico aeróbico, em componentes estruturais e moleculares em miocárdio de ratos hipertensos, os estudos ainda são escassos e contraditórios. Em estudo desenvolvido por Garcarena e colaboradores em 2009, os autores avaliaram o efeito do treinamento de *endurance* em natação (90 min/dia, 5 dias por semana, durante 60 dias) sobre a hipertrofia cardíaca foi em rato espontaneamente hipertenso (SHR). O treinamento físico promove a hipertrofia miocárdica, aumentou a área de secção transversal dos cardiomiócitos em 40%, diminuiu a fracção de volume de colagénio em 50%, aumentou a densidade capilar em 45% nos animais hipertensos comparados aos sedentários. Além disso, o treinamento de *endurance* inibiu a apoptose, por uma diminuição na ativação de caspase 3.

Porém mais estudos precisam ser desenvolvidos, afim de elucidar a participação de outras vias, como a mTOR, JNK, JAK/STAT, TGF- β , bem como, a manipulação de diversas intensidade de treinamento.

2.4 Treinamento Resistido, Hipertensão Arterial e Hipertrofia Cardíaca

Atualmente, além de ser evidenciados os efeitos do treinamento resistido (TR) para a manutenção da capacidade funcional e da prevenção da sarcopenia e osteoporose, sendo que diversos centros de pesquisas estão emergindo para elucidar que o TR também podem afetar benéficamente a saúde metabólica (VANHOOF et al., 1996). Esta informação pode ser importante porque, efetivamente destaca um aspecto subvalorizado do TR. Portanto, tanto a *American Heart Association* (AHA) quanto o *American College of Sports Medicine* (ACSM) aprovaram a inclusão do TR como uma parte integrante um programa de exercícios para a promoção da saúde e prevenção de doenças cardiovasculares (VANHOOF et al., 1996; TSUTSUMI et al., 1997). No entanto, ao contrário do treinamento de *endurance*, evidências apontando para um efeito redutor da pressão arterial no TR permanecem escassas e muito

menos atraente. Considerando que uma das maiores meta-análise sobre o efeito do TR, publicado em 2005, já sugeriu que o TR moderado poderia tornar-se parte da estratégia de intervenção não farmacológica para prevenir e diminuir a hipertensão arterial, esta conclusão foi baseada em apenas nove estudos randomizados e controlados, envolvendo 12 grupos (WOOD et al., 2001).

Resultados de estudos anteriores não relataram para outros fatores de risco cardiovasculares. No entanto, o controle da PA deve ser integrado no processo de manipulação do risco cardiovascular. (KATZ; WILSON, 1992). Este conceito baseia-se no fato de que apenas uma pequena fração da população de hipertensos apresenta apenas elevação da PA isoladamente, sendo a grande maioria exibindo fatores de risco adicionais (ELLIOTT; SALE; CABLE, 2002; VINCENT et al., 2003), como alterações nos níveis de glicose e no metabolismo dos lipídios (MIYACHI et al., 2004). Portanto, é de interesse se avaliar a que ponto uma potencial ferramenta de redução da PA, como TR, pode também influenciar concomitantemente em outros grandes fatores de risco cardiovascular.

Harris e colaboradores em 1987, desenvolveram um estudo randomizado utilizando 26 homens hipertensos, com média de idade de 32 anos na qual realizaram nove semanas de um circuito de treinamento, sendo três sessões por semana, a 40% de 1-RM, 10 exercícios, 3 séries/exercício, 20-25 repetições/série, sendo que ao final do período experimental a frequência cardíaca de repouso (FCR) e a pressão arterial sistólica (PAS) não se alteraram. Já pressão arterial diastólica (PAD) diminuiu 95,8-91,3 mmHg.

Thomas et al., 2005, utilizou 79 homens hipertensos e 31 mulheres hipertensas, ambos com média de idade de 69 anos, para passarem por um programa de treinamento resistido usando o sistema de *Theraband* por 52 semanas, sendo três sessões por semana, sete exercícios, uma serie para cada exercício, 30 repetições por serie. Após as 52 semanas, os indivíduos treinados apresentaram uma melhora do índice de sensibilidade à insulina.

Em estudo desenhado por Lovell et al., 2009, na qual sua amostra era composta por 24 homens diagnósticos com quadro de pré-hipertensão, randomizado, com média de idade de 74 anos, foram submetidos a um rigoroso programa de treinamento resistido supervisionado, com intensidade variando de 70-90% de 1-RM, três sessões por semana, um exercício, 3 series, sendo de 6-10 repetições por serie, com duração de 16 semanas de treinamento. Decorridas as 16 semanas, evidenciou-se que a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão e duplo produto foram menores e o volume de ejeção foi significativamente maior nos indivíduos treinados comparado com os indivíduos não-treinados.

No treinamento resistido, a força é desenvolvida com pouco ou nenhum movimento. Este tipo de exercício físico provoca adaptações tanto para o músculo esquelético, quanto cardíaco. Este treinamento gera alterações hemodinâmicas, como a elevação acentuada da pressão arterial (PA), levando uma sobrecarga pressórica no coração, o que resulta em um aumento em paralelo do número de sarcômeros. Isto leva a um aumento da largura celular dos cardiomiócitos e consequentemente a um aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo, porém, sem reduzir o tamanho da cavidade interna na diástole, com o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda concêntrica (PLUIM, 2000; DORN, 2007; STEDING et al., 2010; LONGHURST et al., 1908). O aumento da espessura das paredes, induzida por sobrecarga de pressão, é principalmente devido a um aumento da área de secção transversal dos cardiomiócitos (GROSSMAN; JONES; MCLAURIN, 1975).

Opostamente que ocorre com pacientes hipertensos, quando há sobrecarga de pressão contínua, a resposta cardiovascular a este modelo de exercício é caracterizada pelo aumento intermitente em PA durante o exercício (MACDOUGALL et al., 1985; MACDOUGALL et al., 1992). A hipertrofia cardíaca concêntrica, desenvolvidas em atletas de alto nível de força, algumas vezes, pode apresentar uma estrutura macroscópica semelhante a hipertrofia patológica, o que poderia ser interpretado incorretamente como patológico. Além disso, adaptações semelhantes são geralmente encontradas em atletas que utilizam-se de esteroides anabolizantes associados com o treinamento de resistência (RIEBE; FERNHALL; THOMPSON, 1992).

Pinter et al. (2008), evidenciaram esses possíveis efeitos utilizando ratos treinados em 75% de uma repetição máxima (1-RM), na qual, a pressão sistólica do ventrículo esquerdo diminuiu, e concomitantemente, houve um aumento na força isométrica desenvolvida pelos músculos papilares cardíacos. Os autores justificam estas mudanças devido a melhora na contratilidade dos cardiomiócitos, gerado pelo aumento da atividade da miosina ATPase e um aumento do influxo de Ca^{2+} .

Em um estudo proposto por Barauna et al., 2008, observou-se que a expressão do receptor AT1 aumenta em resposta ao treinamento, sem quaisquer alterações em outros componentes do SRA, ainda, que o bloqueio do receptor AT1 impede hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo induzida pelo treinamento de força.

As vias de sinalização molecular que ligam o treinamento aeróbio e o resistido para hipertrofia cardíaca fisiológica ainda não foram bem estabelecidas. Estudos recentes têm mostrado que a ativação da Akt é um determinante crítico da via de sinalização intracelular no processo de crescimento fisiológico do miocárdio induzida pelo treinamento aeróbio e de

resistência (DEBOSCH et al., 2006; KEMI et al., 2008). Em outro estudo utilizando treinamento resistido que consistia em 4 séries de 12 repetições com uma carga de 80% promoveu aumento da atividade Akt no grupo exercitado e após 30 min da sessão de treinamento de força. Este aumento da atividade da Akt foi também acompanhado por um aumento na fosforilação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (MELO et al., 2010).

Até momento, não foram evidenciadas as influências do treinamento resistido em miocárdio de animais e humanos hipertensos, no tocante dos fatores hipertróficos, vias de sinalização e possíveis alvos.

2.5 Destreinamento

O destreinamento, a interrupção parcial ou total de um programa de treinamento físico, provoca uma reversão parcial, ou em alguns casos completa, de diversas adaptações morfológicas e fisiológicas que geraram melhoras da performance física do indivíduo (MUJICA; PADILLA, 2001). Dentre os sistemas que sofrem grandes adaptações fisiológicas ao treinamento, o sistema cardiovascular encontra-se neste grupo, porém estas adaptações são reversíveis com o destreinamento. O débito cardíaco é uma das principais variáveis que sofrem com essas readaptações, apresentando uma diminuição, ocasionando posteriormente uma redução do $VO_2\text{max}$ (EVANGELISTA; BRUM, 1999).

Este rápido declínio inicial em $VO_2\text{max}$, parece ser mediado por um volume sanguíneo reduzido, com pouca ou nenhuma alteração na taxa cardíaca máxima. A perda no volume de sangue parece, pelo menos parcialmente, explicar o declínio no volume de ejeção e $VO_2\text{max}$ durante as primeiras semanas de destreinamento, apesar de mudanças na hipertrofia cardíaca, na taxa de hemoglobina, capilarização do músculo esquelético e regulação da temperatura têm sido sugeridos como possíveis fatores mediadores. Quando destreinamento continua para além de 2 a 4 semanas, ocorre um aumento no declínio do $VO_2\text{max}$, provavelmente em função da redução correspondente nas diferenças arteriovenosas de oxigênio. Estas mudanças na oferta de oxigênio podem resultar na diminuição do teor de hemoglobina total e/ou no fluxo sanguíneo muscular máximo e na condutância vascular. O declínio na atividade das enzimas oxidativas do músculo esquelético observados com destreinamento, não estão causalmente associados com a mudanças no $VO_2\text{max}$, mas parecem estar funcionalmente relacionados à um aumento na oxidação de carboidratos e produção de lactato, observado durante o exercício de intensidades elevadas (NEUFER, 1989).

Em estudo utilizando-se como amostra ciclistas treinados que passaram por um período de 60 dias de destreinamento, observou-se uma redução do Volume Diastólico Final (VDF) e da espessura do ventrículo esquerdo, porém sem apresentar alterações funcionais cardíacas (GIADA et al., 1998). Pelliccia et al. (2002), demonstram que o remodelamento do VE foi evidente após o destreinamento a longo prazo (1-13, em média 5 anos), com redução significativa no tamanho da cavidade e normalização da espessura da parede, sendo essa, a dimensão da cavidade do VE diminuiu 7%, a espessura de parede máxima de 15 e a altura normalizada de massa por 28%. Uma possível explicação dos autores através da análise de regressão múltipla demonstrou que aproximadamente 50% da redução incompleta na dimensão da cavidade foi explicado pelo aumento do peso corporal e atividade física recreativa realizada durante o período de acompanhamento, sendo que nenhum atleta desenvolveu os sintomas cardíacos, não houve uma piora no desempenho físico, ou evidência de disfunção ventricular esquerda.

Em pacientes com alterações coronarianas, o destreinamento por um período de 90 dias, após a submissão de um treinamento de características tanto aeróbio quanto resistido de duração de 240 dias, apresentou reduções de 13% e 10%, respectivamente na resistência muscular e na capacidade aeróbia, sendo que o treinamento físico anterior levou a um aumento de 30% e 15%, respectivamente na resistência muscular e na capacidade aeróbia (VOLAKLIS et al., 2006).

Em experimento proposto por Kemi et al., 2004, após um período de quatro semanas de destreinamento em ratas normotensas, ocorreu uma reversão da melhora da capacidade de contração dos cardiomiócitos dessas ratas, submetidos a 10 semanas de treinamento aeróbio em esteira ergométrica, em uma intensidade de 85-90% do VO_2max com uma inclinação de 25°. Após as 10 semanas de treinamento, ocorreu um aumento do VO_2max , porém este ganho regrediu mais que 50% em duas semanas de destreinamento. A regressão da hipertrofia celular, assim como a capacidade contrátil do cardiomiócitos, estão diretamente relacionados com o decréscimo do $\text{VO}_2\text{máx}$.

Craig e colaboradores em 1991, propuseram um desenho experimental no qual avaliaram os efeitos de 10 semanas de treinamento aeróbio de natação, seis horas por dia, cinco dias por semana, durante 10 semanas, posteriormente introduziram três semanas de destreinamento, tendo como objetivo principal o estudo do músculo cardíaco dos animais. Após as 10 semanas de treinamento de natação, o mesmo induziu uma hipertrofia cardíaca, observada pelo aumento de 20% no conteúdo de proteínas no miocárdio, entretanto, o período de destreinamento foi capaz de reverter totalmente a hipertrofia instalada. Estudo utilizando o

ergômetro de esteira, na qual ratos foram submetidos a um programa de 10 semanas de exercício de caráter aeróbio de baixa intensidade, 50% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, 60 minutos, cinco dias por semanas, e alguns animais passaram por períodos de uma e duas semanas de destreinamento. Quando avaliado o $\text{VO}_{2\text{max}}$ dos animais, evidenciou-se um aumento do mesmo em animais treinados, porém, após o período de destreinamento, ocorreu uma diminuição de aproximadamente 22% em ambos os grupos destreinados, quando comparados ao dos animais do grupo treinado. Outro parâmetro avaliado foi a frequência cardíaca de repouso onde pode-se observar uma diminuição desta após o período de treinamento e persistente após a primeira semana de destreinamento, porém após a segunda semana de destreinamento, os valores da frequência cardíaca de repouso foram semelhantes aos valores de animais sedentários (EVANGELISTA et al., 2005).

Quando reportamos a literatura referente a modelos animais, pouco se encontra com modelos patológicos. Em experimento utilizando ratos diabéticos, no qual foi avaliado os efeitos de 3 semanas de destreinamento após um programa de 10 semanas de treinamento físico aeróbio sobre alguns parâmetros cardíacos, observou-se adaptações significativamente positivas na frequência cardíaca intrínseca e no tônus vagal posteriormente ao programa de treinamento, e as mesmas, permaneceram após o período de destreinamento (MOSTARDA et al., 2009).

Em animais hipertensos, os relatos são ainda menores. Em um estudo proposto por Carneiro-Junior et al., 2010, na qual o objetivo era determinar os efeitos do treinamento físico e destreinamento sobre as propriedades morfológicas e mecânicas dos miócitos do ventrículo esquerdo em ratos espontaneamente hipertensos, SHR, utilizando esteira ergométrica para treinamento físico de característica aeróbia, em velocidade de 16 m/min, 60 min/dia, cinco dias/semana, por um período de oito semanas, seguidas de quatro semanas de destreinamento. Como resultados verificou-se que o comprimento das células musculares cardíacas foi maior nos animais treinados e mantiveram-se maior após destreinamento. Portanto, o treinamento físico afeta o remodelamento do ventrículo esquerdo em SHR com hipertrofia excêntrica, que permaneceu após destreinamento, sendo que observou-se também uma melhora na função contrátil dos cardiomiócitos ventriculares, que foi revertida por destreinamento.

Até o presente momento, nenhum dado foi observado sobre os efeitos gerados pelo destreinamento resistido, em animais ou humanos hipertensos, a partir de parâmetros morfológicos e funcionais cardíacos.

3 OBJETIVOS

O presente trabalho está dividido em três estudos que serão apresentados de forma separada, de acordo com os objetivos elucidados abaixo:

3.1 Objetivos Estudo 1: Capacidade Aeróbia e Força Muscular de Ratos espontaneamente hipertensos: impacto do treinamento e do destreinamento físico.

- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio, resistido e do destreinamento físico aeróbio e resistido no comportamento da massa corporal e no Índice de Lee.
- Verificar a Capacidade Aeróbia e Anaeróbia em ratos espontaneamente hipertensos, Wistar Kyoto normotenso e Wistar.
- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio e do destreinamento físico aeróbio na Capacidade Aeróbia e Anaeróbia.
- Verificar a Força Muscular em ratos espontaneamente hipertensos, Wistar Kyoto normotenso e Wistar
- Verificar os efeitos do treinamento físico resistido e do destreinamento físico resistido na Força Muscular

3.2 Objetivos Estudo 2: Papel do treinamento e do destreinamento aeróbio sobre as diferenças morfofuncionais do tecido muscular cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos.

- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio e do destreinamento físico aeróbio nas concentrações séricas de Insulina, Proteínas Totais, GH, IGF-1.
- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio e do destreinamento físico aeróbio nos Marcadores de Hipertrofia Cardíaca.
- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio e do destreinamento físico aeróbio nas concentrações de IGF-1, Proteínas, DNA, Glicogênio e Razão Proteína/DNA no Ventrículo Esquerdo.
- Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio e do destreinamento físico aeróbio na deposição de fibras colágenas totais no ventrículo esquerdo, através de Histoquímica.

3.3 Objetivos Estudo 3: Papel do treinamento e do destreinamento resistido sobre as diferenças morfofuncionais do tecido muscular cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos.

- Verificar os efeitos do treinamento físico resistido e do destreinamento físico resistido nas concentrações séricas de Insulina, Proteínas Totais, GH, IGF-1.
- Verificar os efeitos do treinamento físico resistido e do destreinamento físico resistido nos Marcadores de Hipertrofia Cardíaca.
- Verificar os efeitos do treinamento físico resistido e do destreinamento físico resistido nas concentrações de IGF-1, Proteínas, DNA, Glicogênio e Razão Proteína/DNA no Ventrículo Esquerdo.
- Verificar os efeitos do treinamento físico resistido e do destreinamento físico resistido na deposição de fibras colágenas totais no ventrículo esquerdo, através de Histoquímica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Procedimentos Éticos

Todos os procedimentos experimentais estão de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), com a legislação brasileira sobre o uso científico de animais (lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008). O referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal – CEUA do Instituto de Biociência da UNESP – Campus de Rio Claro, decisão n. 021/2011.

4.2 Descarte de Material

As carcaças remanescentes dos animais foram coletadas por uma empresa de lixo hospitalar e matérias contaminantes, vinculada à Prefeitura Municipal de Rio Claro, para seu adequado descarte. Os reagentes químicos remanescentes foram coletados, separados, rotulados e destinados a laboratório específico do Instituto de Biociências da UNESP-Rio Claro, especializado em reciclagem de materiais químicos.

4.3 Amostra

Para este projeto foram utilizados ratos machos da linhagem de animais espontaneamente hipertensos (SHR), ratos Wistar Kyoto (WKY) como controle normotenso e ratos *Rattus Norvegicus Albinus*, Wistar, também como controles. As colônias originárias foram obtidas do Centro de Bioterismo da Unicamp (CEMIB/Unicamp), Campinas, SP, Brasil. Imediatamente após sua chegada ao Biotério do Departamento Educação Física do Instituto de Biociências da UNESP, os animais foram separados em gaiolas contendo quatro ratos, para sua devida aclimação, mantidos sob condições controladas de temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 1$), umidade e luminosidade (ciclos de 12 horas claro/escuro), com livre acesso a água e ração para ratos de laboratório durante todo o experimento, visando minimizar o *stress* gerado no animal. Todos os procedimentos experimentais foram iniciados a partir da 20ª semana de vida dos animais, sendo esta idade aquela que eles atingem o platô de hipertensão (OKAMOTO; AOKI, 1963).

4.4 Grupos Experimentais e Delineamento Experimental

Após a chegada, os animais foram separados de forma aleatória, de acordo com suas respectivas linhagens, inclusão ou não em protocolos de treinamento físico e seus protocolos específicos, da seguinte forma:

- **SHR Não-Treinado (NT):** ratos hipertensos que não realizaram nenhum protocolo de treinamento físico.
- **WKY Não-Treinado (WKY):** ratos normotensos da linhagem Kyoto que não realizaram nenhum tipo de atividade física.
- **Wistar Não-Treinado (Wistar):** ratos normotensos da linhagem Wistar que não realizaram nenhum tipo de atividade física.
- **SHR Treinados Aeróbio (TAe):** ratos hipertensos que realizaram teste específico para detectar capacidade aeróbia e posteriormente foram incluídos no treinamento físico aeróbio.
- **SHR Treinados Resistido (TR):** ratos hipertensos que realizaram teste específico para detectar carga máxima e posteriormente foram incluídos no treinamento físico resistido.
- **SHR Destreinados Aeróbio (DAe):** inicialmente os ratos hipertensos realizaram teste específico para detectar capacidade aeróbia, posteriormente foram incluídos no treinamento físico aeróbio. Após o período de treinamento, os animais permaneceram sem realizar nenhum protocolo de treinamento físico durante oito semanas até sua eutanásia.
- **SHR Destreinados Resistido (DR):** inicialmente os ratos hipertensos realizaram teste específico para detectar carga máxima e posteriormente foram incluídos no treinamento físico resistido. Após o período de treinamento, os animais permaneceram sem realizar nenhum protocolo de treinamento físico durante oito semanas até sua eutanásia.
-

Para melhor elucidar os grupos experimentais e seus processos, a Figura 1 abaixo demonstra o delineamento experimental.

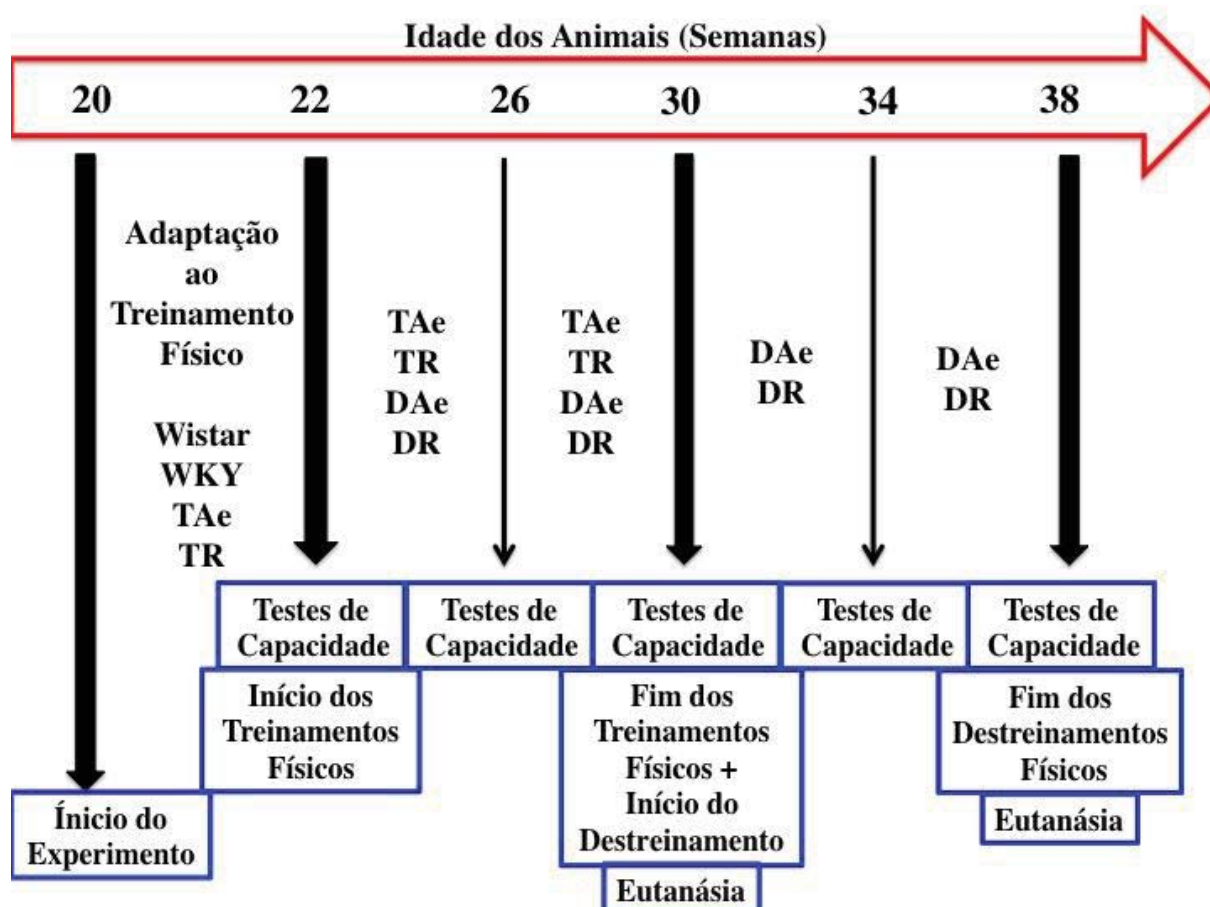


Figura 1 - Delineamento Experimental.

4.5 Adaptação ao meio líquido

Antes de serem submetidos aos testes e protocolos de treinamento, os animais foram adaptados ao meio líquido. A adaptação ocorreu em um período total de 10 dias ininterruptos, para ambos os treinamentos, no mesmo tanque onde se deu o treinamento dos animais, com a temperatura da água mantida a $31 \pm 1^\circ\text{C}$ (GOBATTO et al., 2001). O propósito da adaptação foi reduzir o estresse do animal sem, entretanto, promover adaptações fisiológicas decorrentes do treinamento físico, e adaptá-lo a prática do treinamento físico proposto.

4.5.1 Adaptação ao Treinamento Aeróbio

Os ratos foram inseridos em água rasa por três dias durante cinco, 10 e 15 minutos, respectivamente. Posteriormente, o nível da água foi aumentado, bem como o tempo de duração do esforço, sendo cinco minutos no quarto dia, 10 minutos no quinto dia e 15 minutos no sexto dia. Ao início do sétimo dia de adaptação, foram incluídos elásticos, acoplados ao tórax e a carga de 3% do peso corporal na forma de lastros de chumbo a ser sustentada pelo

animal, assim, permanecendo por cinco minutos e aumentando progressivamente cinco minutos até no décimo dia de adaptação atingir 20 minutos.

4.5.2 Adaptação ao Treinamento Resistido

Inicialmente os ratos foram inseridos em água rasa, por dois dias durante 10 minutos. No terceiro, quarto e quinto dia, os animais foram acondicionados no tanque com água no nível alto, na qual os mesmos já realizavam a natação, sem apoio de cauda no fundo do tanque, por um período de cinco, dez e vinte minutos, respectivamente. No início da segunda semana de adaptação foi introduzido elásticos acoplado ao tórax do animal e junto ao mesmo, colocado pesos em forma de chumbinho que serviram como instrumento de resistência. Ao início do sexto e sétimos dias, os animais permaneceram com o elástico e a resistência equivalente 50% do peso corporal em água rasa, já realizando alguns saltos. Os dias seguintes, oitavo, nono e décimo, último dia de adaptação, os animais continuaram com o elástico e a resistência equivalente 50% do peso corporal, sendo o nível da água aumentado progressivamente até realizarem uma série de saltos, contendo 10 repetições. Este processo foi adaptado de Manchado-Gobatto, 2007.

4.6 Protocolo de Testes Físicos

4.6.1 Teste de Lactato Mínimo

Durante o exercício, existe uma zona de transição metabólica a partir da qual ocorre a mudança da predominância aeróbia para a anaeróbia, sendo essa zona extremamente importante para o condicionamento físico, treinamento e rendimento desportivo. Por essa razão, diversas investigações a cerca dessa zona de transição vêm sendo realizadas nas últimas décadas, resultando em diferentes protocolos de avaliação. Grande parte desses protocolos de avaliação utiliza a resposta do lactato sanguíneo devido à fidedignidade dessa variável sanguínea na mensuração da intensidade de transição metabólica bem como excelente resposta ao treinamento físico, permitindo além da caracterização do esforço, acompanhamento da eficiência do treinamento.

A transição metabólica aeróbia/anaeróbia durante a natação bem como a avaliação do condicionamento aeróbio dos animais foi efetuada pelo protocolo de lactato mínimo (LacMin). Esse teste baseia-se no princípio que durante teste de exercício com cargas progressivas realizados imediatamente após uma sessão de exercício máximo, que induz

hiperlactacidemia, o lactato sanguíneo inicialmente declina para um valor mínimo para em seguida, aumentar novamente. Esse valor mínimo de lactato sanguíneo (LMS) indica o limiar anaeróbio (TEGTBUR; BUSSE; BRAUMAN, 1993).

Para a realização do teste, inicialmente, os animais foram colocados individualmente em tanques (100 X 80 X 80cm) contendo água a $31 \pm 1^\circ\text{C}$, suportando sobrecarga de 13% do peso corporal (sobrecarga utilizada para provocar hiperlactacidemia) e exercitaram durante 30 segundos. Após 30 segundos de repouso, foram submetidos à natação com carga de 13% até a exaustão. Decorridos nove minutos de repouso, foi coletada amostra de sangue (25 μl) através de corte na extremidade distal da cauda, para a determinação da concentração de lactato pico e os animais iniciaram exercício com cargas progressivamente maiores (ARAUJO et al., 2007). A carga inicial foi de 2,0% do peso corporal, sendo acrescida de 0,5% a cada cinco minutos, até a exaustão. A cada troca de carga foi coletada amostra de sangue (25 μl) para dosagem de lactato. O LMS foi determinado a partir de uma curva polinomial de segunda ordem ajustada à curva lactato sanguíneo vs. carga de trabalho. As concentrações de lactato sanguíneo foram determinadas pelo método descrito por Engels e Jones, 1978. A menor concentração de lactato na curva representa, teoricamente, a máxima intensidade do exercício onde sua produção se dá na mesma proporção que sua remoção (VOLTARELLI et al., 2002). Os testes para a identificação do LacMin foram repetidos após o período de treinamento, para verificação de possível melhoria no condicionamento aeróbio, e posteriormente durante o período de destreinamento para acompanhamento da capacidade aeróbia.

4.6.2 Teste de 5 Repetições Máximas (5-RM)

O teste de repetição máxima tem sido amplamente utilizado como padrão de referência para a avaliação da força muscular em diferentes populações, uma vez que com base nos resultados obtidos é possível analisar o comportamento da força muscular em diferentes grupamentos musculares, avaliar a efetividade ou não de programas regulares de atividades físicas para aumento da força muscular ou, ainda, prescrever a intensidade a ser aplicada em exercícios com pesos.

Este recurso é amplamente utilizado no meio clínico e experimental em humanos, porém ainda pouco explorado em processos experimentais, com animais. Em experimento proposto por Tamaki, Uchiyama e Nakano em 1992, os autores propõe um aparato na qual os animais foram submetidos a cargas progressivas, através de anilhas acoplados ao tórax, e com

auxílio de um dispositivo de estimulação elétrica, os animais foram estimulados a realizarem o salto com sua determinada carga.

Em contraposição, nosso laboratório desenvolve a anos pesquisa na área de atividade física experimental em animais através do exercício físico de natação, sendo o maior estímulo ao animal o instinto natural do nado. Para avaliarmos a força muscular dos animais, foi utilizado o sistema de salto em tranques com água, através de elásticos acoplado ao tórax do animal e junto ao mesmo acopla-se pesos em forma de chumbinho que servem como instrumento de resistência. Contudo, utilizamos o Teste de 5 (cinco) Repetições Máximas (5-RM) para determinação da carga máxima dos animais devido à dificuldade de adotarmos uma avaliação precisa e fidedigna quando utilizado apenas 1 (uma) repetição máxima e também perante a doença base dos animais recorrentes nesta pesquisa, a hipertensão arterial.

Transcorridas 48 horas do período de adaptação, os animais iniciaram o teste de 5-RM com natação livre, em tanques com nível alto, pelo período de um minuto, em seguida uma carga de 50% da massa corporal, 10 saltos, como aquecimento. Após cinco minutos de descanso, uma carga relativa de 70% da massa corporal foi acoplada ao tórax para iniciar-se o teste. Tendo os animais efetuados cinco saltos completos, ultrapassando pelo menos o focinho da marcação estabelecida (150% do comprimento naso-anal), esta carga apresenta-se registrada como efetiva. Após cinco minutos de descanso passivo, foram acrescentados 5% da massa corporal ao peso inicial e o teste foi repetido, até obtido a carga máxima para cinco repetições. Para contabilizar a efetividade do salto, dois avaliadores estavam encarregados de monitorar os saltos através de inspeção visual. A carga final encontrada foi considerada 100% de 5-RM. Os testes ocorreram sempre em horários semelhantes com um máximo de cinco tentativas ao dia (DALIA et al., 2012).

4.7 Protocolos de Intervenção Física

4.7.1 Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio

Os animais dos grupos treinados aeróbio foram submetidos ao exercício de natação, em tanques individuais, contendo água a $31 \pm 1^\circ\text{C}$, uma hora por dia, cinco dias por semana, totalizando oito semanas consecutivas, suportando sobrecargas de chumbo atadas ao tórax. Inicialmente a carga de treinamento foi equivalente a 75% do LacMin individual, identificado pelo teste de lactato mínimo, tendo um acréscimo de 10% a cada semana até a terceira semana, com intuito de causar uma sobrecarga e reduzir a chance do animal entrar em estado

de monotonia do treinamento. Na quarta semana os animais voltaram a carga de 75% do LacMin, promovendo uma redução na carga de treinamento para que ocorra uma supercompensação e no final dessa semana foi realizado novamente o teste de LacMin para um novo reajuste da carga. Esse ciclo de treinamento foi repetido até a oitava semana, sendo de forma individualizada para cada animal semanalmente, como descrito na Figura 2 abaixo. Todas as sessões de treinamento foram iniciadas no período da manhã (08:00).

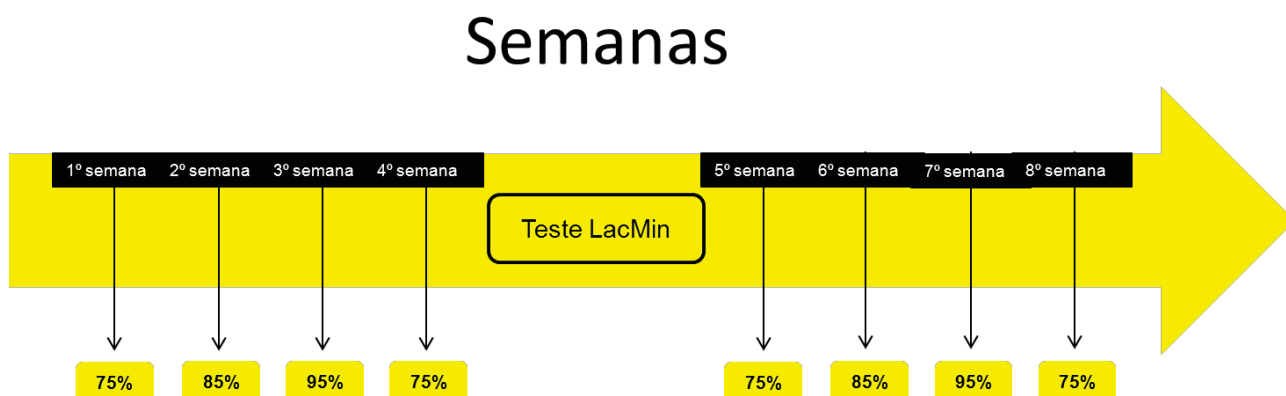


Figura 2 - Demonstrativo do Treinamento Físico Aeróbico durante o experimento.

4.7.2 Protocolo de Treinamento Físico Resistido

Os animais selecionados para o treinamento físico resistido realizaram exercício de natação, que constituiu de saltos em tanque com água, com uma força de resistência acoplado em seu tórax através de elásticos, sendo esta resistência, na forma de chumbinhos. A temperatura da água foi controlada, e mantida em $31^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante a realização do exercício, por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura do rato. Cada sessão de exercício foi composta por seis séries de oito a 12 saltos, tendo um intervalo de um minuto entre cada série. O treinamento foi realizado cinco dias por semana, tendo os finais de semana como descanso, durante um período de oito semanas consecutivas.

Os saltos foram realizados em tubo de PVC, individuais, com 100 cm de comprimento, 70 cm de diâmetro, com água numa profundidade correspondente a 150% do comprimento corporal do rato, sendo contabilizado como salto efetivo apenas quando o animal conseguia ultrapassar este limite da altura da água (ROGATTO et al., 2004). A periodização do treinamento foi realizada com intuito de causar uma sobrecarga e reduzir a chance do animal entrar em estado de monotonia do treinamento. A carga inicial de treinamento foi equivalente a 75% do 5-RM previamente determinando, tendo um acréscimo de 10% semanalmente até a terceira semana. Na quarta semana os animais voltaram à carga

de 75% do 5-RM, promovendo uma redução na carga de treinamento para que possivelmente ocorresse uma supercompensação e no final dessa semana foi realizado novamente o teste de 5-RM para um novo reajuste da carga. Esse ciclo de treinamento foi repetido até a oitava semana. As cargas foram ajustadas de modo individualizado para cada animal semanalmente, como descrito na Figura 3 abaixo. Todas as sessões foram iniciadas no período da manhã (08h00).

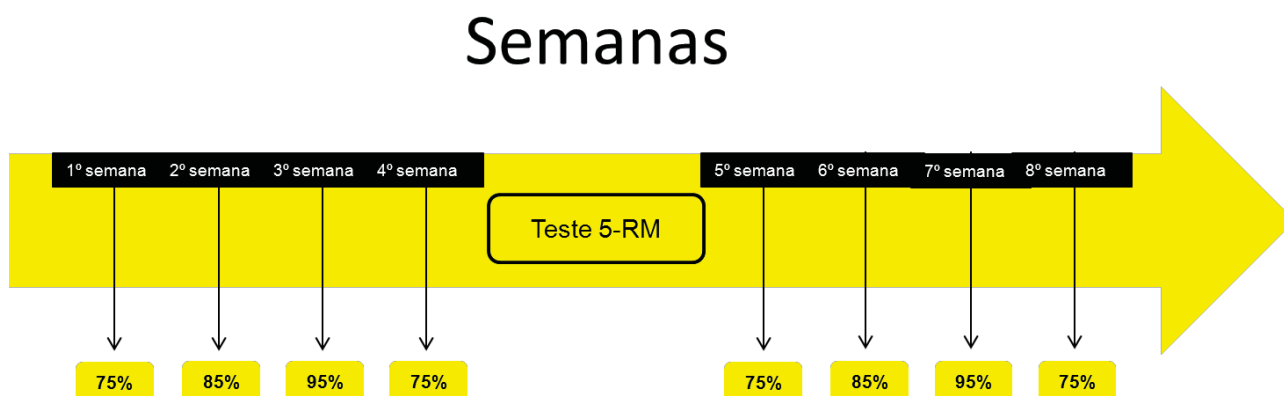


Figura 3 - Demonstrativo do Treinamento Físico Resistido durante o experimento.

4.8 Avaliações prévias a eutanásia

A massa corporal dos animais foi registrada através de balança de precisão, três vezes durante a semana, no início, meio e fim de cada semana e ao final do experimento após anestesia dos animais.

O comprimento naso-anal de cada animal foi realizado sempre ao final de cada semana de experimento, através de uma régua de precisão. Após isso foi feito o cálculo do Índice de Lee, utilizando-se da fórmula: Índice de Lee = (raiz cúbica ($3\sqrt{}$) do peso corporal (g)/comprimento naso-anal (cm) x 1000) (BERNARDIS, 1970).

4.9 Eutanásia dos animais

Ao final dos procedimentos experimentais, os animais foram anestesiados com CO₂, 48 horas após a última avaliação sessão de exercício físico e em repouso.

Após a comprovação da perda dos reflexos caudal e pupilar, os animais foram laparotomizados e realizado a sessão do músculo diafragma, gerando parada respiratória e cardíaca.

4.10 Avaliações posteriores a eutanásia

4.10.1 Soro

Após a secção do diafragma, o coração foi exposto e o sangue coletado diretamente da veia cava inferior, através de agulhas e seringas descartáveis. Posteriormente o mesmo foi disposto frascos do tipo Eppendorff®, centrifugados em centrífuga própria, a 3.000 rpm, durante 15 minutos e seu sobrenadante, soro, foi utilizado para as seguintes dosagens com seus respectivos métodos:

- Proteínas Totais (Bioclin®) por método enzimático colorimétrico através de kit comercial.
- Insulina (Millipore®), Fator de Crescimento Semelhante a Insulina - IGF-1 (Millipore®) e Hormônio do Crescimento - GH (Millipore®) pelo método ELISA, utilizando kits comerciais.
-

4.10.2 Índices de Hipertrofia Cardíaca

Imediatamente após a coleta de sangue, o coração foi totalmente retirado, colocado em solução de KCl a 14 mM para sua parada em diástole, limpo com NaCl 0,9% e registrado sua massa em balança analítica. Adicionalmente com a massa corporal registrada antes da eutanásia, o comprimento da tíbia direita foi verificado e realizado o cálculo para o índice de hipertrofia cardíaca (SOESANTO et al., 2009).

4.10.3. Ventrículo Esquerdo

Após a pesagem do coração, partes do ventrículo esquerdo dos animais foram seccionadas e separadas em porções, para as devidas análises detalhadas a seguir:

- IGF-1: Uma amostra do ventrículo esquerdo foi retirada (100-200mg), e posteriormente, aferida sua massa. Após isso, esta amostra foi imediatamente colocada em tubo Eppendorf®, em meio gelado, contendo 500 uL de NaCl 0,9% gelado. O tecido passou pelo processo de homogeneização através de um Sonicador por 40 segundos. O material passou por centrifugação a 10.000 rpm por 5 minutos a 4°C. Separou-se o sobrenadante para dosagem de IGF-1 através do método de ELISA, por kit comercial (Millipore®).

- Proteínas Teciduais: Obtidas pelo método proposto por Lowry et al. (1951), sendo posteriormente lidas em espectrofotômetro à 650nm.
- DNA: Determinado pelo método da difenilamina e lido em espectrofotômetro à 595nm (GILES; MAYERS, 1965).
- Glicogênio: Foi avaliado por meio do método do fenol em meio ácido sulfúrico, descrito por Dubois et al. (1956) com posterior medida da absorbância em espectrofotômetro.

4.10.4 Histologia/Histoquímica

Após a eutanásia, foram coletadas partes do ventrículo esquerdo, que *a posteriori*, foram fixados em Bouin. Os tecidos foram incluídos em parafina e cortados em micrótomo, na espessura de 5 µm. Os cortes, então, foram submetidos às seguintes técnicas histológicas e histoquímicas de coloração:

- Hematoxilina e Eosina (histologia de rotina): Os cortes foram hidratados (1 minuto), corados com hematoxilina (10 minutos), lavados e corados com eosina (5 minutos). Em seguida, os cortes foram lavados em água corrente e secados à temperatura ambiente (adaptado de JUNQUEIRA; JUNQUEIRA, 1983).
- Picrosirius-Hematoxilina (fibras colágenas totais): Os cortes foram corados na solução de picrosirius (60 minutos na estufa a 60°C), lavados em água e corados com hematoxilina (10 minutos). Em seguida, foram lavados novamente em água corrente e secados à temperatura ambiente (adaptado de JUNQUEIRA; JUNQUEIRA, 1983).

Após a realização das técnicas histoquímicas, todas as lâminas foram montadas permanentemente em bálsamo sintético. Os materiais foram observados e fotografados ao fotomicroscópio Leica DM2000, acoplado à câmera Leica DFC280 conectada a um computador, utilizando o software Leica IM50.

A análise dos resultados histoquímicos foi realizada com base nos padrões de coloração observados na técnica histoquímica. Foram considerados os graus de intensidade das reações histoquímicas observados no miocárdio de cada animal, em cada grupo experimental, atribuindo graus de reação (símbolo “+”) em cada uma das análises. Para reações pouco intensas, atribuiu-se o grau + e, para as mais intensas, +++++. Para reações com intensidades intermediárias foram atribuídos os graus ++ e +++.

Em cada grupo, a técnica foi inicialmente analisada de forma a comparar os animais individualmente. Esta análise inicial buscou observar em cada técnica o padrão de reação

histoquímica de cada grupo, onde, pelo menos, dois indivíduos que apresentassem intensidades de reações histoquímicas semelhantes fossem considerados representativos da maioria. Em todas estas comparações, sempre houve uma maioria que definisse a intensidade representativa de cada grupo. Uma vez estabelecido o padrão, um dos dois animais de cada grupo foi escolhido para representá-lo na análise comparativa final, realizada através da comparação das fotomicrografias de cada grupo.

4.11 Tratamento Estatístico

Inicialmente realizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar o grau de normalidade das variáveis. Se a correspondente variável aceitar a hipótese nula, H_0 , que afirma que os dados da variável estudada se originam de uma distribuição normal, posteriormente, utilizou-se dos Testes de Análise de Variância, ANOVA, para verificar a diferenças entre os grupos estudos e se necessária, teste de *post hoc* de Turkey. Para as variáveis que rejeitem a hipótese nula, H_0 , posteriormente, utilizou-se dos Testes de Kruskal-Wallis para verificar a diferenças entre os grupos estudos. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5% ($p > 0,05$). Para realização da estatística foi utilizado o software *STATISTICA 7*[®], e para confecção dos gráficos, utilizou-se o software *GraphPad Prism 5*[®].

5 RESULTADOS ESTUDO 1: CAPACIDADE AERÓBIA E FORÇA MUSCULAR DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS: IMPACTO DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO FÍSICO.

5.1 Massa Corporal

Na Tabela 1 estão apresentados os dados referentes às médias da massa corporal dos animais ao decorrer de todo o processo experimental. Todos os animais apresentaram aumento gradual da massa corporal ao decorrer da idade, sendo a evolução dos animais WKY mais acelerada que os demais (Figura 4). Para fins estatísticos, utilizou-se a análise de Área Sob a Curva. A partir do Teste de Kruskal-Wallis, observou-se uma diferença significativa entre os animais hipertensos comparado com os demais animais normotensos, WKY e Wistar, sendo os hipertensos de massa corporal menor (Figura 5).

Tabela 1 - Evolução da massa corporal (g) e Área Sob a Curva da massa corporal (g*8 semanas) dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana								Área Sob a	
	1	2	3	4	5	6	7	8	Curva	Curva
Wistar	438,0 ± 15,0	462,7 ± 13,3	478,0 ± 12,4	489,4 ± 11,1	499,2 ± 12,0	509,7 ± 12,8	512,1 ± 15,6	524,6 ± 15,2	3432,1 ± 91,6	
WKY	493,8 ± 14,6	512,1 ± 15,4	523,9 ± 17,3	538,7 ± 17,8	550,8 ± 16,2	566,4 ± 18,3	574,2 ± 19,3	581,4 ± 21,3	3803,7 ± 121,3	
NT	294,4 ± 8,7	307,8 ± 8,1	309,5 ± 8,5	312,4 ± 7,2	314,4 ± 6,6	317,2 ± 6,6	320,6 ± 6,6	328,8 ± 7,3	2192,9 ± 50,6*	

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. *p<0,05 para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **Wistar** e **WKY**.

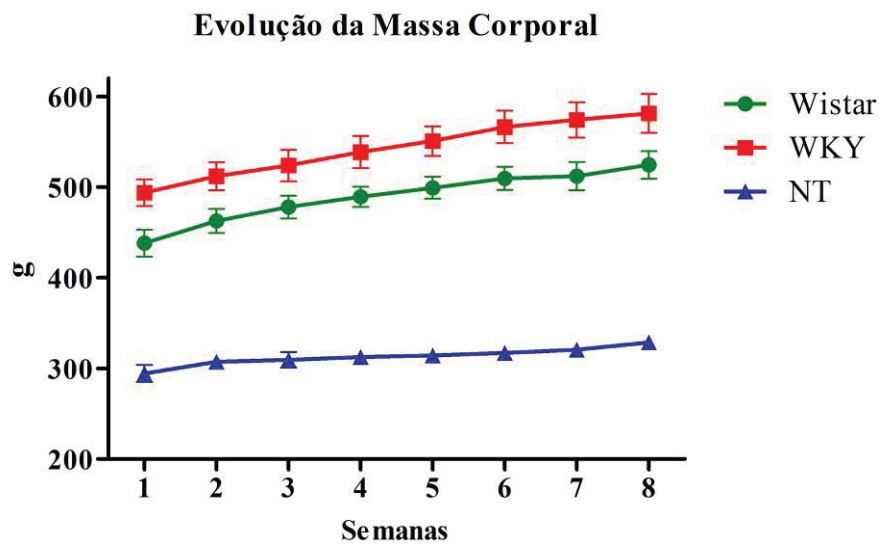


Figura 4 - Gráfico representativo da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados.

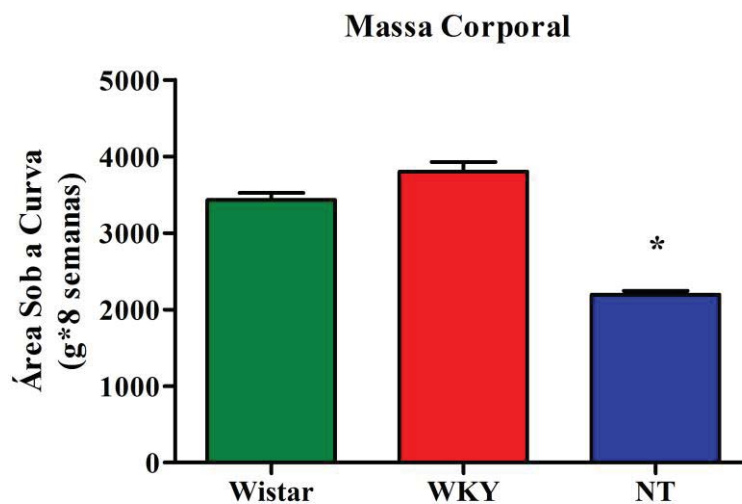


Figura 5 - Área Sob a Curva da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **Wistar** e **WKY**.

Os dados referentes às médias da massa corporal dos animais ao decorrer de todo o processo experimental estão demonstrados na Tabela 2. Os animais de ambos os grupos NT, TAe e DAe apresentaram aumento de sua massa corporal durante o período experimental. Observamos que os animais do grupo DAe iniciaram as semanas experimentais com uma massa corporal maior, provavelmente devido a sua idade mais avançada (Figura 6). A análise de Área Sob a Curva foi escolhida para fins estatísticos, e posteriori, Teste ANOVA Multifatorial, apontando uma diferença estatisticamente maior para o grupo DAe comparados com os demais, NT e TAe (Figura 7).

Tabela 2 - Evolução da massa corporal (g) e Área Sob a Curva da massa corporal (g*8 semanas) dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana								Área Sob a Curva
	1	2	3	4	5	6	7	8	
NT	294,4 ± 8,7	307,8 ± 8,1	309,5 ± 8,5	312,4 ± 7,2	314,4 ± 6,6	317,2 ± 6,6	320,6 ± 6,6	328,8 ± 7,3	2192,9 ± 50,6
TAe	292,0 ± 6,3	295,6 ± 7,0	298,2 ± 6,0	303,0 ± 6,2	307,1 ± 6,9	310,3 ± 7,0	304,8 ± 7,7	311,7 ± 6,9	2120,8 ± 46,3
DAe	341,5 ± 6,1	355,4 ± 7,7	363,2 ± 8,9	366,1 ± 8,4	367,0 ± 8,1	367,0 ± 8,2	373,2 ± 8,6	370,9 ± 9,6	2548,1 ± 55,9*

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT** e **TAe**.

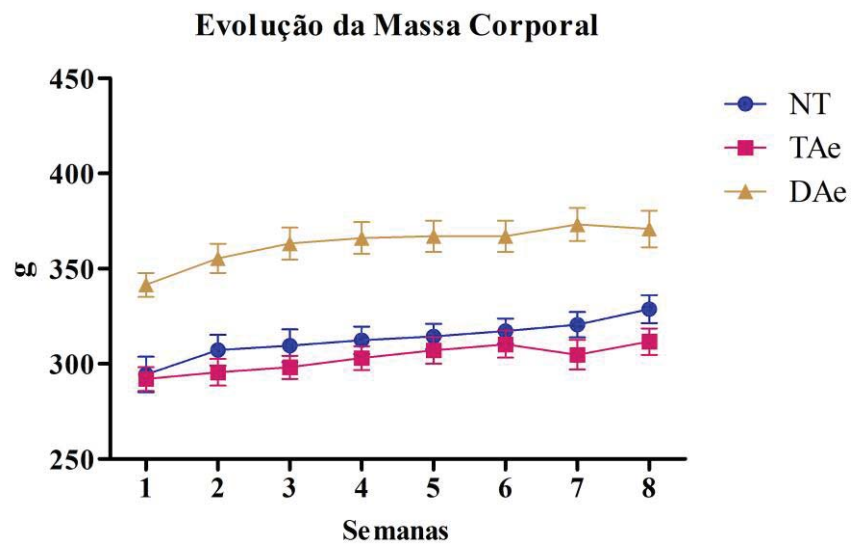


Figura 6 - Gráfico representativo da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreino.

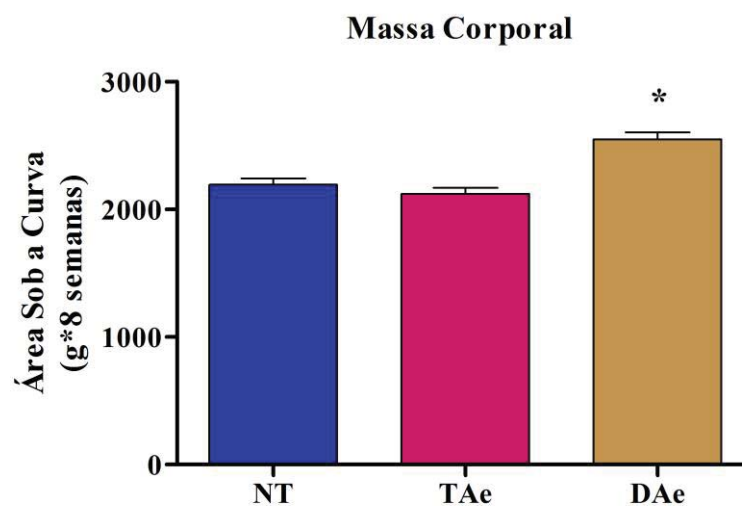


Figura 7 - Área Sob a Curva da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreino. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT** e **TAe**.

A Tabela 3 e a Figura 8 apresentam os valores evolucionais da massa corporal dos três grupos ao longo das oito semanas experimentais. Ambos os grupos apresentam comportamentos semelhantes, tendo sua massa corporal aumentando ao longo do tempo. Porém, percebe-se que os animais destreinados após o treinamento resistido (DR), iniciam com uma massa corporal maior, compatível com sua idade maior que os demais. Preconizamos a análise de Área Sob a Curva devido a sua facilidade para interpretar dados evolutivos, e a mesma demonstrou uma menor massa corporal, estatisticamente significativa, do grupo TR comparado com seu controle NT. Os animais pertencentes ao grupo DR tiveram uma massa corporal estatisticamente maior que os demais grupos, NT e TR (Figura 9). Para fins estatísticos, utilizou-se o Teste de ANOVA Multifatorial.

Tabela 3 - Evolução da massa corporal (g) e Área Sob a Curva da massa corporal (g*8 semanas) dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana								Área Sob a	
	1	2	3	4	5	6	7	8	Curva	
NT	294,4 ± 8,7	307,8 ± 8,1	309,5 ± 8,5	312,4 ± 7,2	314,4 ± 6,6	317,2 ± 6,6	320,6 ± 6,6	328,8 ± 7,3	2192,9 ± 50,6	
TR	272,8 ± 5,6	277,0 ± 6,5	278,7 ± 5,4	282,5 ± 5,1	284,8 ± 6,1	286,4 ± 5,1	284,4 ± 5,3	284,8 ± 5,5	1972,6 ± 38,3*	
DR	324,1 ± 8,4	333,8 ± 9,0	340,2 ± 9,5	341,6 ± 10,0	341,9 ± 9,9	345,8 ± 10,0	350,5 ± 10,6	352,8 ± 11,0	2392,2 ± 68,6**	

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**. #p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **TR**.

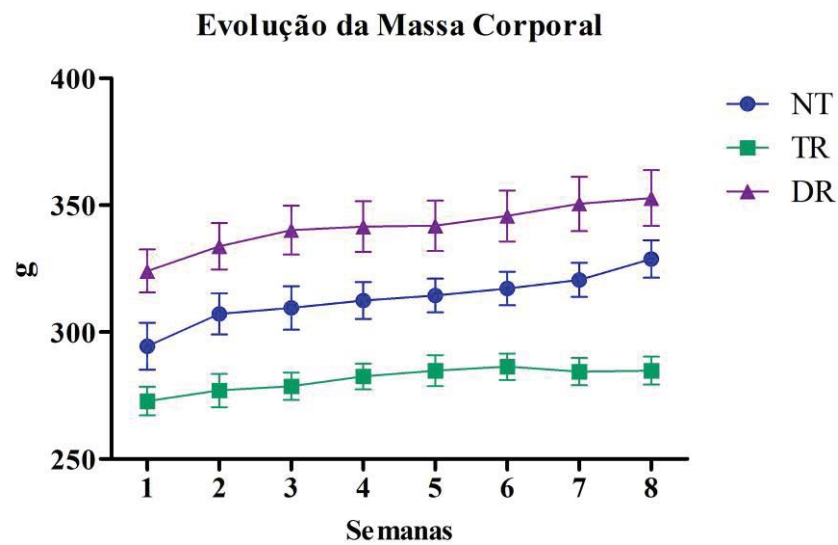


Figura 8 - Gráfico representativo da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento.

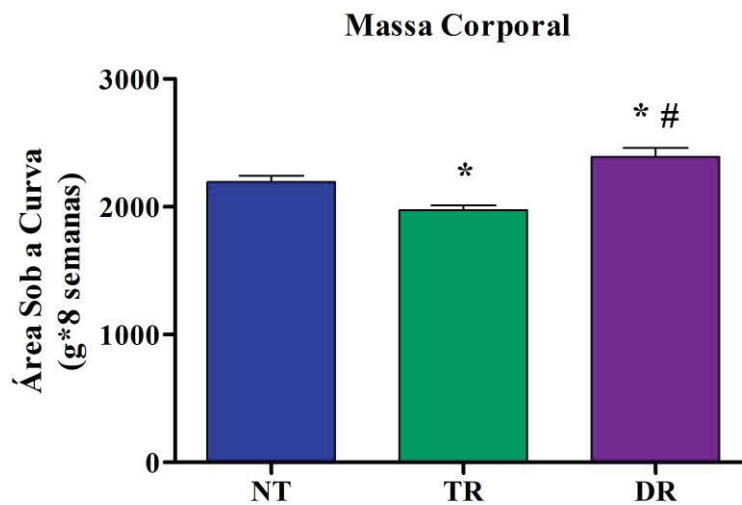


Figura 9 - Área Sob a Curva da evolução da massa corporal dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**. # $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **TR**.

5.2 Índice de Lee

Apresenta-se os dados da evolução do Índice de Lee, um marcador equivalente ao Índice de Massa Corpórea, IMC, dos humanos porém em animais, na Tabela 4. Percebemos que os animais dos grupos WKY e NT, mantiveram uma constância neste índice durante todo o período experimental. Já os animais do grupo Wistar apresentaram um aumento gradativo deste índice ao longo do tempo experimental (Figura 10). Quando aplicado o Método Trapezoidal de Área Sob a Curva, revelou-se que os animais do grupo Wistar demonstram maior Índice de Lee em comparação com os demais grupos, diferença estatisticamente comprovada pelo teste de ANOVA-One Way (Figura 11)

Tabela 4 – Evolução do Índice de Lee e Área Sob a Curva do índice de Lee dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana								Área Sob a Curva
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Wistar	304,4 ± 2,6	301,2 ± 2,0	304,7 ± 1,9	305,5 ± 2,3	306,8 ± 3,9	310,4 ± 2,7	309,3 ± 3,0	310,7 ± 2,2	2145,7 ± 14,4
WKY	301,3 ± 2,5	302,2 ± 2,0	303,6 ± 2,5	302,1 ± 1,5	301,2 ± 3,0	298,1 ± 2,7	295,7 ± 2,8	295,9 ± 2,9	2101,6 ± 7,2*
NT	301,6 ± 1,9	297,7 ± 1,4	297,4 ± 1,8	298,9 ± 2,0	296,5 ± 2,4	301,0 ± 2,8	295,4 ± 1,5	298,5 ± 1,8	2087,2 ± 8,6*

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. *p<0,05 para o Teste de ANOVA One-Way em relação aos grupos **Wistar**.

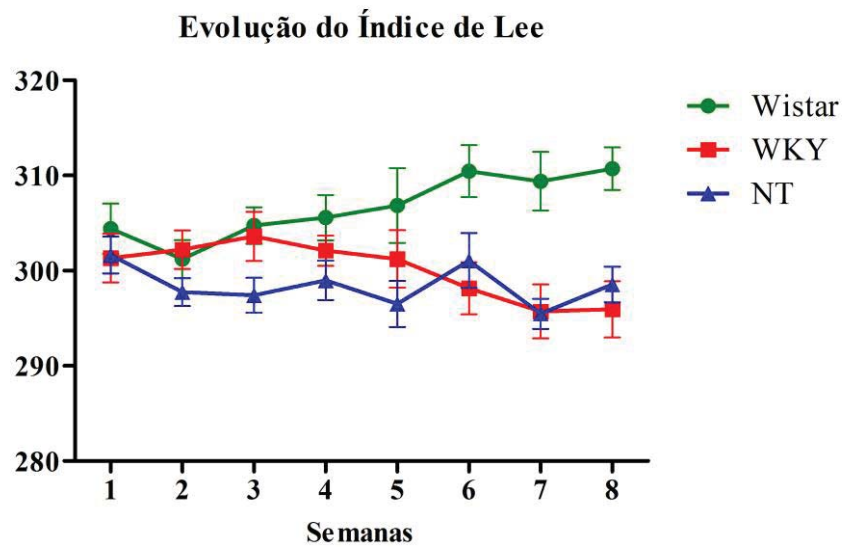


Figura 10 - Gráfico representativo da evolução do Índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados.

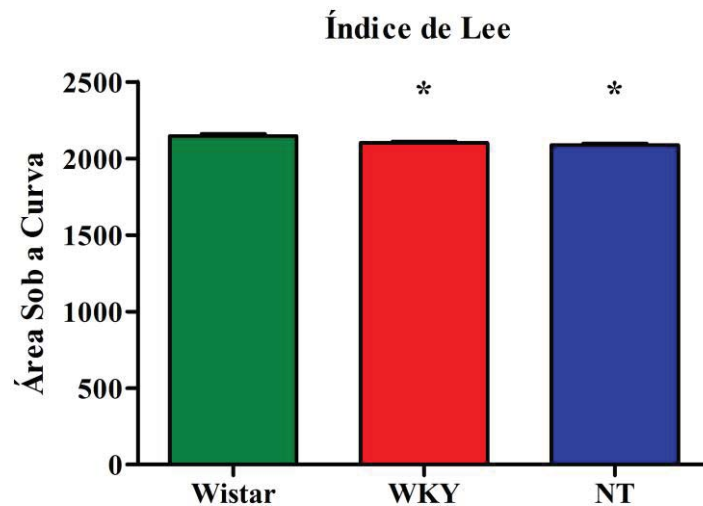


Figura 11 - Área Sob a Curva da evolução do Índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **Wistar**.

Para compararmos os efeitos do treinamento físico e destreinamento em relação a composição corporal, o Índice de Lee foi calculado para os recorrentes grupos e apresentados na Tabela 5. Observa-se que os animais variaram seu Índice de Lee ao longo do tempo, porém, evidencia-se que os animais do grupo TAe apresentam uma diminuição evidente ao longo do período de treinamento. Além disso, observa-se que o destreinamento físico faz com que os animais retornem seu índice semelhante aos animais não treinados (Figura 12). Para evidenciar esta diminuição, aplicamos o Método Trapezoidal de Área Sob a Curva e comprova-se essa diminuição, sendo este grupo estatisticamente menor comparado com os demais, para isso utilizou-se o Teste ANOVA Multifatorial (Figura 13).

Tabela 5– Evolução do índice de Lee e Área Sob a Curva do índice de Lee dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana						Área Sob a Curva	
	1	2	3	4	5	6	7	8
NT	301,6 ± 1,9	297,7 ± 1,4	297,4 ± 1,8	298,9 ± 2,0	296,5 ± 2,4	301,0 ± 2,8	295,4 ± 1,5	298,5 ± 1,8
TAe	301,0 ± 2,2	293,8 ± 1,0	290,5 ± 1,8	294,8 ± 0,8	290,7 ± 2,9	291,8 ± 2,6	292,5 ± 2,1	294,7 ± 2,4
DAe	304,0 ± 1,6	303,9 ± 1,3	303,0 ± 1,7	303,7 ± 3,3	301,6 ± 2,7	298,6 ± 2,3	302,4 ± 2,6	298,9 ± 3,1
								2115,0 ± 10,7

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT** e **DAe**.

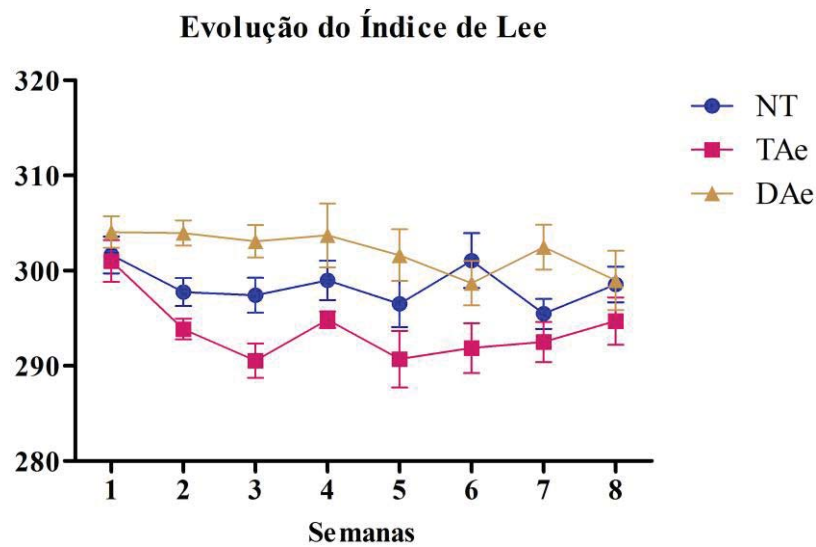


Figura 12 - Gráfico representativo da evolução do índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento.

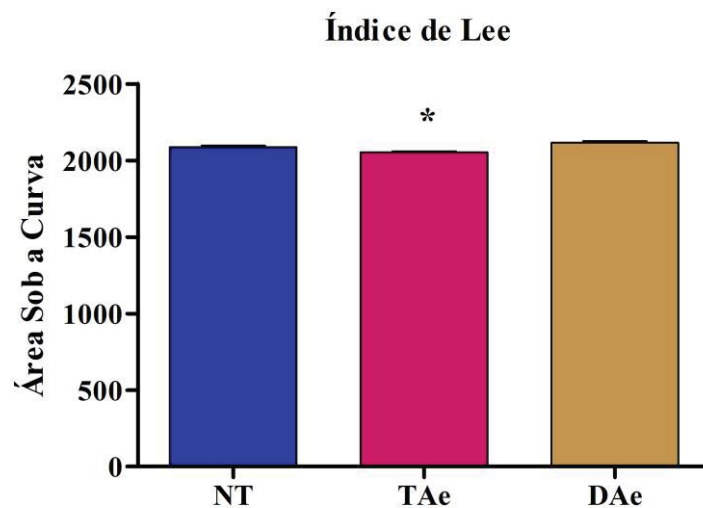


Figura 13 - Área Sob a Curva da evolução do índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT** e **DAe**.

A composição corporal utilizada para modelos animais, em especial roedores, é expressa pelo Índice de Lee e está exposto na Tabela 6. O comportamento desta variável é constante para todos os grupos, obtendo leves aumentos e diminuições ao longo das semanas experimentais (Figura 14). Quando realizado o Método Trapezoidal de Área Sob a Curva, observa-se um comportamento igualitário ao da massa corporal dos animais já exposta anteriormente, na qual o grupo TR manifesta um Índice de Lee estatisticamente menor comparado com o grupo NT. Já os animais pertencentes ao grupo DR veiculam que após um período de destreinamento, ocorreu uma alteração significativa da composição corporal, comparado com os demais estados, não treinado (NT) e após o treinamento (TR). Para os devidos fins, utilizou-se o Teste ANOVA Multifatorial (Figura 15).

Tabela 6– Evolução do índice de Lee e Área Sob a Curva do índice de Lee dos animais durante o processo experimental.

Grupos	Semana							Área Sob a Curva
	1	2	3	4	5	6	7	8
NT	301,6 ± 1,9	297,7 ± 1,4	297,4 ± 1,8	298,9 ± 2,0	296,5 ± 2,4	301,0 ± 2,8	295,4 ± 1,5	298,5 ± 1,8
TR	296,5 ± 2,8	292,1 ± 1,4	289,9 ± 1,6	292,2 ± 1,1	289,5 ± 2,4	292,2 ± 2,1	292,4 ± 1,6	295,1 ± 2,8
DR	303,5 ± 1,3	302,6 ± 1,8	304,9 ± 1,7	300,9 ± 1,7	301,9 ± 2,4	299,8 ± 1,6	303,4 ± 1,7	303,4 ± 2,6
								2117,1 ± 9,0*#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**. #p<0,05 para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **TR**.

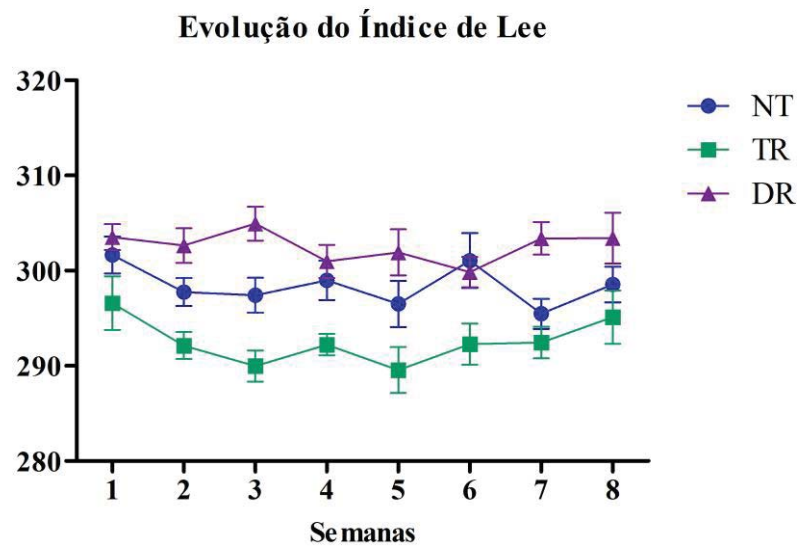


Figura 14 - Gráfico representativo da evolução do índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento.

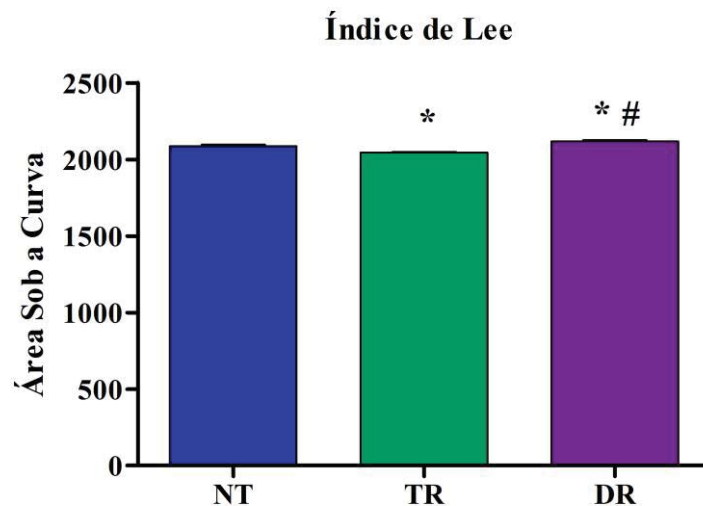


Figura 15 - Área Sob a Curva da evolução do índice de Lee dos grupos durante o processo experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA

Multifatorial em relação aos grupos **NT**. # $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **TR**.

5.3 Capacidade Aeróbia e Anaeróbia

Para verificar-se a Capacidade Aeróbia e Anaeróbia dos animais optou-se pelo Teste de Lactato Mínimo devido à alta reprodutibilidade do mesmo e a utilização de apenas um dia de teste. A capacidade aeróbia é verificada neste teste no momento de inflexão da curva, ponto mínimo, sendo que a produção e a remoção e utilização de lactato se equivalem, e expressada em Carga Relativa, % da massa corporal dos animais. Após a realização do teste, observou-se que os animais dos grupos WKY e NT apresentam capacidades aeróbias semelhantes, porém, significativamente menores estatisticamente comparadas com o grupo Wistar. (Tabela 7 e Figura 16).

A concentração de lactato ao momento de inflexão da curva reflete o comportamento metabólico dos referidos animais. Atenta-se que os animais do grupo WKY apresentam lactacidemia significativamente maior, comparadas aos demais grupos, segundo Teste de ANOVA One-Way (Figura 17).

Para mensurarmos a capacidade anaeróbia, utilizou-se o tempo limite dos animais durante a fase final de indução a hiperlactacidemia, ficando evidente a utilização de componentes anaeróbios durante este processo. Mais uma vez o Teste de ANOVA One-Way apontou uma menor capacidade anaeróbia dos animais do grupo WKY, estatisticamente diferente, comparada com os grupos Wistar e NT (Figura 18).

Tabela 7– Capacidade Aeróbia (% massa corporal), Lactacidemia (mmol/L) e Capacidade Anaeróbia (s) dos animais após o Teste de Lactato Mínimo.

	Wistar	WKY	NT
Capacidade Aeróbia	4,32 ± 0,10	3,23 ± 0,11*	3,29 ± 0,10*
Lactacidemia	5,40 ± 0,52	7,44 ± 0,69*	5,48 ± 0,29#
Capacidade Anaeróbia	107,30 ± 4,46	77,10 ± 3,65*	101,40 ± 4,75#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. *p<0,05 para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **Wistar**. #p<0,05 para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **WKY**.

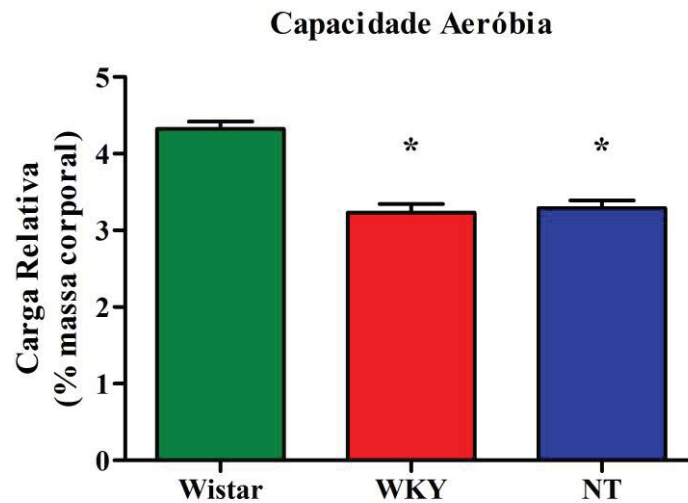


Figura 16 - Capacidade Aeróbia dos grupos após o Teste de Lactato Mínimo. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **Wistar**.

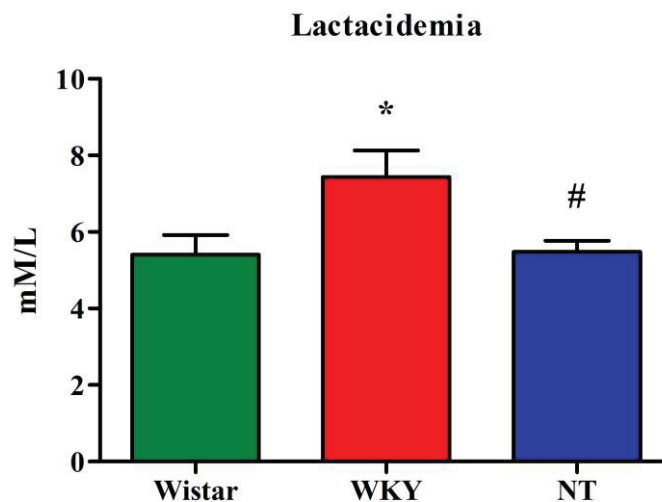


Figura 17 - Lactacidemia dos grupos após o Teste de Lactato Mínimo. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **Wistar**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **WKY**.

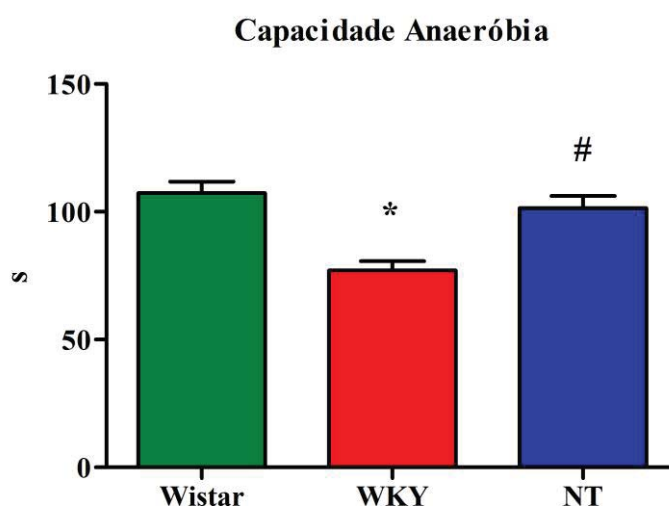


Figura 18 - Capacidade Anaeróbia dos grupos após o Teste de Lactato Mínimo. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **Wistar**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA One-Way em relação ao grupo **WKY**.

O Teste de Lactato Mínimo é um teste considerado ideal e fidedigno para verificar-se a capacidade aeróbia e anaeróbia de modelos animais. Ao início do período de treinamento realizou-se o primeiro Teste (BL), que repetiu-se a cada quatro semanas de treinamento (T4 e T8) e posteriormente a cada quatro semanas de destreinamento (D4 e D8). A capacidade aeróbia dos animais treinados, T4 e T8 apresenta-se estatisticamente maior comparando-se com seu estado inicial, BL. Quando os mesmos animais iniciam o destreinamento (D4 e D8), sua capacidade aeróbia diminui estatisticamente significante comparada com os animais dos grupos treinados (T4 e T8) e torna-se semelhante ao estado inicial (BL).

Com relação a Lactacidemia referida na carga encontrada no Teste de Lactato Mínimo, observa-se uma melhora no sistema de remoção do lactato ao longo do treinamento aeróbio já nas primeiras quatro semanas (T4), sendo significativamente melhor que seu estado basal. Após oito semanas de treinamento (T8), a concentração de lactato no momento de transição aeróbio-anaeróbio é significativamente menor comprados com o momento inicial (BL) e após quatro semanas de treinamento (T4). Decorridos quatro semanas do início do destreinamento (D4), os efeitos positivos gerados pelo treinamento aeróbio no sistema de

remoção de lactato ainda estão presentes, sendo a lactacidemia encontrada no momento de transição estatisticamente menor comparada com seu estado inicial (BL). Porém estes benefícios parecem ser revertidos após oito semanas de destreinamento (T8), no qual a lactacidemia no momento de transição é significativamente maior que após quatro (T4), oito semanas de treinamento (T8) e quatro semanas de destreinamento (T4), tornando-se semelhante ao estado basal.

O sistema de obtenção energética ausente de fontes oxidativas, Anaeróbio, também se altera, porém apenas devido ao destreinamento. O treinamento físico aeróbio, nesta intensidade, não foi capaz de alterar o sistema anaeróbio. Já ambos os períodos de destreinamento, D4 e D8, mostraram que os ratos apresentaram uma capacidade anaeróbia significativamente menor em comparação com os demais tempos, BL, T4 e T8.

Tabela 8 – Capacidade Aeróbia (% massa corporal), Lactacidemia (mmol/L) e Capacidade Anaeróbia (s) dos animais após o Teste de Lactato Mínimo.

	BL	T4	T8	D4	D8
Capacidade Aeróbia	3,29 ± 0,10	3,66 ± 0,09*	3,80 ± 0,09*	3,25 ± 0,09#&	3,26 ± 0,11#&
Lactacidemia	5,48 ± 0,29	4,36 ± 0,24*	3,41 ± 0,19*#	4,00 ± 0,21*	5,09 ± 0,14#&\$
Capacidade Anaeróbia	101,40 ± 4,75	103,10 ± 6,95	95,80 ± 2,87	68,60 ± 4,03*#&	65,60 ± 5,36*#&

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**. #p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T4**. &p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T8**. \$p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **D4**.

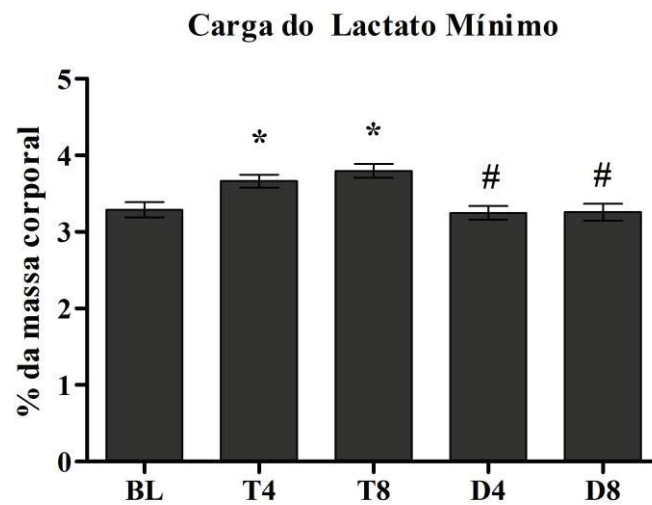


Figura 19 - Capacidade Aeróbia dos animais após o Teste de Lactato Mínimo em seus respectivos momentos de treinamento e destreinamento. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**. # $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T4** e **T8**.

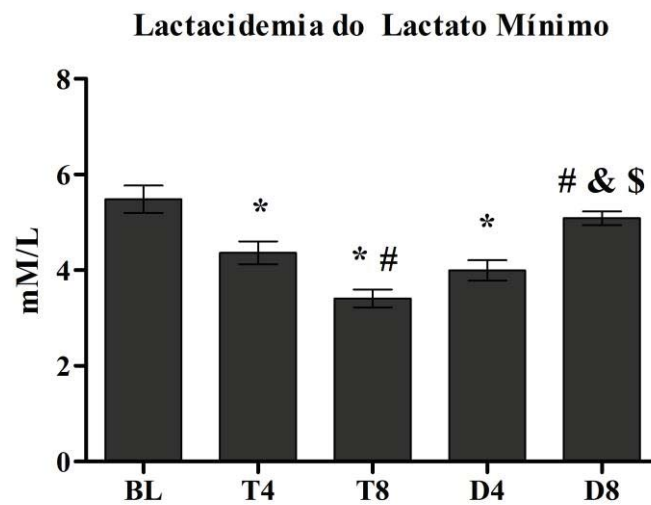


Figura 20 - Lactacidemia dos animais após o Teste de Lactato Mínimo em seus respectivos momentos de treinamento e destreinamento. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**. # $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T4**. & $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T8**. \$ $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **D4**.

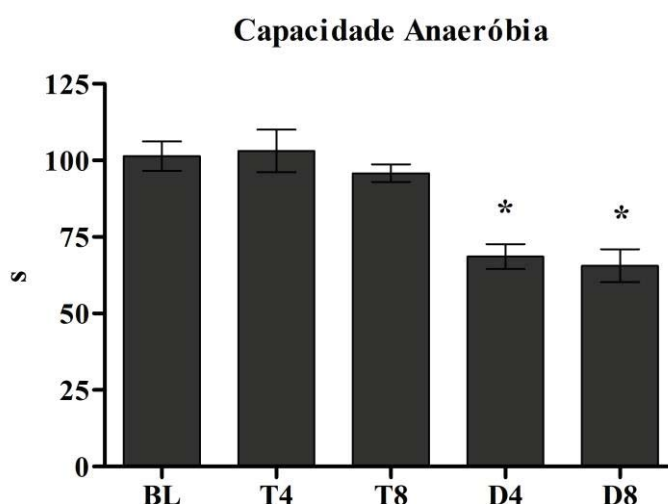


Figura 21 - Capacidade Anaeróbia dos animais após o Teste de Lactato Mínimo em seus respectivos momentos de treinamento e destreinamento. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**, **T4** e **T8**.

5.4 Força Muscular

Para avaliarmos a força muscular, optamos pelo Teste de 5 Repetições Máximas (5-RM). Como descrito na sessão anterior, o teste é não-invasivo, de fácil reprodutibilidade e que apresenta boa precisão. A força muscular é representada pela carga relativa máxima suportada pelo animal, em 5 repetições. Após a realização do teste, observou-se que os animais dos grupos Wistar e WKY apresentam forças musculares semelhantes, porém, significativamente menores estatisticamente comparadas com o grupo NT (Tabela 9 e Figura 22).

Tabela 9– Carga Relativa (% massa corporal), Carga Absoluta (g) e Massa Corporal (g) dos animais após o Teste de 5-RM.

	Wistar	WKY	NT
Carga Relativa	112,0 ± 3,5	121,5 ± 3,9	136,0 ± 1,9*
Carga Absoluta	471,6 ± 25,1	594,7 ± 25,0	404,3 ± 11,5
Massa Corporal	419,6 ± 12,5	488,5 ± 7,7	297,6 ± 8,6

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. *p<0,05 para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **Wistar**.

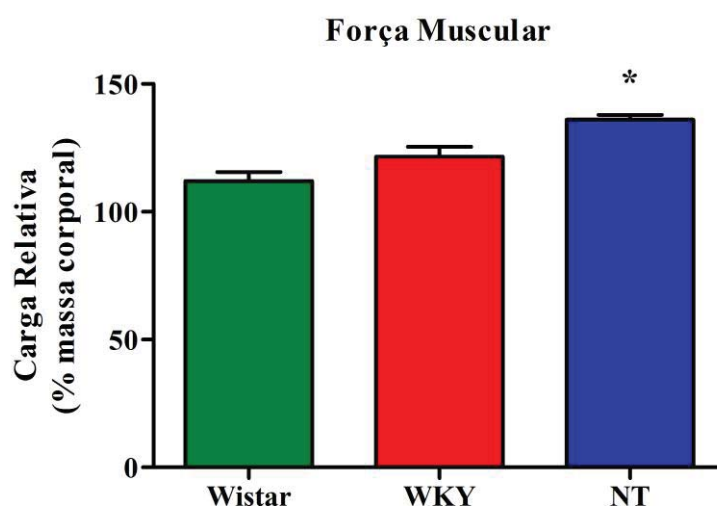


Figura 22 - Força Muscular dos grupos após o Teste de 5-RM. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **Wistar** = ratos normotensos da linhagem Wistar não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **Wistar**.

Por meio do Teste de 5-RM pode-se mensurar indiretamente o efeito do treinamento e destreinamento resistido perante a força muscular dos animais. Após quatro semanas do início do treinamento resistido (T4), nota-se um aumento significativo da força muscular em comparação com seu estado basal (BL). Com oito semanas de treinamento (T8), percebe-se que este aumento significativo continua em relação ao estado inicial, mas também apresenta-se em equiparação a quatro semanas de treinamento. Decorridos quatro (D4) e oito (D8) semanas de destreinamento, a força muscular destes referidos animais mantém-se significativamente maior em relação ao estado BL e T4, porém torna-se significativamente menor comparada com o tempo T8 (Tabela 10 e Figura 23). Para fins estatísticos, utilizou-se teste de ANOVA Medidas Repetidas.

Tabela 10– Carga Relativa (% massa corporal), Carga Absoluta (g) e Massa Corporal (g) dos animais após o período experimental.

	BL	T4	T8	D4	D8
Carga Relativa	136,0 ± 1,9	174,0 ± 6,1*	232,0 ± 1,8*#	201,0 ± 3,8*#&	199,0 ± 3,7*#&
Carga Absoluta	404,3 ± 11,5	533,1 ± 15,4	726,1 ± 16,0	678,8 ± 25,0	692,5 ± 29,3
Massa Corporal	297,6 ± 8,6	308,0 ± 8,0	313,3 ± 8,0	339,1 ± 10,1	347,3 ± 10,9

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. *p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**. #p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T4**. &p<0,05 para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T8**.

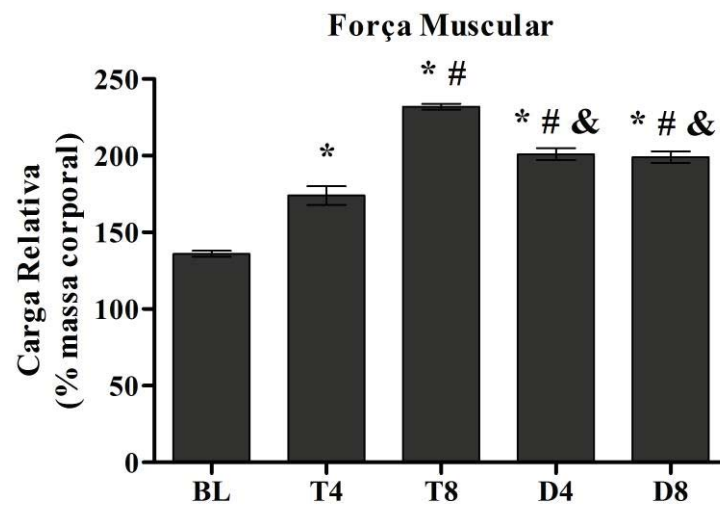


Figura 23 - Força Muscular dos grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **BL** = Base Line; **T4** = ratos hipertensos após quatro semanas de treinamento aeróbio; **T8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio; **D4** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e quatro semanas de destreinamento; **D8** = ratos hipertensos após oito semanas de treinamento aeróbio e oito semanas de destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **BL**. # $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T4**. & $p < 0,05$ para o Teste ANOVA Medidas Repetidas em relação aos grupos **T8**.

6 DISCUSSÃO ESTUDO 1

O estudo um teve como objetivos principais analisar a influência de dois protocolos de treinamento físico, aeróbio e resistidos, bem como seus respectivos destreinamentos, em variáveis de performance física e composição corporal.

Ao iniciar os principais achados deste estudo, verificamos que os animais da linhagem SHR apresentaram uma capacidade aeróbia menor, a partir do Teste de Lactato Mínimo (LacMin), ao comparamos com animais controle da linhagem Wistar. Até o presente momento, pouquíssimos estudos verificaram variáveis de performance nestas linhagens, bem como, na linhagem WKY. Em estudo proposto por Almeida e colaboradores em 2012, na qual utilizou-se 10 fêmeas da linhagem SHR que realizaram o Teste de Máxima Fase Estável de Lactato (MFEL) em esteira, tendo como resultado a velocidade de 20 m.min⁻¹ e uma concentração de lactato corresponde a esta velocidade de 3,8 mmol.L⁻¹. Mantendo-se o mesmo ergômetro de esteira, no estudo de Ceroni e colaboradores em 2009, verificou-se que os animais da linhagem SHR apresentavam uma melhor performance de corrida (1,25 km.h⁻¹), em comparação com animais da linhagem WKY (0,80 km.h⁻¹). Este último dado, contradiz com nossos resultados, na qual a capacidade aeróbia dos animais hipertensos apresenta-se menor em comparação com animais Wistar, porém não apresenta diferenças quanto em relação a animais WKY.

É importante ressaltar, que nosso estudo, é o primeiro na qual utiliza o ergômetro de natação e o teste de LacMin para verificar a capacidade aeróbia de animais destas linhagens, com exceção da linhagem Wistar. É consenso na literatura que a verificação da capacidade aeróbia em animais tanto pelo teste de LacMin quanto pelo teste de MFEL, apresentam relações positivas (ARAUJO et al., 2007; VOLTARELLI et al., 2002). Porém quanto ao ergômetro utilizado, é ainda motivo de grande discussão na literatura sobre qual melhor ergômetro. Fato existente que a resposta da capacidade aeróbia é variável a partir do ergômetro empregado em cada teste. Manchado e colaboradores em 2006, analisaram a MFEL de ratos Wistar em natação e esteira, chegando a uma carga de 5% da massa corporal e lactacidemia de 5,20 mM.L⁻¹ e velocidade de 20 m.min⁻¹ e lactacidemia de 3,87 mM.L⁻¹, respectivamente. Quando comparamos nossos dados de lactacidemia com os apresentados na literatura, verificamos uma semelhança com os dados do experimento de Manchado e colaboradores em 2006, na qual valores em natação apresentam-se maiores em relação aos da esteira ergométrica. Uma possível justificativa para estes valores seria a mecânica

diferenciada do gesto do esforço da natação x esteira rolante. Em esteira rolante, os animais apresentam um gesto muitas vezes intermitentes de esforço, à medida que os mesmos intervalam pequenos espaços de descanso com o gesto de corrida. Já em nado, este gesto parece constante, respeitando o instinto básico de sobrevivência do animal.

Em relação a menor capacidade aeróbia dos animais hipertensos, SHR, uma possível justificativa para a mesma seria a intolerância ao exercício apresentada por estes animais. Quando observamos tanto pacientes quanto em modelos animais de doença cardíaca, sugerem que disfunção diastólica do ventrículo esquerdo apresenta-se muitas vezes como um fator fundamental para o declínio da capacidade em realizar o exercício físico (PACKER, 1990). Estudo proposto por Guazzi e colaboradores, em 2001, utilizando ratos da linhagem Dahl sensíveis ao sal que receberam dieta hipersódica para o desenvolvimento da Hipertensão Arterial, decorridos de nove a 12 semanas de hipertensão, observou-se que os animais apresentaram intolerância ao exercício. A progressão natural da hipertensão, gerou uma Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), e a função sistólica era normal ou acima do normal, sugerindo que a intolerância ao exercício começou a ocorrer durante a fase "compensatória" de HVE.

A relação entre a função diastólica e a intolerância ao exercício é um parâmetro extremamente útil clinicamente, na medida em que a intolerância ao exercício é frequentemente a primeira manifestação de falência cardíaca. Outro estudo semelhante, demonstrou que a diminuição da tolerância ao exercício após infarto do miocárdio provavelmente está relacionada à disfunção diastólica. Esta estreita relação é provável devido ao fato de que a frequência cardíaca aumenta durante o exercício, o período de enchimento do ventrículo esquerdo diminui simultaneamente com um aumento no débito cardíaco, necessitando de um grande aumento na taxa de fluxo sanguíneo através da válvula mitral (SUMIMOTO et al., 1997).

Nossos resultados mostram que o condicionamento aeróbico melhorou variáveis fisiológicas importantes para a avaliação de doenças cardiovasculares e de saúde, uma vez que a frequência cardíaca de repouso está associada ao aumento da expectativa de vida e diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares (MORRIS; FROELICHE, 1993; JOUVEN et al., 2005). Dados epidemiológico mostram que a frequência cardíaca de repouso alta está associada ao aumento cardiovascular, morbidade e mortalidade na população em geral, e também tem sido associada a um mau prognóstico em pacientes com doença cardiovascular (JOUVEN et al., 2005; FOX et al., 2008; NAUMAN et al., 2011).

Ao analisarmos a capacidade aeróbia e lactacidemia ao longo das oito semanas de treinamento, podemos observar uma melhora de ambos os parâmetros, indicando a efetividade do protocolo proposto, no que tange a melhora na performance e na tolerância ao exercício destes animais. Tais dados corroboram com alguns achados da literatura, na qual relatam um aumento da capacidade aeróbia após um determinado período de treinamento (PETRIZ et al., 2015; VÉRAS-SILVA et al., 1997; CARNEIRO-JUNIOR et al., 2013; HUANG et al., 2012). O protocolo de treinamento proposto segue o modelo incremental, a partir do decorrer das semanas, e sua intensidade equivale ao treinamento moderado. Possivelmente, umas das melhoras geradas pelo exercício físico estejam relacionadas a ajustes hemodinâmicos em animais SHR. Dentre as respostas adaptativas hemodinâmicas, a bradicardia e a redução da pressão arterial são, provavelmente, associadas com a diminuição da atividade simpática e com o aumento do tom vagal para o coração (MEDEIROS et al., 2004). De fato, outros estudos utilizados camundongos treinados (EVANGELISTA et al., 2003) e ratos (NEGRÃO et al., 1992) mostraram que estes animais apresentaram uma bradicardia de repouso devido a uma atenuação da atividade intrínseca de células marca-passo.

Além disso, outros mecanismos periféricos parecem também atuar nesta melhora da capacidade de exercício. Azevedo et al., 2003, sugerem que a diminuição da pressão arterial observado em treinamento de intensidade moderada em SHR treinados em esteira, deve-se à atenuação da resistência vascular periférica total. O provável mecanismo desta redução inclui melhoria da função endotelial, aumentando a tensão de cisalhamento e estimular um efeito positivo sobre a produção de óxido nítrico (NO) pelo endotélio (SHERMAN, 2000).

Ao relacionarmos a massa corporal, e um indicativo de relação entre massa magra e massa gorda, o Índice de Lee, com o treinamento aeróbio, observamos que apenas ocorreu alterações na composição corporal destes animais SHR treinados, sendo que os mesmos apresentam um menor Índice, indicativo que um menor acúmulo de tecido adiposo nestes animais. De fato, este comportamento é uma das vertentes mais significativas geradas pelo treinamento de caráter aeróbio, principalmente em intensidades consideradas moderadas (50-65% do VO_{2max}), caso a intensidade utilizada neste estudos.

Neste estudo, o treinamento físico aeróbio tem um efeito benéfico em algumas das variáveis metabólicas. Ele também aumenta a capacidade aeróbia nos animais treinados e reduz o índice de Lee, que é associado com menor peso corporal do componente adiposo. O treinamento físico promove maiores taxas metabólicas, que podem contribuir para diminuir o

teor de gordura e o peso corporal, tal como observado em indivíduos obesos ratos (GOBATTO et al., 2002). Este aumento das taxas metabólicas, gerados pelo treinamento físico aeróbico, provavelmente foi acompanhado por uma melhor resistência à insulina sistêmica (DE MELLO et al., 2001) e, também no músculo esquelético após treinamento (LIAO; XU, 2011).

Em estudo usando animais SHR, Zamo e colaboradores em 2011, verificaram que após oito semanas de treinamento aeróbico, os animais hipertensos treinados apresentaram um menor ganho de peso, sendo que este menor ganho está associado a uma diminuição da massa da gordura intraperitoneal. Esta diminuição pode refletir um maior metabolismo de gordura corporal alcançado pelo treinamento aeróbico. Uma observação semelhante foi descrita em estudos anteriores em que o excesso de um androgênio causava aumento no metabolismo da gordura no tecido adiposo (SCHROEDER et al., 2004; ROCHA et al., 2007).

Após as oito semanas de treinamento aeróbico, os animais do grupo DAe iniciaram o protocolo de destreinamento físico, na qual, os animais permaneciam apenas nas gaiolas, sem estímulos de atividade física. Em relação a parâmetros de capacidade aeróbia, tanto com quatro quanto com oito semanas de destreinamentos, ocorreram uma diminuição da capacidade aeróbia, mensurada pela carga encontrada no lactato mínimo, bem como, a lactacidemia correspondente a esta carga.

Estudo proposto por Evangelista et al. (1999) mostrou as readaptações do VO_2 máx, da frequência cardíaca de repouso (FCR), e verificou alguns mecanismos envolvidos durante este processo de perdas fisiológicas. Os dados mostraram que o efeito do destreinamento sobre o consumo máximo de oxigênio, frequência cardíaca de repouso e seus mecanismos de modulação (em ratos, submetidos a duas semanas de destreinamento físico), promoveram readaptações parciais do VO_2 máx e da frequência cardíaca de repouso. A readaptação da frequência cardíaca de repouso parece ocorrer devido a alterações da frequência cardíaca intrínseca. Reduções significativas do VO_2 máx podem ocorrer dentro de duas a quatro semanas de destreinamento físico. A diminuição inicial do VO_2 máx está associada à redução do débito cardíaco consequente da redução do volume sistólico, sendo que a frequência cardíaca permanece praticamente inalterada (RIBEIRO, 1995).

Quanto reportamos a literatura referente a destreinamento aeróbico e ratos hipertensos, apenas três estudos até o momento foram publicados. Porém, nosso estudo foi o primeiro a relatar a influência do destreinamento físico sobre parâmetros de performance

nestes animais. Percebemos que ocorre um comprometimento de variáveis relacionadas a performance nesta linhagem de animais SHR, variáveis metabólicas, tanto a nível celular quanto molecular, e que novos estudos são necessários para desvendar este comprometimentos. Ao relacionarmos composição corporal e destreinamento físico aeróbio, nossos dados demonstram que o destreinamento foi capaz de aumentar a massa corporal e concomitantemente, aumentar o Índice de Lee, sugerindo um aumento da massa adiposa desses animais.

O exercício e o treinamento resistido vem sido amplamente difundido no meio científico e acadêmico para populações especiais. Diversos estudos têm enfatizado nos efeitos do exercício aeróbico (ZAGO; ZANESCO, 2006; MAHFOUD et al., 2011; NEGRÃO; RONDON, 2001; MONTEIRO; SOBRAL FILHO, 2004), por isso eles têm sido recomendados na prescrição como adjuvantes de um tratamento anti-hipertensivo; no entanto, o conhecimento sobre os benefícios do treinamento resistido (TR) tem aumentado. Os efeitos positivos do TR crônico, tais como aumento do tônus dos músculos esqueléticos, a inibição de fatores de risco e prevenção de obesidade também foram encontrados (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004). Estudos sugerem a adoção de um treinamento de força moderado certificando que não ocorra o efeito de aumento crônico da pressão arterial (PA) (SHARMAN; STOWASSER, 2009).

Para contatar-se melhor os efeitos do exercício e do treinamento físico resistido, recorreu-se a utilização de modelos de exercício físico resistido em animais. Utilizar um modelo animal de treinamento de resistência que se assemelha ao treinamento em humanos é de extrema importância. Há uma necessidade crescente de compreender os mecanismos pelos quais o treinamento de resistência influencia características fisiológicas; permitindo assim a melhoria da formação. Este tipo de treinamento é amplamente recomendada para adultos, idosos, não só para a melhoria da massa mineral óssea, força e massa muscular, mas também para a gestão e prevenção de várias doenças crônico-degenerativas (HASKELL et al., 2007). Em nosso estudo, utilizamos o modelo de treinamento físico resistido de saltos em tanques com água, a partir do teste de 5-RM. Como achado principal, verificamos um aumento da força muscular dos animais SHR que passaram por oito semanas de treinamento resistido, porém esta força diminuiu após quatro e oito semanas de um período de destreinamento. Ao analisarmos a possível resposta para o aumento da força muscular temos fatores neurais e, possivelmente fatores hipertróficos. Diversos estudos demonstram uma hipertrofia muscular, gerando um aumento da força dos animais (HORNBERGER; FARRAR, 2004; LEE;

FARRAR, 2003; HO, et al., 1980; KLITGAARD, 1988; TAMAKI; UCHIYAMA; NAKANO, 1992; YARASHESKI; LEMON; GILLOTEAUX, 1990; GORDON; KOWALSKI; FRITTS, 1967).

A hipertrofia gerada no tecido muscular esquelético muscular, é consequência do aumento do esforço e do trabalho muscular mediada pelo treinamento. Várias vias celulares são consolidadas pela literatura para o desenvolvimento de hipertrofia, sendo, que a via IGF-1 encontra-se dentre as principais. O aumento na expressão IGF-1 que ocorre com o treinamento de força ativa PIK3, que fosforila AKT. Esta via culmina com a fosforilação de mTOR e de ativação p70, o que aumenta a síntese de proteica (BAAR; ESSER, 1999; BOLSTER; JEFFERSON; KIMBALL, 2004; DREYER et al., 2006; DREYER et al., 2008; ELIASSON et al., 2006; FUJITA et al., 2007a; FUJITA et al., 2007b; GOLDSPINK et al., 1986; KARLSSON et al., 2004; KOOPMAN et al., 2006; WITARD et al., 2009).

A associação entre exercício resistido e ratos espontaneamente hipertensos foi constatado em apenas dois estudos até o presente momento. Em estudo proposto por Faria et. al. em 2010, demonstrou a resposta aguda de um exercício dinâmico resistido, sendo que este, provocou uma diminuição da frequência cardíaca de repouso e um aumento da hipotensão pós-exercício, devido ao aumento do relaxamento endotélio-dependente. Lizardo et al., 2008, investigou uma sessão de exercício resistido em ratos SHR e relatou uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, e que, provavelmente esta resposta está associada a maior biodisponibilidade e óxido nítrico a musculatura lisa do vaso.

Ao recorrermos a períodos de treinamento, efeito crônico, nosso estudo torna-se pioneiro ao associarmos treinamento resistido em animais SHR. Os possíveis mecanismos associados a melhora da força muscular, efeito hipotensor, deverão ser melhor investigados, principalmente no que tange mecanismos moleculares.

7 RESULTADOS ESTUDO 2: PAPEL DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO AERÓBIO SOBRE AS DIFERENÇAS MORFOFUNCIONAIS DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO DE RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS.

7.1 Soro

As concentrações séricas de Insulina, Proteínas Totais, GH, IGF-1 estão expostas na Tabela 11. A insulina sérica apresenta comportamento semelhante, sendo o treinamento aeróbio responsável por menores concentrações séricas, estatisticamente significante, em relação a animais não treinados (Figura 24). A concentração de Proteínas Totais séricas não apresentou diferença estatística entre os grupos (Figuras 25 e 26). Para ambas as variáveis utilizou-se o Teste de Kruskal-Wallis.

O hormônio do crescimento, GH, encontra-se expresso na Figura 26. Ambos, treinamento e destreinamento aeróbio, foram suficientes para aumentar significativamente as concentrações deste hormônio, em comparação a animais não treinados. Já em relação ao IGF-1 o mesmo fenômeno não é observado, o exercício físico aeróbio e seu destreinamento não alteraram as concentrações séricas deste hormônio (Figura 27). Para ambas as variáveis utilizou-se o Teste de ANOVA Multifatorial.

Tabela 11– Concentrações de Insulina, Proteínas Totais, GH, IGF-1 no soro dos animais de ambos os grupos.

	WKY	NT	TAe	DAe
Insulina (ng/mL)	4,33 ± 0,47	10,00 ± 0,73*	4,63 ± 0,53#	6,23 ± 0,49
Proteínas Totais (g/dL)	7,90 ± 0,36	7,91 ± 0,27	8,17 ± 0,23	7,95 ± 0,07
GH (ng/mL)	1,66 ± 0,11	0,32 ± 0,05*	0,78 ± 0,06*#	0,95 ± 0,08*#
IGF-1 (pg/mL)	209966,67 ± 9376,25	163100,00 ± 8541,52*	170666,67 ± 10425,31	199066,67 ± 12752,73

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados. **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento **GH** = Hormônio do Crescimento; **IGF-1** = Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1. *p<0,05 em relação aos grupos **WKY**. #p<0,05 em relação aos grupos **NT**. &p<0,05 em relação aos grupos **TAe**.

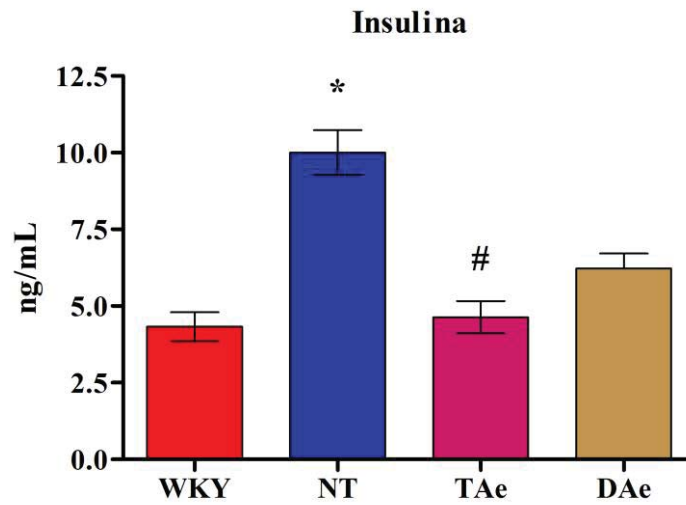


Figura 24 - Insulinemia dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

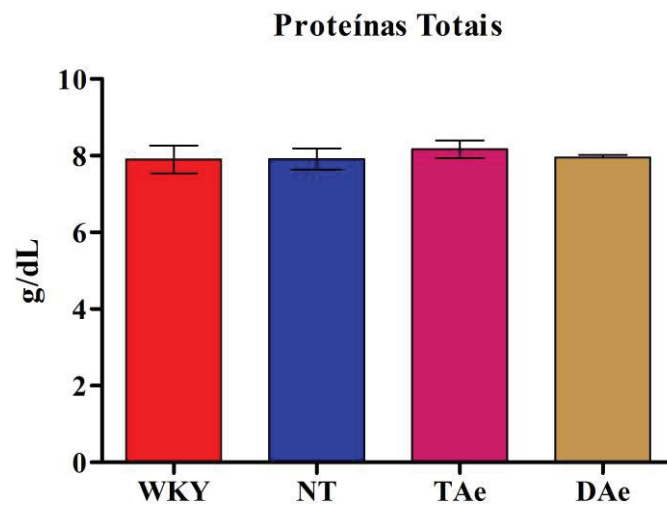


Figura 25 - Proteínas Totais séricas dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento.

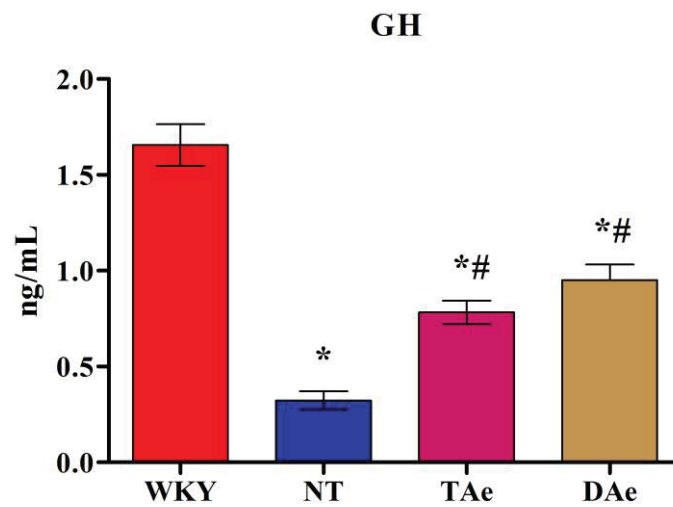


Figura 26 - GH sérico dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

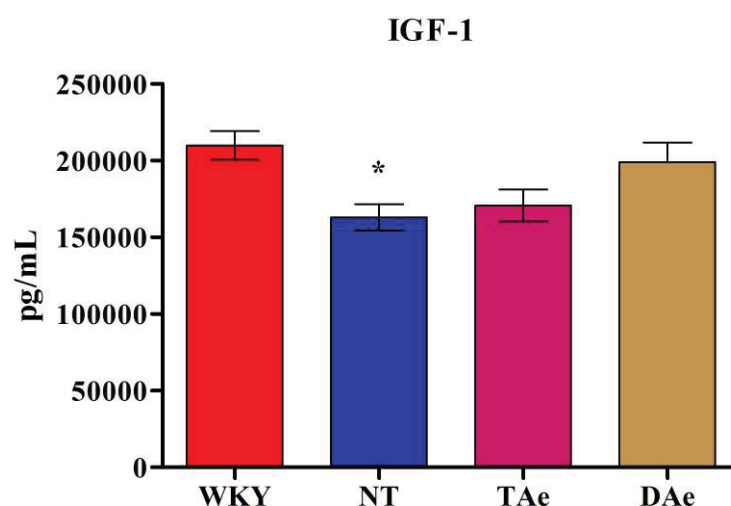


Figura 27 - IGF-1 sérico dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**.

7.2 Indicadores de Hipertrofia Cardíaca

Ao analisar os resultados presentes, percebemos que ambas as análises mantem um alto grau de similaridade (Tabela 12). Os animais pertencentes ao grupo treinado aeróbio, TAe, após oito semanas de treinamento físico, apresentaram uma diminuição significativa dos indicadores de hipertrofia cardíaca (Figuras 28 e 29). Porém, quando reportamos a análise da razão da massa cardíaca com o comprimento longitudinal da tíbia, nos atentamos que o grupo dos animais destreinado aeróbio, apresentam índices significativamente menores em comparação aos animais não treinados, expressando uma possível manutenção de efeitos benéficos do exercício mesmos após um período de destreinamento (Figura 29). Para ambos as análises foram utilizadas o Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 12– Marcadores de Hipertrofia Cardíaca Massa do Coração, Massa Corporal, Comprimento da Tíbia, Razão Massa Cardíaca/Massa Corporal e Razão Massa Cardíaca/Comprimento Tíbia dos animais após o período experimental.

	WKY	NT	TAe	DAe
Massa Coração (mg)	1500,7 ± 39,8	1289,5 ± 27,5	1091,5 ± 35,3	1394,3 ± 45,4
Massa Corporal (g)	593,5 ± 23,1	337,5 ± 6,5	329,5 ± 7,3	374,2 ± 7,2
Comprimento Tíbia (mm)	49,9 ± 1,0	32,2 ± 0,4	30,5 ± 0,3	34,8 ± 0,4
Massa Coração/Massa Corporal (mg/g)	3,29 ± 0,06	4,58 ± 0,09*	3,36 ± 0,10#	3,72 ± 0,07
Massa Coração/Comprimento Tíbia (mg/mm)	38,8 ± 0,6	48,0 ± 1,1*	36,6 ± 1,4#	40,1 ± 1,4#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. #p<0,05 para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

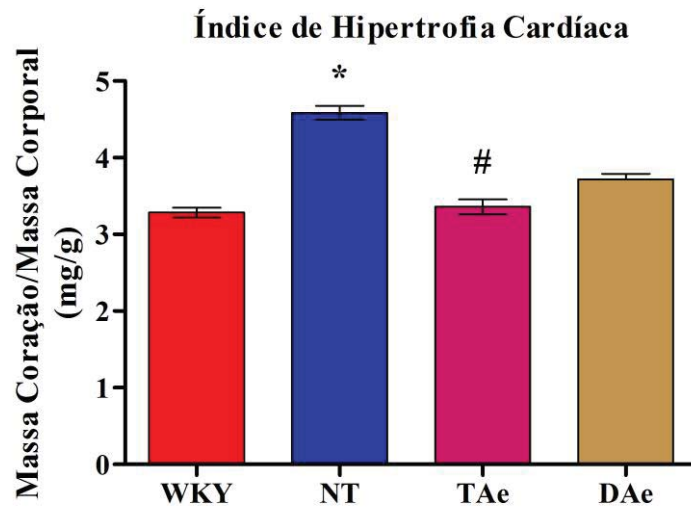


Figura 28 - Razão entre a Massa do Coração e Massa Corporal dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

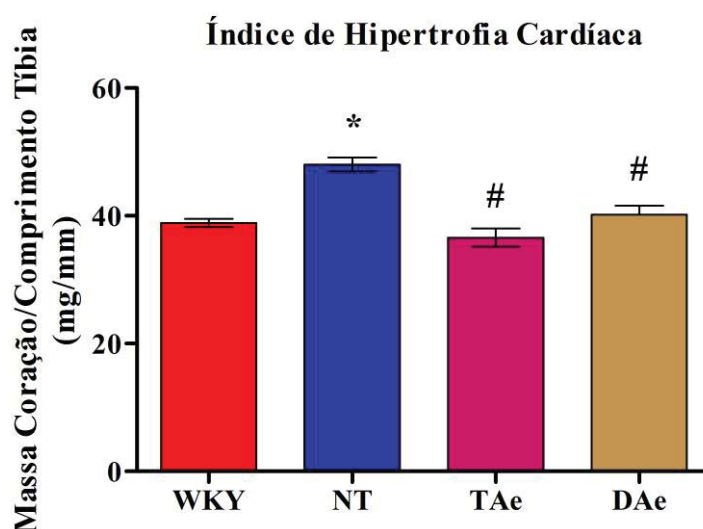


Figura 29 - Razão entre a Massa do Coração e Comprimento da Tíbia dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbico; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbico e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

7.3 Ventrículo Esquerdo

Para os dados que se seguem, IGF-1, Proteínas Totais, Glicogênio e Razão Proteínas/DNA, utilizou-se o Teste estatístico ANOVA Multifatorial. Os animais do grupo TAe, ao final das oito semanas de treinamento, expressão concentrações de IGF-1 significativamente menores em relação ao grupo WKY, porém significativamente maiores em relação ao grupo NT, revelando possíveis melhoras da ligação deste hormônio com seus receptores cardíacos. Ao final de oito semanas de destreinamento físico, os animais DAe apresentaram concentrações significativamente menores em relação ao grupo WKY e TAe, pressupondo uma diminuição da ligação desde hormônios com seus respectivos receptores (Tabela 13 e Figura 30). As Proteínas presentes no tecido cardíaco, não foram influenciadas pelo treinamento físico e destreinamento, apenas os animais não treinados expuseram concentrações significativas menores de proteínas frente a seus controles (Tabela 13 e Figura 31). Ao analisar as concentrações de glicogênio presentes no tecido cardíaco, nota-se um aumento significativo destas concentrações nos animais treinados, TAe, em comparativo aos

animais não treinados, NT (Tabela 13 e Figura 33). Os dados referentes a Razão Proteínas/DNA estão expostos na Tab. x e Figura 34. Ambos os grupos experimentais, TAe e DAe, apresentaram uma diminuição deste índice, refletindo uma possível diminuição da hipertrofia deste tecido após o treinamento físico, e este, mantendo-se após um período de destreinamento.

Para o dado que se refere-se ao DNA, utilizou-se o Teste estatístico de Kruskal-Wallis. Mais uma vez, após um período de oito semanas treinando aerobicamente, os animais hipertensos aumentaram significativamente suas concentrações teciduais cardíacas de DNA *versus* animais hipertensos que não treinados fisicamente (Tabela 13 e Figura 32.)

Tabela 13– Concentrações de IGF-1, Proteínas, DNA, Glicogênio e Razão Proteína/DNA no Ventrículo Esquerdo dos animais após o período experimental.

	WKY	NT	TAe	DAe
IGF-1 (pg/mg.proteína)	8626,4 ± 408,8	5930,3 ± 201,9*	7569,7 ± 176,6*#	6437,5 ± 192,1*&
Proteínas (mg/100 mg tecido)	0,47 ± 0,02	0,37 ± 0,02*	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,02
DNA (mg/100 mg tecido)	0,013 ± 0,001	0,007 ± 0,000*	0,014 ± 0,001#	0,012 ± 0,001
Glicogênio (mg/100 mg tecido)	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,00*	0,12 ± 0,00#	0,10 ± 0,00
Proteínas/DNA	37,7 ± 3,8	53,1 ± 3,7*	34,1 ± 2,8#	39,9± 2,9#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. **IGF-1** = Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1; **DNA** = Ácido desoxirribonucleico. *p<0,05 em relação aos grupos **WKY**. #p<0,05 em relação aos grupos **NT**. &p<0,05 em relação aos grupos **TAe**.

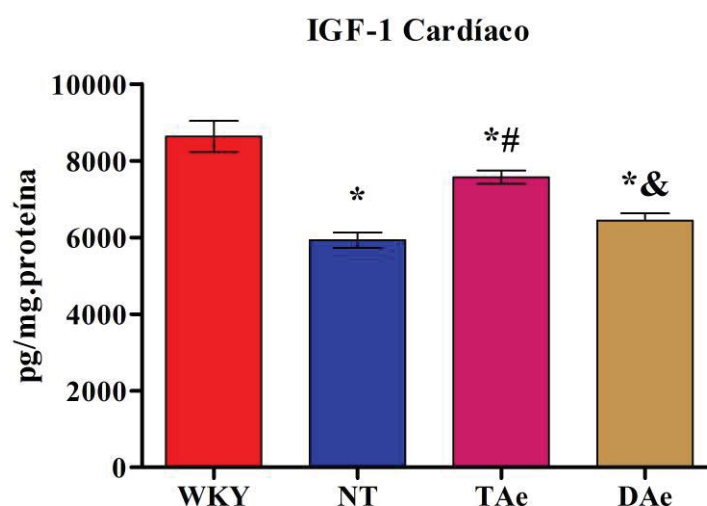


Figura 30 - IGF-1 Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**. & $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **TAe**.

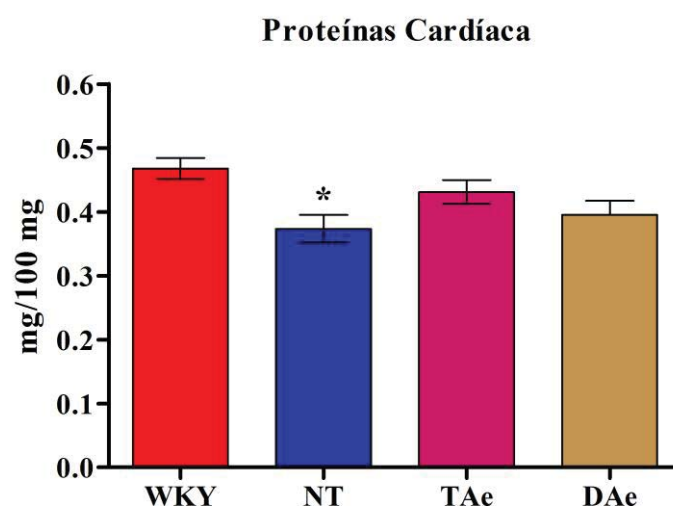


Figura 31 - Proteínas Cardíacas Totais dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**.

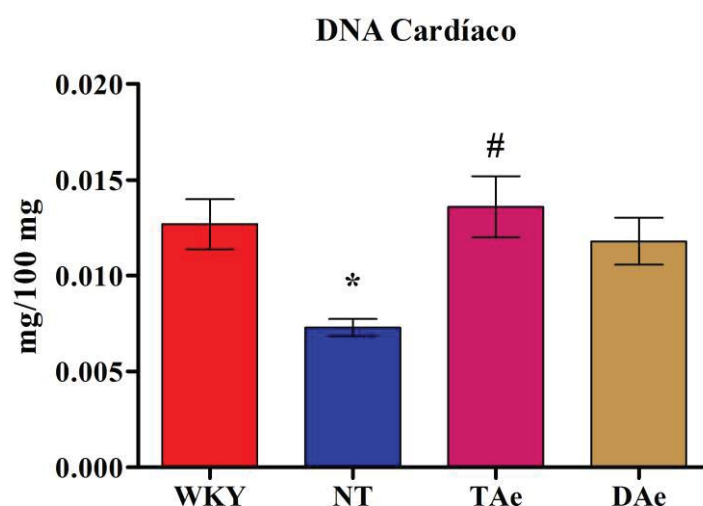


Figura 32 - DNA Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

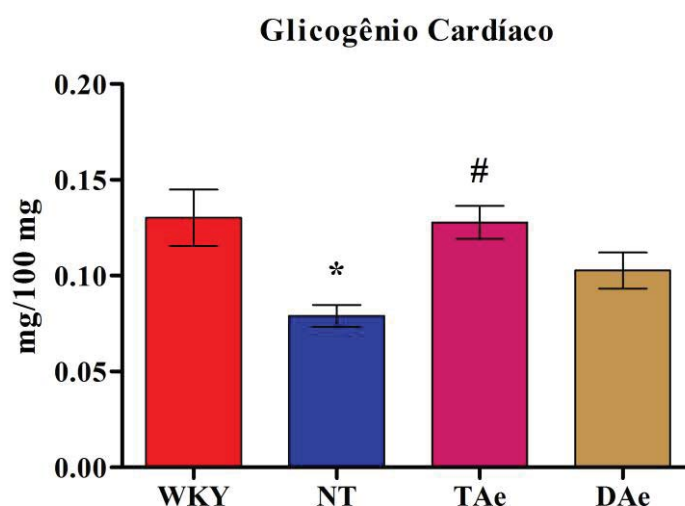


Figura 33 - Glicogênio Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

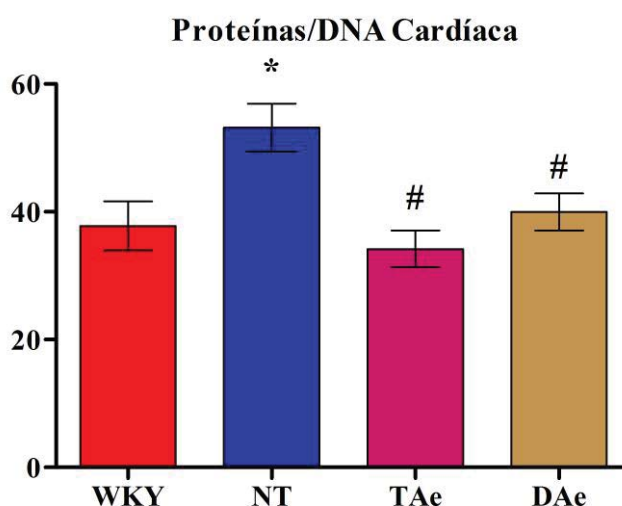


Figura 34 - Razão Proteínas/DNA Cardíaca dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

7.4 Histologia e Histoquímica

A técnica de Hematoxilina-Eosina foi utilizada para avaliar os aspectos gerais do tecido muscular cardíaco (Figura 35) e através desta técnica foi possível observar algumas alterações estruturais no tecido. O coração dos animais não apresentou alterações macroscópicas entre os grupos. A avaliação microscópica primária não evidenciou edema, no tecido muscular cardíaco e, porém pode-se observar focos inflamatórios no grupo NT, sendo de bem menor intensidade para os grupos WKY, TAe e DAe. O quadro histológico geral, para o grupo WKY, apresentou tecido muscular cardíaco intacto quanto à morfologia nuclear e celular e quantidade normal de células inflamatórias residentes.

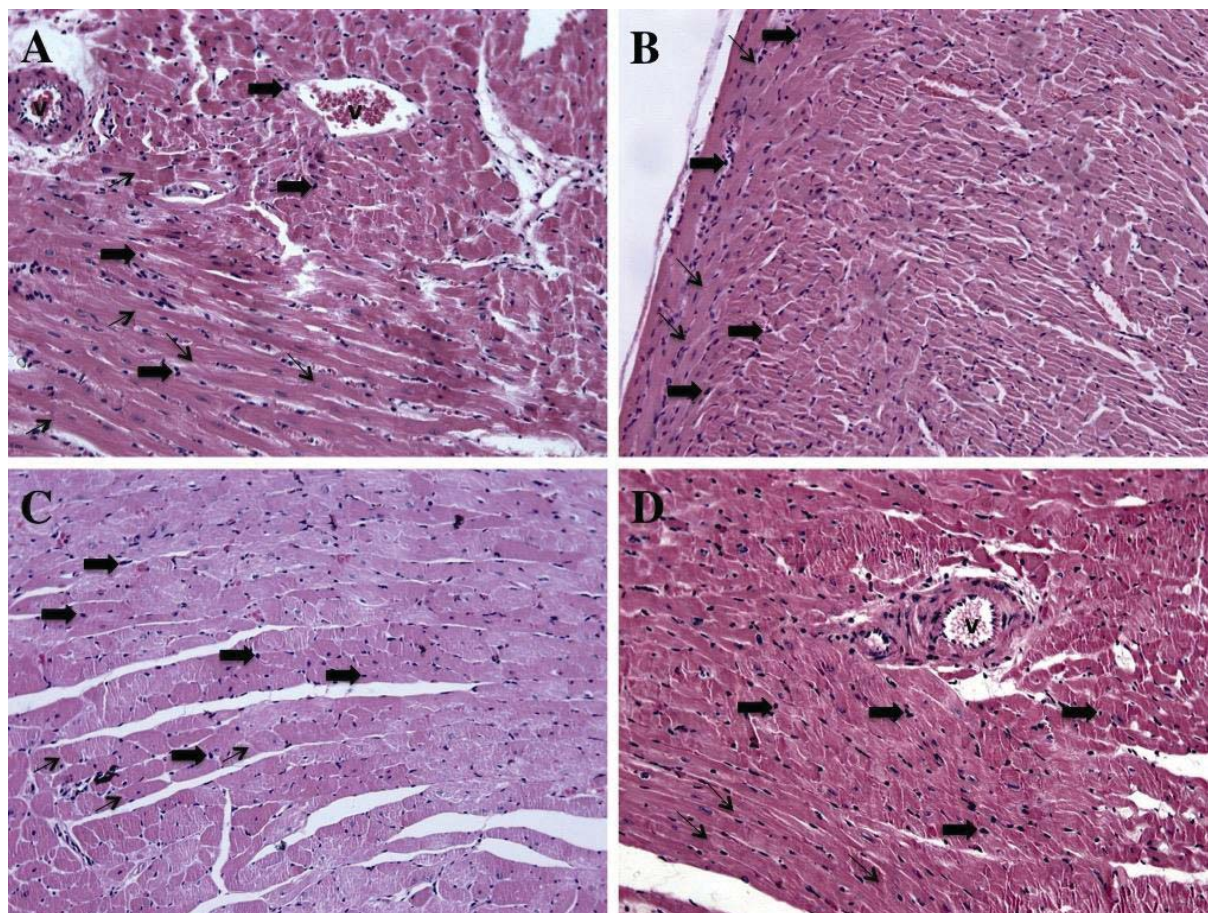


Figura 35 - Fotomicrografias de cortes histológicos do coração. Hematoxilina e Eosina (20x). A) Grupo WKY; B) Grupo NT; C) Grupo TAe e D) Grupo DAe. As setas (→) indicam discos intercalares; As setas (▶) indicam os capilares sanguíneos; v – vaso sanguíneo. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento.

A técnica de Picosirus-Hematolixina na foi utilizada para avaliar a deposição de fibras colágenas, principalmente do tipo I e III, do tecido muscular cardíaco (Figura 36). A avaliação microscópica primária apresentou pouca reação a técnica nos animais do grupo WKY, porém ao observarmos o grupo NT observamos um aumento da reação da coloração no miocárdio dos animais, gerando uma maior deposição de colágeno na matriz extracelular. Ao analisar os grupos TAe e DAe, evidencia-se uma menor deposição extra celular de colágenos entre as fibras cardíacas, podendo o exercício apresentar um papel modificar da matriz extra celular (Tabela 14).

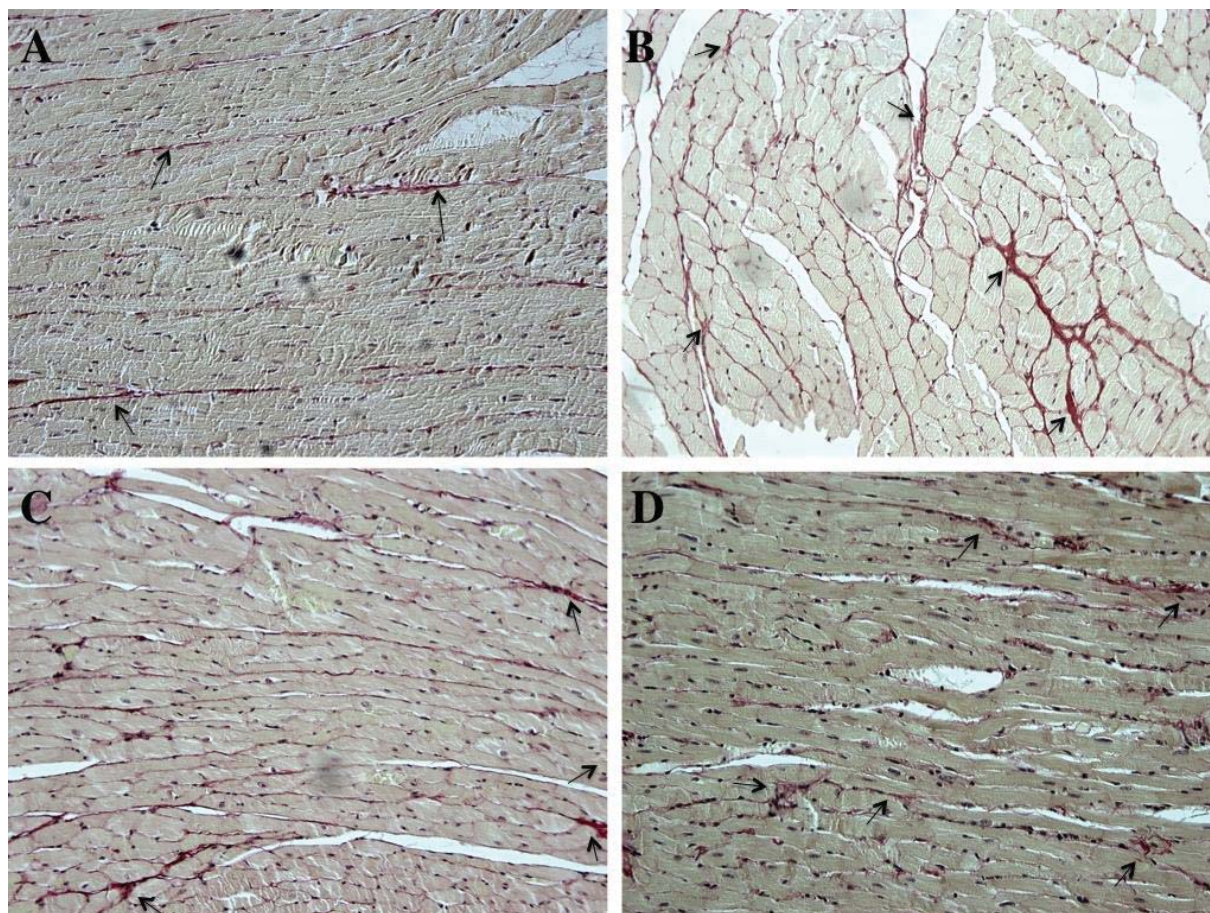


Figura 36 - Fotomicrografias de cortes histológicos do coração com a coloração de Picosirus-Hematoxilina (20x). A) Grupo WKY; B) Grupo NT; C) Grupo TAe e D) Grupo DAe. As setas (→) indicam a deposição de colágeno. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento.

Tabela 14 - Caracterização qualitativa dos resultados obtidos nas técnicas histoquímicas da técnica Picosirus-Hematolixina dos grupos WKY, NT, TAe e DAe

Técnica Histoquímica/Rato	WKY1	WKY2	WKY3	WKY4	NT1	NT2	NT3	NT4	TAe1	TAe2	TAe3	TAe4	DAe1	DAe2	DAe3	DAe4
Picrosírius	+	++	+	+	+++	++++	++++	+++	++	++	++	+	+++	++	++	++

WKY = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TAe** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico aeróbio; **DAe** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico aeróbio e posteriormente o destreinamento. (+) Reação fraca com a técnica de coloração; (++) Reação moderada com a técnica de coloração; (+++) Reação forte com a técnica de coloração; (+++++) Reação intensa com a técnica de coloração.

8 DISCUSSÃO ESTUDO 2

Como um de nossos achados, o treinamento físico de moderada intensidade, de caráter aeróbio, apresentou uma diminuição da hipertrofia cardíaca dos animais SHR em comparação com animais não treinados. Esta evidência pode ser comprovada quanto analisamos a relação massa do coração/massa corporal, massa do coração/comprimento da tibia e é reforçado, quanto verificação a relação proteínas totais cardíacas e DNA cardíaco. Quanto são adicionados oito semanas de destreinamento físico, nossos dados sugerem que os animais SHR destreinados voltam a apresentar hipertrofia cardíaca, segundo algumas análises, massa do coração/comprimento da tibia e razão proteínas totais cardíacas e DNA cardíaco.

Em atletas de elite, a hipertrofia ventricular esquerda induzida por treinamento parece ser influenciada pelo polimorfismo do gene Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (MONTGOMERY et al., 1997). Os mesmos resultados não foram confirmados em modelos animais (EVANGELISTA; KRIEGER, 2006). O número de cópias do gene da ECA por si só não tinha influência sobre a massa cardíaca basal ou da magnitude da natação induzida por hipertrofia cardíaca. Este resultado sugere que pequenas alterações genéticas isoladas, em níveis cardíacos, podem ser compensadas sob estresse fisiológico, tais como o exercício e o treinamento.

Ratos da linhagem SHR demonstram um *input* simpático aumentado para o coração e os vasos sanguíneos, mesmo em condições de repouso contribuindo, assim, para sustentar os níveis elevados de pressão arterial nesta cepa de rato (BING et al., 2002; GRASSI; SERAVALLE; QUARTI-TREVANO, 2010). Exercício aeróbio a longo prazo, reduz o tônus simpático para a periferia e contribui para reduzir a frequência cardíaca e pressão arterial (BERTAGNOLLI et al., 2008; GAVA et al., 1995). Estas alterações, podem levar, futuramente, a uma melhora das propriedades mecânica e molecular dos miócitos do ventrículo esquerdo.

Estudos vem afirmando que o protocolo de treinamento físico aumentou a relação entre a massa do ventrículo esquerdo e a massa corporal em animais normotensos, e que foram revertidas dentro 4 semanas de destreinamento. A hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício é reversível e é caracterizado pela morfologia cardíaca normal (ou seja, sem fibrose ou apoptose) e funcionalidade normal ou cardíaca aumentada (BERNARD et al., 2010; ELLISON et al., 2012). Em animais SHR, diversos estudos afirmam que o treinamento físico sobreposta à hipertensão aumentou índices hipertróficos já citados, que também foram

revertidas pela destreinamento. A hipertrofia cardíaca patológico está associada à morte celular, a disfunção cardíaca, diminuição da contratilidade, aumento da fibrose intersticial, diminuiu vascularização, e re-expressão de genes fetais, como ANF, esquelético α -actina, e β -MHC (BERNARD et al., 2010; MILL et al., 1998; MILL et al., 2011).

Recentemente estudos vem demonstrando que o HVE fisiológica, induzida por treinamento de natação, é regulamentada pela Sistema Renina Angiotensina (SRA) local, independentemente dos componentes sistêmicos, porque a resposta hipertrófica foi mantida mesmo quando PRA foi inibida (BARAÚNA et al. 2008; OLIVEIRA et al. 2009). Além disso, evidências recentes têm indicado que os níveis de Angiotensina II cardíacos está gerando uma indução de fibrose, porém a Angiotensina II cardíacas não é necessária para indução da hipertrofia do ventrículo esquerdo (ADAMS et al., 2004). Modelos de animais transgênicos para RAS demonstrou que um aumento na formação de Ang II no local, o coração, não desenvolveu hipertrofia, porém apresentou um aumento de fibrose e que, se desenvolveu uma hipertrofia apenas quando um excesso de Ang II cardíaca entra na circulação e provoca um aumento na pressão arterial (ADAMS et al., 2004; DIMMELER et al. 2001; STEINER et al. 2005).

O treinamento físico induz um aumento da concentração plasmática do peptídeo natriurético cerebral (BNP), e exercício de corrida voluntária aumenta a expressão do RNAm de BNP associada com hipertrofia cardíaca (ALLEN et al. 2001). Outro fator que está diretamente envolvido é a apoptose na patogênese da remodelação cardíaca após sobrecargas patológicas (DIEZ et al., 1997; LI et al., 1997; HAMET et al., 1995). Condorelli et al., 1999, constataram um significativo aumento da regulação do pró-apoptótica Bax e uma redução na razão de Bcl-2/Bax, assim promovendo a apoptose dos cardiomiócitos, que levando a uma disfunção ventricular. Hamet et al., 1995, e Li et al., 1995, demonstraram uma aumento da apoptose que ocorre no ventrículo esquerdo hipertrofiado de ratos SHR em comparação com a seu controle normotenso.

O aumento da expressão da Bax e caspase-3, e a baixa expressão de Bcl-2 in vivo, demonstrados no estudo de Lee e colaboradores em 2006, sugerem uma maior susceptibilidade à apoptose nos ventrículo esquerdo de SHR não-treinados do que o SHR treinados pelo exercício. Estes achados sugerem que o exercício pode interferir com um sinal via de transdução de apoptose que consiste em Bcl-2, Bax, e caspase-3.

Diversos estudos relatam que a apoptose é atenuado com o treinamento (FRENCH et al., 2008; KANG et al., 2004; KAVAZIS, 2008; LAJOIE et al., 2004; SIU; CALDERONE; BELIVEAU, 2004; SIU et al., 2005). Kolwicz e colaboradores em 2009, demonstram que a taxa de apoptose em cardiomiócitos excede em muito a proliferação de cardiomiócitos na hipertensão, levando a uma perda líquida de cardiomiócitos em SHR. O treinamento físico na hipertensão melhorou o perfil global de cardiomiócitos, através de uma atenuação da apoptose nos cardiomiócitos e um ligeiro aumento na frequência de proliferação de cardiomiócitos.

Vários estudos demonstraram melhorias no perfil da apoptose no miocárdio de roedores com o treinamento físico (FRENCH et al., 2008; JIN et al., 2000; KANG et al., 2004; KWAK; SONG; LAWLER, 2006; SIU; CALDERONE; BELIVEAU, 2004; SIU et al., 2005). No entanto, há um número limitado de estudos sobre treinamento físico e apoptose na hipertensão, particularmente em modelos SHR (LAJOIE et al., 2004, LEE et al., 2006). Em um estudo mostrou um aumento da expressão da proteína pró-apoptótica, Bax, no miocárdio animais SHR de treinados (LAJOIE et al., 2004). Embora este achado sugere que o treinamento físico aumenta a atividade apoptótica, aumentos de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e a proteína de choque térmico-72, foram também observados (LAJOIE et al., 2004). Por outro lado, Lee et al., 2006, demonstraram diminuição das taxas globais de apoptose e uma redução no Bax. Em concordância com Lajoie et al, 2006, o aumento dos níveis de proteína anti-apoptótica, Bcl-2, também foram encontradas nos corações de animais SHR treinados.

Ao compararmos nossos dados com os achados da literatura, percebemos uma discrepância em relação ao desenvolvimento ou não da hipertrofia cardíaca. Partimos do ponto que, os animais SHR já apresentam um quadro instalado de hipertrofia cardíaca patológica, comprovada pelos valores da razão proteínas totais/DNA e as relações massa do coração por massa corporal e comprimento de tíbia, ao se comparar os grupos NT e WKY. Quando recorremos aos dados histológicos, percebemos que, houveram melhoras da qualidade do tecido cardíaco, com uma posterior, diminuição na deposição de fibras colágenas na matriz extracelular.

Aumento da deposição de colágeno I e III são importantes mecanismos de mediação do enrijecimento ventrículo esquerdo concomitante com hipertensão (DIEZ et al., 2002). TGF- β 1, uma citocina produzida localmente em coração, desencadeia a expressão de colágenos (MASAGUE, 1990). TGF- β 1 tem sido identificada como uma molécula-chave na transição da adaptação hipertrófica cardíaca de a mal adaptação da hipertrofia (VILLARREAL; DILLMANN, 1992; BOLUYT et al., 1994). TGF- β 1 desempenha um papel

crítico devido à seus efeitos pró-fibróticos e a sua influência sobre a expressão da proteína de manuseamento cálcio SERCA2a (LIJNEN et al., 2000; MUFTI et al., 2008). SERCA2a é responsável pela recarga do retículo sarcoplasmático durante a fase diastólica do ciclo cardíaco (BERS, 2000). A baixa expressão ou atividade da SERCA2a requer um aumento da regulação do controlador de $\text{Na}^+ - \text{Ca}_2^+$ (NCX) para fazer a extrusão de cálcio a partir do citosol durante a fase diastólica do ciclo cardíaco (SCHILLINGER et al., 2003). Portanto, uma redução na proporção de SERCA/NCX pode ser encontrado em falência cardíaca e é um marcador confiável do remodelamento negativo. O treinamento físico aumenta o RNAm SERCA2a e os níveis de proteica expressão em cardiomiócitos, mas não os níveis de expressão da fosfolamban, o que pode ter ocorrido no casos dos ratos hipertensos deste estudo.

Em nosso estudo, os níveis de GH séricos e de IGF-1 cardíacos estão aumentados devido ao treinamento físico aeróbio. Sabemos que o exercício físico aeróbio também elava a produção de IGF-1 (LEME, et al., 2009). O aumento na produção de IGF-1 está diretamente relacionado à produção e liberação do GH (LEME, et al., 2009; GOMES et al., 2009 a,b). Dessa forma observamos que os animais hipertensos apresentam uma deficiência na liberação ou produção de GH, influenciando na produção de IGF-1 pelo fígado, porém, o treinamento físico consegue normalizar esta deficiência.

A via IGF-1-fosfoinositol 3-quinase (PI3K)-Akt é a principal meio defendido para mediar crescimento cardíaco fisiológico (WEEKS; MCMULLEN, 2011; DORN 2ND, 2007; BERNARDO et al., 2010; MCMULLEN, 2008). O IGF-1 é produzido principalmente pelo fígado, mas também dentro do cardiomiócitos (BERNARDO et al., 2010). O Aumento cardíaco de IGF-1 e a ativação da expressão da via da PI3K ($\text{p110}\alpha$), têm sido indicado como fatores que levam ao aumento da hipertrofia de cardiomiócitos gerados pelo exercício de endurance (NERI SERNERI et al., 2001). Quando analisamos camundongos ratinhos com a falta da subunidade p85 da PI3K, os mesmos mostraram atenuação da indução da hipertrofia cardíaca pelo exercício (LUO et al., 2005), e em camundongos com ablação do gene IGF-1R em cardiomiócitos, a resposta hipertrófica de treinamento físico de natação foi suprimida (KIM et al., 2008). Importante reforçar, a PI3K ($\text{p110}\alpha$) é crítica para crescimento fisiológico induzido pelo exercício do coração, mas não para hipertrofia patológica.

Ao analisarmos o comportamento do miocárdio dos animais hipertensos frente ao destreinamento físico, verificamos que os mesmos apresentam uma diminuição do IGF-1 cardíaco em comparação com animais treinados. Como observado anteriormente, a ativação do da via IGF-1, através da via IGF-1-PI3-K-Akt é de fundamental importância para a

manutenção da hipertrofia cardíaca fisiologia. Visto que esta pode estar bloqueada, outras vias como a da apoptose, e da TGF- β , podem estar sendo ativadas.

Destaque para a via da TGF- β pois está é uma das principais responsáveis pelo aumento do remodelamento cardíaco, através da fibrose (LI et al., 1997; ROSENKRANZ et al., 2002; SAKATA et al., 2008). Isto pode ser ligeiramente observado, ao analisarmos os cortes histológicos na marcação do Picrosirius. Ao final do destreinamento, ocorreu um ligeiro aumento no tecido fibroso extracelular dos animais hipertensos, em comparação com os animais treinados.

9 RESULTADOS ESTUDO 3: PAPEL DO TREINAMENTO E DO DESTREINAMENTO RESISTIDO SOBRE AS DIFERENÇAS MORFO-FUNCIONAIS DO TECIDO MUSCULAR CARDÍACO DE RATOS ESPONTANEMANTE HIPERTENSOS.

9.1 Soro

As análises referentes a dados séricos estão expressas na Tabela 14. A insulina circulante apresentou dados relevantes, sendo o exercício físico resistido suficiente para diminuir estatisticamente os níveis da mesma em comparação aos animais não treinados. Porém no caso da insulinemia, os animais destreinados também expressaram concentrações significativamente menores em relação aos animais não treinados (Figura 35). A concentração de Proteínas Totais séricas não apresentou diferença estatística entre os grupos (Figuras 36). Para ambas as análises foram utilizados o Teste de Kruskal-Wallis.

Os dados de GH e IGF-1 séricos, o teste estatístico selecionado foi de ANOVA Multifatorial. Ao atentarmos ao hormônio do crescimento, tanto o treinamento físico resistido quanto, posteriormente, o destreinamento, foram suficientes para aumentar significativamente as concentrações deste hormônio frente a animais não treinados. Porém os valores encontrados nos animais dos referidos grupos ainda permanecem estatisticamente menores em relação ao grupo WKY (Figura 37). O IGF-1, em oposição, parece não ser influenciado pelo treinamento físico resistido, bem como seu destreinamento. Apenas relatamos uma menor concentração deste hormônio em animais hipertensos não treinado frente a seus controles (Figura 38).

Tabela 15– Concentrações de Insulina, Proteínas Totais, GH, IGF-1 no soro dos animais de ambos os grupos.

	WKY	NT	TR	DR
Insulina (ng/mL)	4,33 ± 0,47	10,00 ± 0,73*	4,58 ± 0,44#	5,27 ± 0,24#
Proteínas Totais (g/dL)	7,90 ± 0,36	7,91 ± 0,27	7,58 ± 0,35	7,93 ± 0,05
GH (ng/mL)	1,66 ± 0,11	0,32 ± 0,05*	0,87 ± 0,09*#	1,07 ± 0,11*#
IGF-1 (pg/mL)	209966,67 ± 9376,25	163100,00 ± 8541,52*	181200,00 ± 5552,99	176966,67 ± 7149,41

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados. **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. **GH** = Hormônio do Crescimento; **IGF-1** = Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1. *p<0,05 em relação aos grupos **WKY**. #p<0,05 em relação aos grupos **NT**.

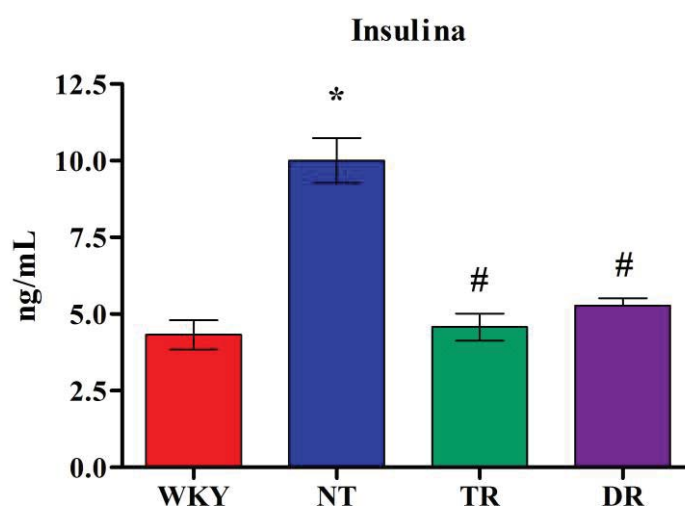


Figura 37 - Insulinemia dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação aos grupos **NT**.

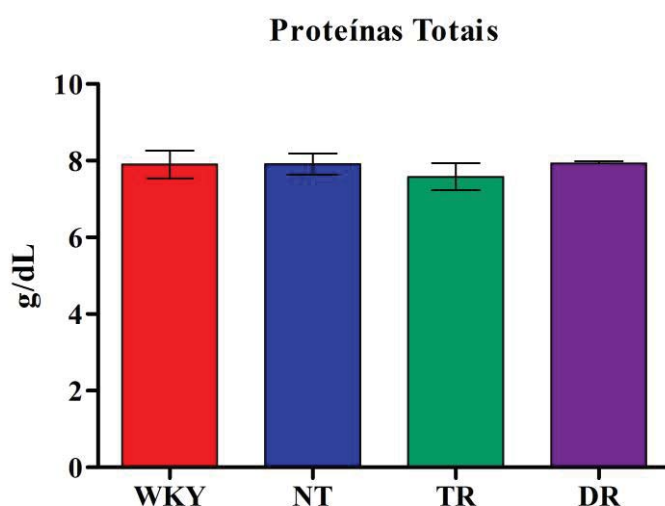


Figura 38 - Proteínas Totais séricas dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento.

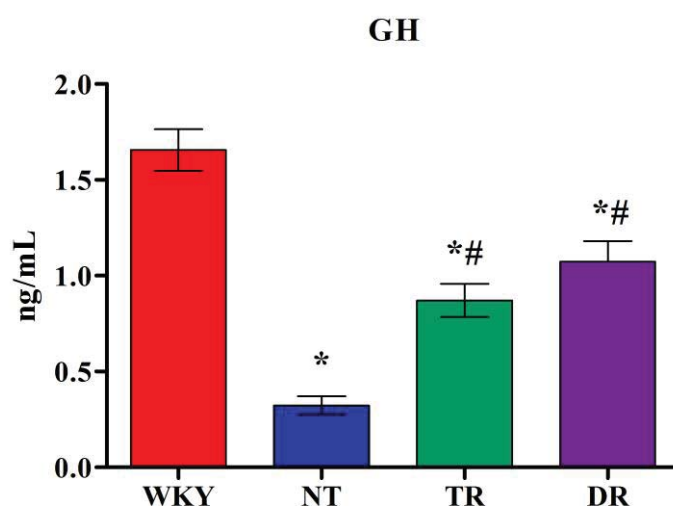


Figura 39 - GH sérico dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

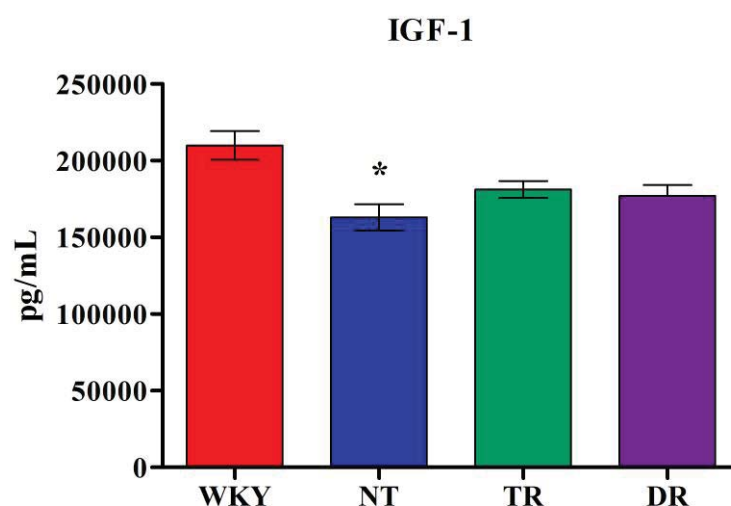


Figura 40 - IGF-1 sérico dos animais de ambos os grupos após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**.

9.2 Indicadores de Hipertrofia Cardíaca

Semelhante ao ocorrido frente ao treinamento e destreinamento aeróbios, ambos os índices de hipertrofia cardíaca, expressaram comportamentos equivalentes. Ao realizar as oito semanas de treinamento físico resistido, e também posteriormente as oito semanas de destreinamento físico, estes animais apresentaram uma diminuição destes índices, sendo estatisticamente diferentes (Teste de ANOVA Multifatorial) de seus animais controles (Tabela 15 e Figuras 39 e 40).

Tabela 16– Marcadores de Hipertrofia Cardíaca Massa do Coração, Massa Corporal, Comprimento da Tíbia, Razão Massa Cardíaca/Massa Corporal e Razão Massa Cardíaca/Comprimento Tíbia dos animais após o período experimental.

	WKY	NT	TR	DR
Massa Coração (mg)	1500,7 ± 39,8	1289,5 ± 27,5	1074,9 ± 44,2	1264,0 ± 34,8
Massa Corporal (g)	593,5 ± 23,1	337,5 ± 6,5	295,5 ± 5,4	346,3 ± 10,1
Comprimento Tíbia (mm)	49,9 ± 1,0	32,2 ± 0,4	29,8 ± 0,2	33,5 ± 0,3
Massa Coração/Massa Corporal (mg/g)	3,29 ± 0,06	4,58 ± 0,09*	3,63 ± 0,11#	3,66 ± 0,06#
Massa Coração/Comprimento Tíbia (mg/mm)	38,8 ± 0,6	48,0 ± 1,1*	36,0 ± 1,4#	37,7 ± 0,8#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. *p<0,05 para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. #p<0,05 para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

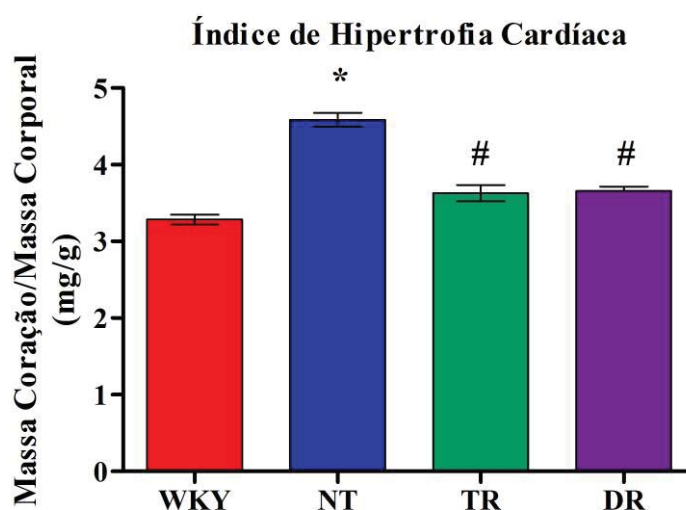


Figura 41 - Razão entre a Massa do Coração e Massa Corporal dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

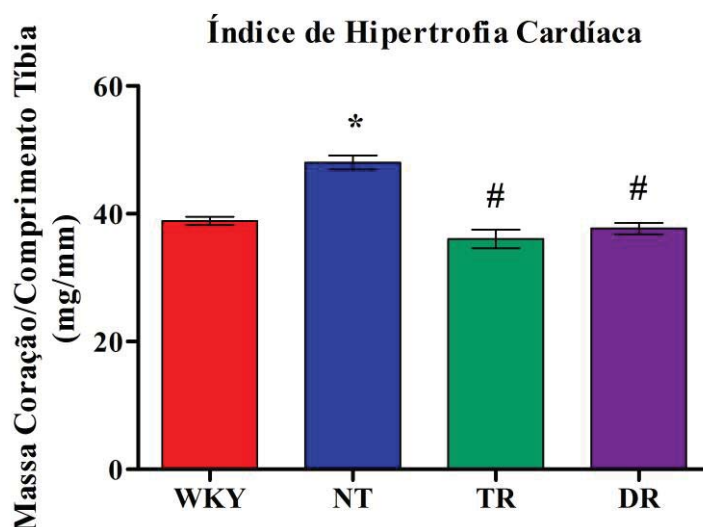


Figura 42 - Razão entre a Massa do Coração e Comprimento da Tíbia dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação aos grupos **NT**.

9.3 Ventrículo Esquerdo

Após sua retirada, limpeza e secção, o ventrículo esquerdo foi utilizado para as análises de IGF-1, Proteínas Totais, DNA, Glicogênio e posteriormente, Razão Proteínas/DNA, relatados na Tabela 16.

As concentrações cardíacas de IGF-1 apresentaram aumentos significativos após o período de treinamento físico em comparação a animais hipertensos não treinados. Já os animais destreinados apenas mantiveram níveis de IGF-1 cardíaco menores estatisticamente que o grupo controle WKY (Figura 41). Em relação a Proteínas Cardíaca, esta não foi influenciada pelo treinamento e destreinamento resistido, apenas pelo estado fisiológico, na qual animais hipertensos apresentam concentrações proteicas estatisticamente menores em equiparação a animais controles WKY (Figura 42). O DNA do Ventrículo Esquerdo apresentou alterações apenas em animais treinados, sendo um aumento significativo em comparação a animais não treinados (Figura 43). Comportamento semelhante ocorre com o Glicogênio presente no musculo cardíaco, na qual apenas o treinamento resistido foi

estatisticamente maior que animais que não realizaram o treinamento físico (Figura 44). Para as devidas análises teciduais, o Teste utilizado foi o Teste de Kruskal-Wallis.

Para a análise da Razão Proteína/DNA do Ventrículo Esquerdo, ambos os grupos experimentais TR e DR expressaram índices estatisticamente menores frente ao grupo NT, sendo o Teste de ANOVA Multifatorial utilizado neste caso, apresentado na Figura 45.

Tabela 17– Concentrações de IGF-1, Proteínas, DNA, Glicogênio e Razão Proteína/DNA no Ventrículo Esquerdo dos animais após o período experimental.

	WKY	NT	TR	DR
IGF-1 (pg/mg.proteína)	8626,4 ± 408,8	5930,3 ± 201,9*	7361,0 ± 289,7#	6201,4 ± 254,3*
Proteínas (mg/100 mg tecido)	0,47 ± 0,02	0,37 ± 0,02*	0,41 ± 0,03	0,38 ± 0,01
DNA (mg/100 mg tecido)	0,013 ± 0,001	0,007 ± 0,000*	0,013 ± 0,002#	0,012 ± 0,001
Glicogênio (mg/100 mg tecido)	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,00*	0,15 ± 0,00#	0,10 ± 0,01
Proteínas/DNA	37,7 ± 3,8	53,1 ± 3,7*	36,6 ± 3,8#	38,7 ± 2,7#

Resultados expressos em média ± erro padrão da média, n = 10 animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. **IGF-1** = Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1; **DNA** = Ácido desoxirribonucleico. *p<0,05 em relação ao grupo **WKY**. #p<0,05 em relação ao grupo **NT**.

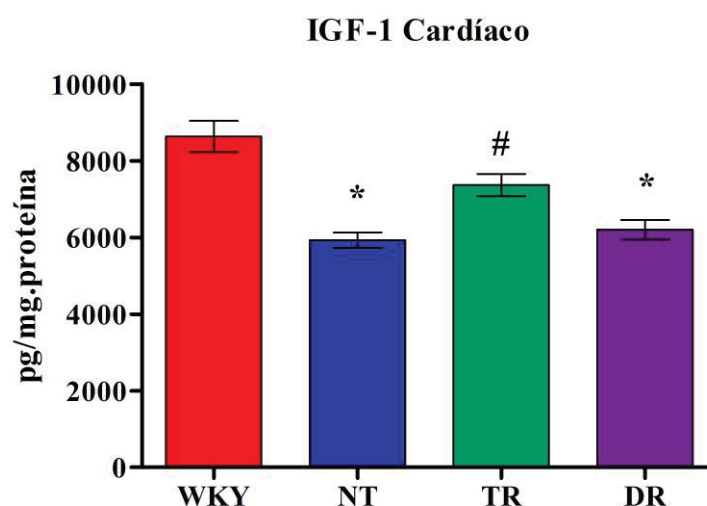


Figura 43 - IGF-1 Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. **IGF-1** = Fator de Crescimento semelhante a Insulina 1. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **NT**.

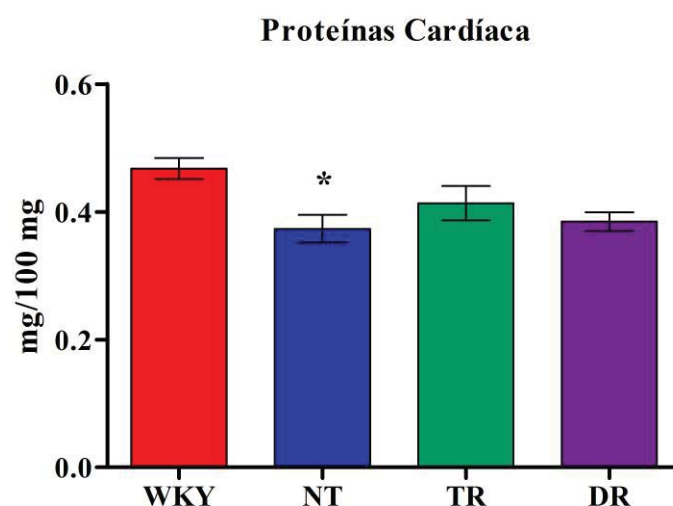


Figura 44 - Proteínas Cardíacas Totais dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **WKY**.

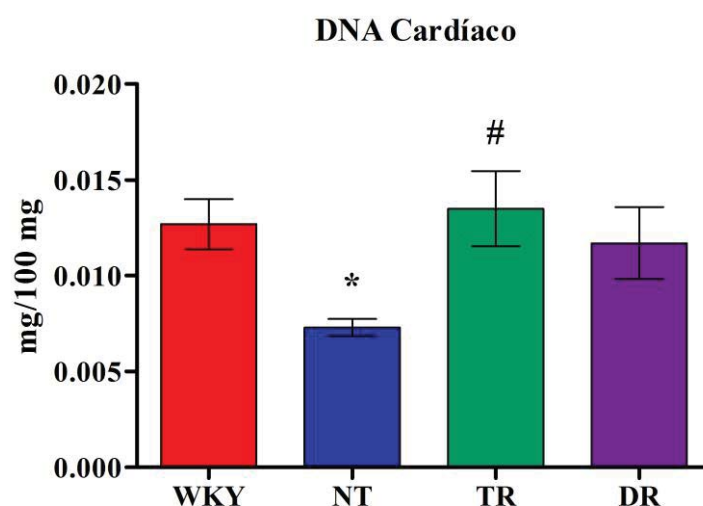


Figura 45 - DNA Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **NT**.

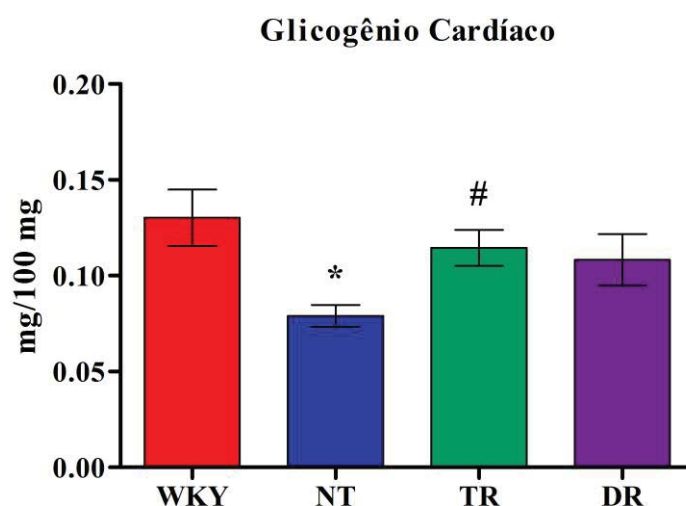


Figura 46 - Glicogênio Cardíaco dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de Kruskal-Wallis em relação ao grupo **NT**.

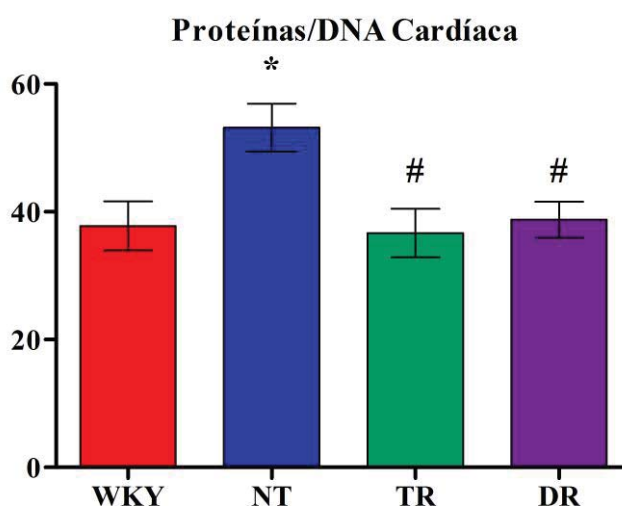


Figura 47 - Razão Proteínas/DNA Cardíaca dos animais após o período experimental. Resultados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, $n = 10$ animais por grupos. **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. * $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação ao grupo **WKY**. # $p < 0,05$ para o Teste de ANOVA Multifatorial em relação ao grupo **NT**.

9.4 Histologia e Histoquímica

Quando observamos as fotomicrografias pela técnica de Hematoxilina-Eosina, observa-se nenhuma alteração estrutural no tecido dos animais. O coração dos animais não apresentou alterações macroscópicas entre os grupos. Mais uma vez, a avaliação microscópica primária não evidenciou edema, no tecido muscular cardíaco, porém pode-se observar focos inflamatórios no grupo **NT**, sendo de bem menor intensidade para os grupos **WKY**, **TR**. Quanto aos animais do grupo **DR**, podemos evidenciar pequenos focos inflamatórios no tecido cardíaco. O quadro histológico geral, para o grupo **WKY**, apresentou tecido muscular cardíaco intacto quanto à morfologia nuclear e celular e quantidade normal de células inflamatórias residentes (Figura 48).

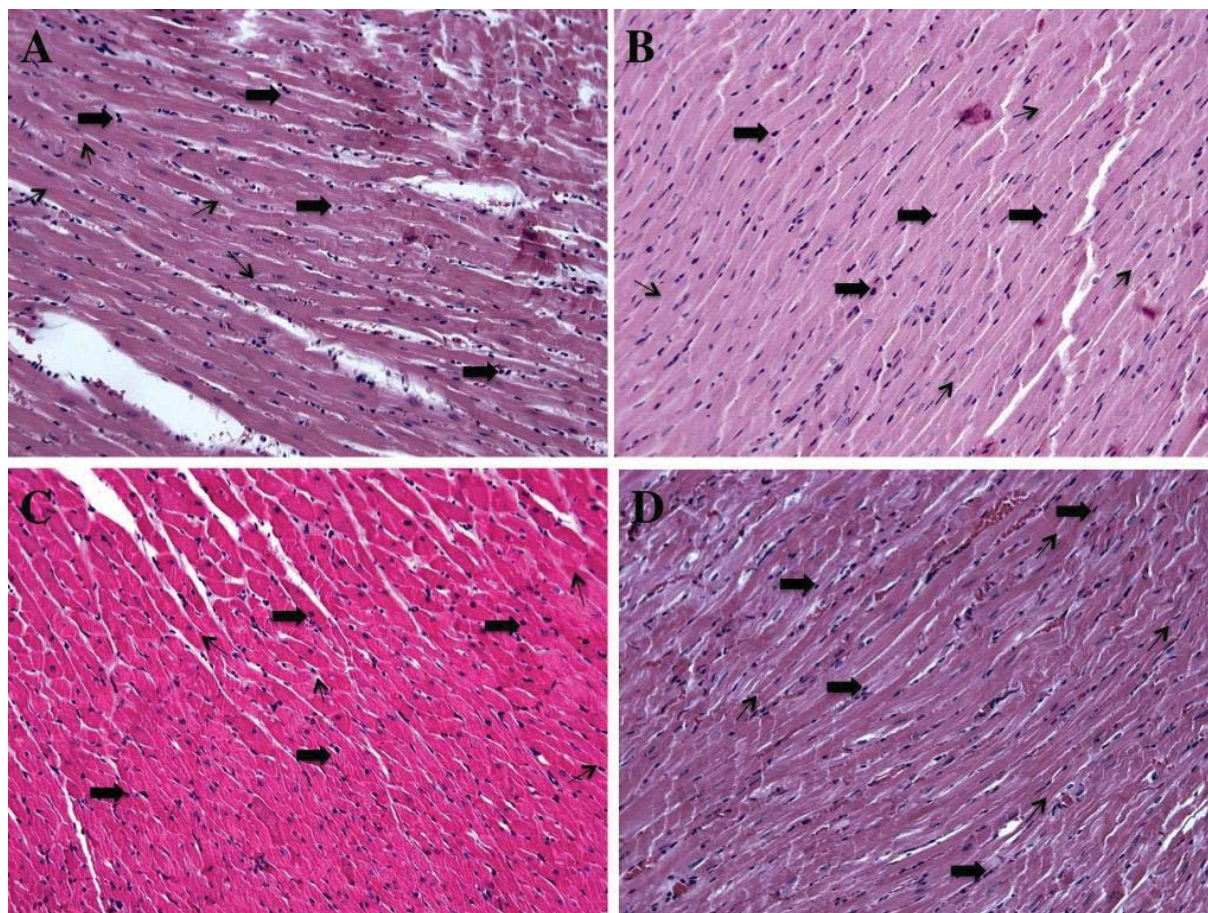


Figura 48 - Fotomicrografias de cortes histológicos do coração. Hematoxilina e Eosina (20x). A) Grupo **WKY**; B) Grupo **NT**; C) Grupo **TR** e D) Grupo **DR**. As setas (→) indicam discos intercalares; As setas (▶) indicam os capilares sanguíneos. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento.

Ao avaliarmos a deposição de fibras colágenas do tecido muscular cardíaco, pela técnica de Picosirus-Hematoxilina, novamente os animais do grupo WKY, apresentaram pouca reação a técnica, porém aos animais do grupo NT, desenvolveram um aumento da reação da coloração no miocárdio dos animais, gerando uma maior deposição de colágeno na matriz extracelular. Ao analisar o grupo TR, evidencia-se uma menor deposição extra celular de colágenos entre as fibras cardíacas, podendo o treinamento resistido também contribuir para uma modificação da matriz extra celular. Opostamente ao ocorrido no destreinamento aeróbio, os animais do grupo TR apresentaram uma maior reação a coloração, sendo está representando uma deposição maior de colágeno extracelular. (Tabela 18).

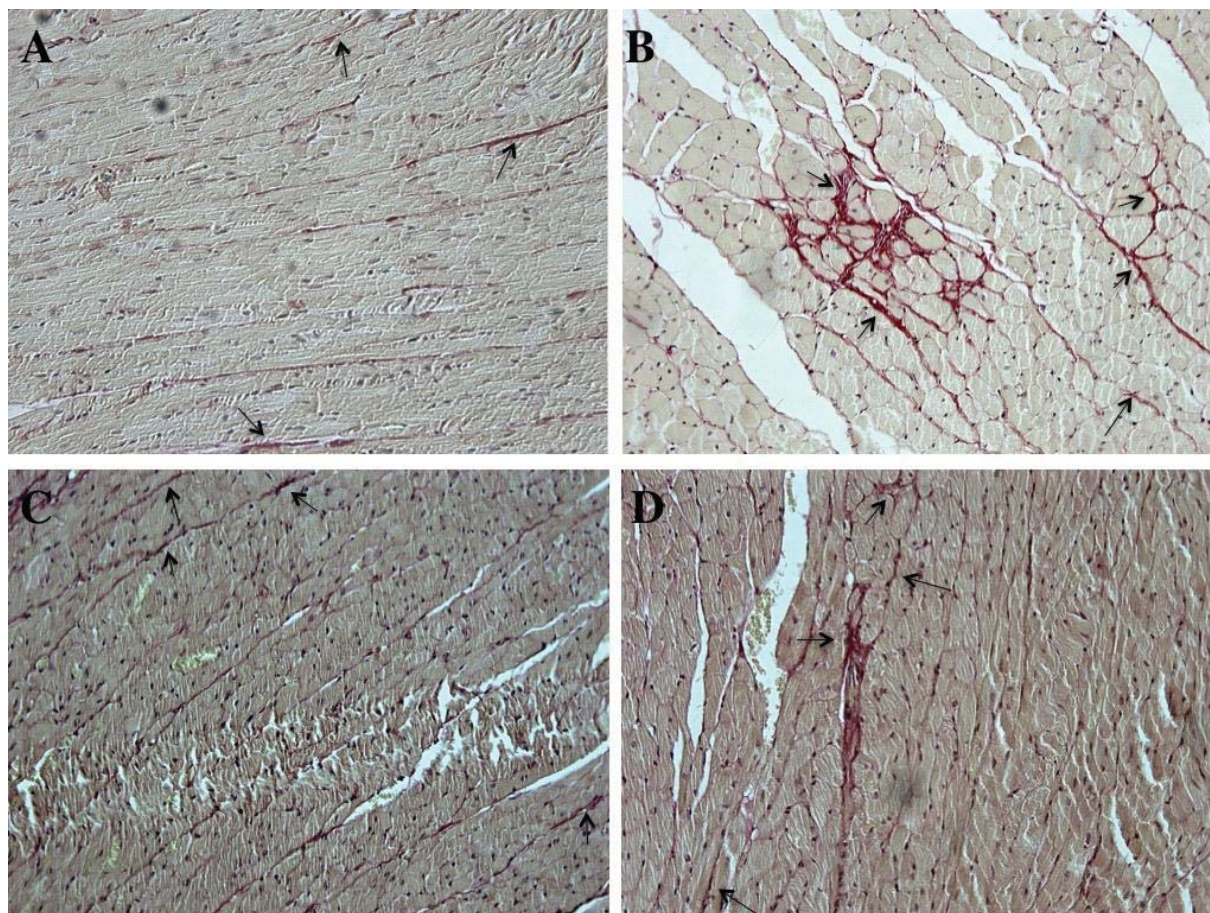


Figura 49 - Fotomicrografias de cortes histológicos do coração com a coloração de Picosirus-Hematoxilina (20x). A) Grupo WKY; B) Grupo NT; C) Grupo TR e D) Grupo DR. As setas (→) indicam a deposição de colágeno. **WKY** = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento.

Tabela 18 - Caracterização qualitativa dos resultados obtidos nas técnicas histoquímicas da técnica Picosirus-Hematolixina dos grupos WKY, NT, TR e DR.

Técnica Histoquímica/ Rato	WKY1	WKY2	WKY3	WKY4	NT1	NT2	NT3	NT4	TR 1	TR 2	TR 3	TR 4	DR 1	DR 2	DR 3	DR 4
Picrossírius	+	++	+	+	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++	++

WKY = ratos normotensos da linhagem Kyoto não treinados; **NT** = ratos hipertensos não treinados; **TR** = ratos hipertensos que realizaram apenas o treinamento físico resistido; **DR** = ratos hipertensos que realizaram inicialmente o treinamento físico resistido e posteriormente o destreinamento. (+) Reação fraca com a técnica de coloração; (++) Reação moderada com a técnica de coloração; (+++) Reação forte com a técnica de coloração; (++++) Reação intensa com a técnica de coloração.

10 DISCUSSÃO ESTUDO 3

Como principais achados obtidos no presente estudos, podemos verificar que o treinamento físico de caráter resistido foi suficiente para reverter a hipertrofia cardíaca patológica gerada pela hipertensão arterial, tanto em área, ao analisar os índices de hipertrofia e a razão proteína totais/DNA cardíaco, quanto reverter parcialmente a deposição de tecido colágeno na matriz extracelular. Ao introduzirmos o destreinamento nestes animais, o mesmo manteve suas características hipertróficas já geradas no treinamento resistido, porém, o acúmulo de tecido fibroso aumentou após as oito semanas de destreinamento.

Ao reportamos a literatura, este é o primeiro estudo que utiliza um modelo de treinamento físico resistido em animais SHR e/ou com hipertensão arterial. A literatura no que tange exercício resistido em modelos animais, traz algumas variações de ergômetros utilizados. O ergômetro de mais reprodutibilidade na literatura é o proposto por Tamaki, Uchiyama e Nakano em 1992, na qual os animais foram submetidos a cargas progressivas, através de anilhas acoplados ao tórax, e com auxílio de um dispositivo de estimulação elétrica, os animais foram estimulados a realizarem o salto com sua determinada carga. Devido ao estímulo ser por eletroestimulação, e possivelmente, provocar dor e estresse ao animal, a secreção de marcadores inflamatório e de estresse (ACTH e Cortisol), podem influenciar no remodelamento cardíaco proposto.

A natação, como bem já discutido, é um dos ergômetros de maior utilização em pesquisa com animais pela sua alta reprodutibilidade e pelo instinto natural dos animais. Adaptações a este padrão ocorrem, para ao final, Rogatto et al. em 2004, desenvolverem saltos em tanques de água, como uma forma de exercício resistido. Até a presente data, preconizava-se a carga de 50% da massa corporal destes animais como intensidade relativa para treinamento. Tamaki, Uchiyama e Nakano em 1992, realizavam o teste de 1-RM para determinação da carga máxima, e após isso, a manipulação da intensidade, a partir dos objetivos propostos. Devido à falta de padronização e caracterização, antes do início deste processo experimental, desenvolveu-se a padronização do teste de 5-RM, em saltos na água, para ratos da linhagem Wistar. Optamos pela utilização de 5 repetições máximas, devido a melhor objetivação das tentativas de saltos dos animais, e assim, posteriormente, adaptar a carga encontrada para a de 1-RM. Como resultados deste estudo, verificou-se um aumento das concentrações de Creatina Quinase (CK-NAC), 24 e 48 após o testes, sendo este, um marcados de lesão do tecido muscular, efetivando a eficácia do testes. Quanto a carga,

animais Wistar de 90 dias apresentam uma carga relativa a 5-RM de, em média, 110% da massa corporal (DALIA et al., 2012).

A relação entre o treinamento físico resistido em modelos animais e suas consequências para o tecido cardíaco ainda são muito pouco estudadas. Até o presente momento, apenas cinco estudos, todos eles de grupos nacionais, realizaram esta relação. Quando associamos a hipertensão arterial, e posteriormente, o destreinamento, não há relatos na literatura sobre estas correlações.

Pinter e colaboradores em 2008 publicaram resultados obtidos, na qual, demonstraram que o treinamento a 75% de 1RM foi capaz de reduzir a redução da PA de repouso. Além disso, os valores da pressão arterial sistólica (PAS) permaneceram inalterados. A diminuição em pressão arterial de repouso pode causar uma redução no fluxo simpático (JENNINGS et al., 1986), na responsividade adrenérgica (WIEGMAN et al., 1981) e na remodelação vascular, bem como na angiogênese (HUONKER et al., 1996).

Devido à sobrecarga de pressão durante o exercício, profissionais de modalidades, tais como o treinamento de peso desenvolvem uma hipertrofia cardíaca diferente daqueles praticantes de esportes com um componente dinâmico elevado (por exemplo, em corridas de longa duração). Os efeitos do treinamento resistido (TR) sobre a morfologia do miocárdio e suas consequências para a função ventricular têm sido estudados em atletas (COLAN et al., 1985; PEARSON et al., 1986; NIXON et al., 1991; CASO et al., 2000). TR aumenta a espessura da parede ventricular esquerda em relação ao seu raio, que é semelhante às mudanças geométricas que ocorrem com a sobrecarga pressórica hipertrófica. O aumento da espessura da parede, induzida por sobrecarga pressórica, é devido principalmente a um aumento na área de secção transversal do miócitos (GROSSMAN; JONES; MCLAURIN, 1975).

Barauna e colaboradores em seu estudo publicado em 2007, observou que a hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) foi semelhante quando avaliada por ecocardiografia ou peso absoluto do órgão e largura de cardiomiócitos. Além disso, este estudo mostrou um aumento na parede e massa septo interventricular, mas nenhuma redução no diâmetro interno do VE no volume diastólico final. As alterações no diâmetro interno do VE, na maioria dos casos, não são significativamente diferentes do normal (PLUIM et al., 2000; LONGHURST et al. 1908; HILDICK-SMITH; SHAPIRO, 2001; FAGARD, 1996; WOLFE; CUNNINGHAM; BOUGHNER, 1986; GEORGE et al., 1995). Embora o treinamento pode ter algum efeito no diâmetro interno do VE, este parâmetro não é reduzido devido à sobrecarga pressórica, como em casos de hipertensão ou outras formas de cardiomiopatia

induzida por aumentos pressóricos (PLUIM et al., 2000). Observamos que esses dados contradizem nossos achados, na qual houvera uma diminuição comprado com animais sedentários. Provavelmente, a possível explicação é que os animais SHR não treinados já venham de uma condição hipertrófica patológica, como já relatado anteriormente.

Em outro estudo de Barauna et al., 2005, os autores afirmam que 4 semanas de TR, em modelo animal leva ao desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, acompanhada por significativa redução em PA de repouso, que são semelhantes as adaptações do sistema cardiovascular observados em seres humanos submetidos a exercícios de agachamento. A Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) Excêntrica é muito bem descrita como uma resposta ao treinamento aeróbico em ambos, seres humanos e animais (SHAPIRO, 1984; WISLØFF, 2001), enquanto a HVE Concêntrica está associado com TR (PLUIM, 2000). No estudo proposto pelo autor, seus resultados do demonstraram que a extensão de HVE encontrado no grupo TR (12%) foi semelhante ao relatado em alguns estudos em humanos envolvendo levantadores de peso, treinados por não mais do que 3 meses (BROWN; THOMPSON, 1987; VAN DEN BROEKE; FAGARD, 1988), mas menores do que o observado em outros estudos que investigaram atletas envolvidos neste tipo de exercício por mais de 1 ano (PLUIM, 2000; FAGARD, 1996).

Dentre as possíveis explicações para a hipertrofia gerada no tecido cardíaco está no papel do receptor AT1, já descrito no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca patológica ou em muitos estados experimentais. Já foi demonstrado que a expressão de RNAm de AT1 está aumentada em resposta à constrição aórtica ou infarto agudo do miocárdio (CHEN; SIM, 2004). Além disso, o tratamento a longo prazo de ratos espontaneamente hipertensos propensão-AVC com bloqueador AT1 candesartan, reduziu significativamente a massa ventricular esquerda (XIE et al., 2005).

Novamente, Barauna e colaboradores, 2008, apresentam resultados demonstrando que embora o TR não conseguiu modificar significativamente as concentrações de ANG II, proteína e a expressão do RNAm do receptor AT1 estão aumentada. Além disso, quando o receptor AT1 foi bloqueado, mas não com a inibição do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) Sistêmico, a hipertrofia cardíaca foi impedida, o que sugere um papel fundamental local do SRA nesta adaptação. A hipertrofia cardíaca observado no devido estudo é explicado pelo autores através da ativação do receptor AT1, causado pelo repetido estiramento mecânico crônico, devido ao treinamento de resistência.

Outro ponto a ser destacado para o desenvolvimento da hipertrofia dos cardiomiócitos, é o equilíbrio positivo entre a síntese e a degradação de proteínas do

sarcômeros. Vários estudos tem sido conduzidos utilizando o treinamento físico aeróbico para mostrar a importância da via do receptor de tirosina quinase, o qual leva a ativação da via PI3K-Akt-mTOR no desenvolvimento da HC fisiológica (DEBOSCH et al., 2006; KEMI et al., 2008; MCMULLEN et al., 2003). Para isso, Melo e colaboradores em 2011, utilizando o uma sessão de exercício resistido de força com sobrecarga de 80% de 1-RM, quatro séries de 12 repetições, demonstraram que esta foi capaz de induzir a ativação da via de sinalização intracelular AKT-mTOR no VE de ratos dependente da ativação do receptor AT1. Além do receptor AT1 outros receptores como o de IGF-1 também está envolvido com o aumento da síntese de proteína e hipertrofia dos cardiomiócitos. Estudos verificaram que níveis de IGF-1 estavam aumentados em atletas profissionais (ADAMS, 1998; BIOLO et al., 1995; HAMEED et al., 2003; NERI SERNERI et al., 2001; WALSH, 2006) e ratos treinados (FARRELL et al., 1999; 2000; SCHEINOWITZ et al., 2003). Esse aumento na produção de IGF-1 cardíaco com o treinamento aeróbico está associado com o desenvolvimento da HC fisiológica. Animais nocaute para o receptor de IGF-1, quando submetidos ao treinamento de natação, confirmaram a participação do receptor de IGF-1R na HC fisiológica (KEMI et al., 2008). Essa ativação do receptor de IGF-1 também, está associada com a via da PI3K-AKT-mTOR, como verificado nos trabalhos que utilizaram animais nocautes para a subunidade p110 alfa da PI3K, ou então animais com inativação gênica para AKT, que não apresentavam HC quando submetidos ao treinamento aeróbico (DEBOSCH et al., 2006).

Ao comparamos nossos dados, após o treinamento resistido, os animais treinados apresentaram maior concentração de IGF-1 cardíaco, em comparação com animais não-treinados, o que corrobora com dados da literatura, demonstrados anteriormente. Este fato pode sustentar a hipótese de que pode estar havendo o desenvolvimento do processo de hipertrofia cardíaca fisiologia nestes animais, mudando-se a característica de patológica para fisiológica. Neste momento, vale ressaltar que vários estudos em humanos e em modelos experimentais, mostraram que houve um aumento da expressão no miocárdio do factor de crescimento transformante β (TGF- β) durante a hipertrofia cardíaca (SCHULTZ et al., 2002, TAKAHASHI et al., 1994, TOMITA et al., 1998). TGF- β foi descoberto por estimular a expressão de fibronectinas e colágeno e sua incorporação na matriz extracelular (MEC) em fibroblastos cardíacos (EGHBALI et al., 1991, IGNOTZ; MASSAGUE, 1986, SIGEL et al., 1996). Em um estudo recente, a inibição de TGF- β , utilizando anticorpos neutralizantes, preveniu a progressão da disfunção diastólica e fibrose do miocárdio em modelo de pressão cardíaca por sobrecarga (KUWAHARA et al., 2002). Porém, parece ter uma relação estreita entre a via de sinalização do IGF-1 e a ativação da TGF- β . No estudo de Imanishi et al., 2004,

demonstrou que o nível de TGF- β induz a fosforilação da p38 MAPK, na qual, foi diminuída por meio de tratamento com GH, sendo um mecanismo molecular proposto da produção e fibrinólise da MEC, mediada pelo *crosstalk* TGF- β , GH, e IGF-1. GH pode interferir com a sinalização do TGF- β via fosforilação da p38MAPK, enquanto que o IGF-1 e TGF- β co-estimulam e conduzem a fibrose e caracteriza o excesso de produção da MEC. Assim, GH pode produzir um efeito duplo sobre o processo de remodelação cardíaca. Por um lado, ele pode suprimir alterações fibróticas, e em outro, promover a via GH-IGF-1 torna-se predominante no microambiente.

O comportamento do miocárdio dos animais hipertensos após o destruímento físico demonstra uma reversão de alguns parâmetros benéficos gerados pelo treinamento físico. Dentre esses fatores estão a diminuição das concentrações de IGF-1 cardíaco e ao aumento da deposição de tecido fibroso. Alguns estudos revelam que após um período de destreinamento, concomitante a um período de treinamento resistido, houveram alterações em composição corporal, força muscular, mas também nas concentrações séricas hormonais de atletas e indivíduos ativos, dentre eles insulina, GH e IGF-1 (FATOUROS et al., 2005; LAFORGIA et al., 1999; LINOSSIER et al., 1997). Como visto anteriormente, esta estrita relação entre vias fibróticas (TGF- β) e GH-IGF-1, pode ser o caminho para explicar essas possíveis alterações e perdas. Para isso, novos estudos deverão ser realizados, com enfoque em vias de interação molecular entre as mesmas.

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.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, G. Role of insulin-like growth factor-I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 26, p. 31-60, 1998.
- ADAMS, V. et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise induced ischemia. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, p. 684–90, 2004.
- ALLEN, D.L. et al. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. **J Appl Physiol**, v. 91, p. 1900–1908, 2001.
- ALMEIDA, J.A. et al. Assessment of maximal lactate steady state during treadmill exercise in SHR. **BMC Research Notes**, v. 5, p.661, 2012.
- ANDERSON, J.L. et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. **Am. J. Cardiol**, v. 99, p. 169-174, 2007.
- ARAUJO, G.G. et al. Protocols for hyperlactacidemia induction in lactate minimum test adapted to swimming rats. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 148, n. 4, p. 888-892, 2007.
- ARONSON, D. Cross-linking of glycated collagen in pathogenesis of arterial and myocardial system aging and diabetes. **J. Hypertens.**, v. 21, p. 3-12, 2003.
- ARROL, B., BEAGLEHOLE, R. Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 5, p. 439-47, 1992.
- AZEVEDO, L.F. et al. Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 11, p. 1595–603, 2003.
- BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **Am. J. Physiol**, v. 276, p. C120-C127, 1999.
- BAKER, K.M.; SINGEER, H.A.; ACETO, J.F. Angiotensin II receptor stimulation of cytosolic free calcium and inositol phosphates in chick myocytes. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 51, p. 558–78, 1989.
- BALLIGAND, J.L.; FERON, O.; DESSY, C. eNOS activation by physical forces: from shortterm regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. **Physiol. Rev.**, v. 89, p. 481-534, 2009.
- BARAUNA, V.G. et al. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, v. 295, p. R381-R387, 2008.
- BARAÚNA, V.G. et al. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance training model. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 32, p. 249–254, 2005.

BARAÚNA, V.G. et al. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. **Clin Med Res**, v. 5, p. 114–120, 2007.

BARNES, P.J.; KARIN, M. Nuclear factor kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 1066–71, 1997.

BELL, D. et al. Temporal characteristics of cardiomyocyte hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovasc. Pathol.**, v. 13, p. 71-78, 2004.

BENITO, B. et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. **Circulation**, v. 123, p. 13-22, 2011.

BERNARDIS, L.L. Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's nutritive ratio in rats with hypothalamic obesity. **Experientia**, v. 26, p. 789–90, 1970.

BERNARDO, B.C. et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacol Ther**, v. 128, p. 191e227, 2010.

BERS, D.M. Calcium flux involved in control of cardiac myocyte contraction. **Circ Res**, v. 87, p. 275–281, 2000.

BERTAGNOLLI, M. et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Am J Hypertens**, v. 21, p. 1188–93, 2008.

BING, O.H. et al. Studies of prevention, treatment and mechanisms of heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat. **Heart Fail Rev**, v. 7, p. 71–88, 2002.

BIOLO, G. et al. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 268, p. E514-E520, 1995.

BLACK, M.A. et al. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 297, p. H1109-16, 2009.

BOISSIERE, J. et al. Exercise and vasorelaxing effects of CO-releasing molecules in hypertensive rats. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 38, p. 652-659, 2006.

BOLSTER, D.R.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. 2004. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin, aminoacid and exercise-induced signalling. **Proc. Nutr. Soc**, v. 63, p. 351-356, 2004.

BOLUYT, M.O. et al. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. **Circ. Res.**, v. 75, n. 1, p. 23-32. 1994.

BOLUYT, M.O. et al. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. **Circ Res**, v. 75, p. 23–32, 1994.

BRISTOW, M.R. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. **Lancet**, v. 352 (suppl 1), p. 8-14, 1998.

BROOKSBY, P.; LEVI, A.J.; JONES, J.V. Contractile properties of ventricular myocytes isolated from spontaneously hypertensive rat. **J. Hypertens.**, v. 10, n. 6, p. 521-7. 1992.

BROOKSBY, P.; LEVI, A.J.; JONES, J.V. The electrophysiological characteristics of hypertrophied ventricular myocytes from the spontaneously hypertensive rat. **J. Hypertens.**, v. 11, p. 611-622, 1993.

BROWER, G.L. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, v. 30, p. 604-10, 2006.

BROWN, M.D. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. **Exp. Physiol.**, v. 88, p. 645-58, 2003.

BROWN, S.P.; THOMPSON, W.R. Standardization indices of cardiac hypertrophy in weight lifters. **J. Sports Sci.**, v. 5, p. 147-53, 1987.

CARDOSO, C.G. et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics**, v. 65, p. 317-25, 2010.

CARNEIRO-JÚNIOR, M.A. et al. Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 43, n. 11, p. 1042-1046, 2010.

CASO, P et al. Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. **Am J Cardiol**, v. 85, p. 1131-1136, 2000.

CERONI A. et al. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Exp Physiol**, v. 94, p. 630-640, 2009.

CHEN, W.S.; SIM, M.K. Effects of des-aspartate-angiotensin I on the expression of angiotensin AT1 and AT2 receptors in ventricles of hypertrophic rat hearts. **Regul Pept**, v. 117, p. 207-212, 2004.

CHESLEY, A. et al. The beta2-adrenergic receptors delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3-kinase. **Circ. Res.**, v. 87, p. 1172-9, 2000.

CHIEN, K.R. Genomic circuits and the integrative biology of cardiac diseases. **Nature**, v. 407, p. 227-32, 2000.

CHOBANIAN, A.V. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CIOLAC, E.G.; GUIMARÃES, G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, p. 319-24, 2004.

COLAN, S.D. et al. Left ventricular diastolic function in elite athletes with physiologic cardiac hypertrophy. **J Am Coll Cardiol**, v. 6, p. 545–549, 1985.

CONDORELLI, G. et al. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat. **Circulation**, v. 99, p. 3071–3078, 1999.

CRAIG, B.W. et al. The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. **Mech. Ageing Dev.**, v. 57, n. 1, p. 49-61, 1991.

DALIA, R. A. et al. Caracterização do teste de 5-RM em ratos. In: XXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2012, Águas de Lindóia. Anais da XXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, 2012.

DAVIS, F.J. et al. Concurrent opposite effects of trichostatin A, an inhibitor of histone deacetylases, on expression of α -MHC and cardiac tubulins: implication for gain in cardiac muscle contractility. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 288, p. H1477–90, 2005.

DE MELLO, M.A. et al. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiol Chem Phys Med NMR**, v. 33, n. 1, p. 63-71, 2001.

DE WINDT, L.J. et al. Calcineurin promotes protein kinase C and c-Jun NH2-terminal kinase activation in the heart: evidence of crosstalk between cardiac hypertrophic signaling pathways. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 13571–9, 2000.

DEBOSCH, B. et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. **Circulation**, v. 113, n. 17, p. 2097-104, 2006.

DELAUGHTER, M.C. et al. Local insulin-like growth factor I expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice. **FASEB J.**, v. 13, p. 1923-9, 1999.

DIEZ, J. et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. **Circulation**, v. 105, p. 2512–2517, 2002.

DIEZ, J. et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 30, p. 1029–1034, 1997.

DIMMELER, S. et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. **Nature**, v. 399, p. 601-5, 1999.

DIMMELER, S. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. **J Clin Invest.**, v. 108, p. 391–7, 2001.

DIMMELER, S.; BURCHFIELD, J.; ZEIHNER, A.M. Cell-based therapy of myocardial infarction. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 208-16, 2008.

DOGGRELL, S.A.; BROWN, L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovasc. Res.**, v. 39, n. 1, p. 89-105, 1998.

DORN, G.W. 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. **Hypertension**, v. 49, p. 962-70, 2007.

DREYER, H.C. et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, v. 294, p. E392-E400, 2008.

DREYER, H.C. et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. **J. Physiol**, v. 576, p. 613-624, 2006.

DUBOIS, B. et al. Colorimetric method for determination of sugar and relate substances. **Analytical Chemistry**, v. 28, p. 350-356, 1956.

DUNCKER, D.J.; BACHE, R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol. Ver.**, v. 88, p. 1009-86, 2008.

EGHBALI, M. et al. Differential effects of transforming growth factor- β 1 and phorbol myristate acetate on cardiac fibroblasts. Regulation of fibrillar collagen mRNAs and expression of early transcription factors. **Circ. Res.**, v. 69, p. 483-490, 1991.

ELIASSON, J. et al. Maximal lengthening contractions increase p70 S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, v. 291, p. E1197-E1205, 2006.

ELLIOTT, K.J.; SALE, C.; CABLE, N.T. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. **Br. J. Sports Med.**, v. 36, p. 340-344, 2002.

ELLISON, G.M. et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. **Heart**, v. 98, p. 5-10, 2012.

ENGELS, R.C.; JONES, J.B. Causes and elimination of erratic blanc in enzymatic metabolic assays involving the use of NAD in alkaline hydrazine buffers: improved conditions for assay of L-glutamate, L-lactate and other metabolites. **Anal Biochem.**, v. 88, p. 475-84, 1978.

EVANGELISTA, F.S et al. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, n. 7, p. 1141-6, 2005.

EVANGELISTA, F.S. et al. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 12, p. 1751-9, 2003.

EVANGELISTA, F.S.; BRUM, P.C. Efeitos do destreinamento físico sobre a performance do atleta: uma revisão das alterações cardiovasculares e músculo-esqueléticas. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 13, p. 239-249, 1999.

EVANGELISTA, F.S.; KRIEGER, J.E. Small gene effect and exercise training-induced cardiac hypertrophy in mice: an Ace gene dosage study. **Physiol Genomics**, v. 27, p. 231–6, 2006.

FAGARD R.H. Athlete's heart: a meta-analysis of the echocardiographic experience. **Int J Sports Med**, v. 17, p. S140-S144, 1996.

FAGARD, R.H. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. **Cardiology Clinics**, v. 15, p. 397-411, 1997.

FARIA, T.O. et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. **Eur J Appl Physiol**, v. 110, p. 359-66, 2010.

FARRELL, P.A. et al. Eukaryotic initiation factors and protein synthesis after resistance exercise in rats. **J Appl Physiol**, v. 88, p. 1036–1042, 2000.

FARRELL, P.A. et al. Regulation of protein synthesis after acute resistance exercise in diabetic rats. **Am J Physiol**, v. 276, p. E721–727, 1999.

FATOUROS, I.G. et al. Leptin and Adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. **The Journal of Clinical Endocrinol**, v. 90, p. 5970-5977, 2005.

FORTUÑO, M.A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension: mechanisms and potential management. **Hypertension**, v. 38, p. 1406-1412, 2002.

FOX, K. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 372, p. 817–21, 2008.

FRENCH, J.P. et al. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. **FASEB J**, v. 22, p. 2862–2871, 2008.

FUJITA, S. et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. **J. Appl. Physiol**, v. 103, p. 903-910, 2007a.

FUJITA, S. et al. Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis. **J. Physiol**, v. 582, p. 813-823, 2007b.

GARCIARENA, C.D. et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. **Hypertension**, v. 53, p. 708-14, 2009.

GARRIDO, C. et al. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 286, p. 433-42, 2001.

GAVA, N.S. et al. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 26, p. 1129–33, 1995.

GEORGE, K.P. et al. Electrocardiographic and echocardiographic characteristics of female athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 27, p. 1362-1370, 1995.

GIADA, F. et al. Cardiovascular adaptations to endurance training and detraining in young and older athletes. **Int. J. Cardiol.**, v. 65, n. 2, p. 149-55, 1998.

GILES, K.W.; MYERS, A. An improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. **Nature**, v. 206, p. 93, 1965.

GOBATTO, C.A. et al. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 130, p. 21-27, 2001.

GOBATTO, C.A. et al. The monosodium glutamate (MSG) obese rat as a model for the study of exercise in obesity. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol**, v. 111, n. 1-4, p. 89-101, 2002.

GOLDSPINK, D.F. et al. The effect of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles of the rat. **Pflugers Arch**, v. 407, p. 333-340, 1986.

GOMES, R.J. et al. Effects of exercise training on hippocampus concentrations of insulin and IGF-1 in diabetic rats. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 981-7, 2009.

GOMES, R.J. et al. Growth factors and glucose homeostasis in diabetic rats: effects of exercise training. **Cell Biochemistry and Function**, v.2, p. 195-201, 2009.

GORDON, E.E.; KOWALSKI, K.; FRITTS, M. Changes in rat muscle fiber with forceful exercises. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 48, p. 577-582, 1967.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; QUARTI-TREVANO, F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. **Exp Physiol**, v. 95, p. 581-6, 2010.

GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **J. Clin. Invest.**, v. 56, p. 56-64, 1975.

GROSSMAN, W.; JONES, D.; MCLAURIN, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **J Clin Invest**, v. 56, p. 56-64, 1975.

HAMEED, M. et al. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. **J Physiol**, v. 547, p. 247-254, 2003.

HAMER, M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. **Sports Med.**, v. 36, n. 2, p. 109-16, 2006.

HAMET, P. et al. Apoptosis in target organs of hypertension. **Hypertension**, v. 26, p. 642-648, 1995.

HANSSON, L. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. **Lancet**, v. 353, p. 611-6, 1999.

HARADA, M. et al. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the JAK-STAT pathway in cardiomyocytes. **Nat. Med.**, v. 11, p. 305-11, 2005.

HARAM, P.M. et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. **Cardiovasc. Res.**, v. 81, p. 723-732, 2009.

HARRIS, I.S. et al. Raf-1 kinase is required for cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival in response to pressure overload. **Circulation.**, v. 110, p. 718-23, 2004.

HARRIS, K.A.; HOLLY, R.G. Physiological response to circuit weight training in borderline hypertensive subjects. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v. 19, p. 246-252, 1987.

HASKELL, W.L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, p. 1423-1434, 2007.

HERMSDORFF, H.H.M. et al. Evolução histórica dos valores de referência para perfil lipídico: o que mudou e por quê. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 19, p. 86-93, 2004.

HERNANDÉZ, D. et al. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise in endurance athletes. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 42, p. 527-32, 2003.

HEYMES, C. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 41:2164-71, 2003.

HILDICK-SMITH, D.J.; SHAPIRO, L.M. Echocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy. **Heart**, v. 85, p. 615-619, 2001.

HO, K. et al. Skeletal muscle fiber splitting with weight-lifting exercise in rats. **American Journal of Anatomy**, v. 157, p. 433-440, 1980.

HORNBERGER, T.A.; FARRAR, R.P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, p. 16-31, 2004.

HORNIG, B. et al. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 97, p. 7725-30, 1998.

HUONKER, M.; HALLE, M.; KEUL, J. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. **Int J Sports Med**, v. 17, p. 164-172, 1996.

IEMITSU, M. et al. Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. **Hypertens. Res.**, v. 26, p. 829-837, 2003.

IEMITSU, M. et al. Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 281, p. R2029-R2036, 2001.

IEMITSU, M. et al. Time course alterations of myocardial endothelin-1 production during the formation of exercise training-induced cardiac hypertrophy. **Exp. Biol. Med.**, v. 231, p. 871-875, 2006.

IGNOTZ, R.A.; MASSAGUE, J. Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J. Biol. Chem.*, v. 261, p. 4337–4345, 1986.

IMANISHI, R. et al. GH suppresses TGF β -mediated fibrosis and retains cardiac diastolic function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 218, p. 137–146, 2004.

INDOLFI, C. et al. Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. **Circ. Res.**, v. 91, p. 1190-7, 2002.

IRIGOYEN, M.C. et al. Fisiopatologia da Hipertensão: O que avançamos?. **RSCESP**, v. 1, p. 20- 45, 2003.

JENNINGS, G. et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. **Circulation**, v. 73, p. 30–40, 1986.

JIN, H. et al. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279, p. H2994–H3002, 2000.

JOUVEN, X. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 1951–8, 2005.

JUNQUEIRA & JUNQUEIRA. Técnicas Básicas de Citologia e Histologia. São Paulo: Editora Santos, 1983.

KACIMI R., GERDES A.M. Alterations in G protein and MAP kinase signaling pathways during cardiac remodeling in hypertension and heart failure. **Hypertension**, v. 41, p. 968-977, 2003.

KANG, P.M. et al. Alterations in apoptosis regulatory factors during hypertrophy and heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 287, p. H72–H80, 2004.

KAPLAN, M.L. et al. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice. **Am. J. Physiol.**, v. 267, p. H1167–73, 1994.

KARLSSON, H.K. et al. Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, v. 287, p. E1-E7, 2004.

KATZ, J.; WILSON, B.R.A. The effects of a six-week, low-intensity nautilus circuit training program on resting blood pressure in females. *J. Sports. Med. Phys. Fitness*, v. 32, p. 299-302, 1992.

KAVAZIS, A.N. et al. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, p. H928–H935, 2008.

KEARNEY, P.M. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. **J. Hypertens**, v. 22, n. 1, p. 11-19, 2004.

KELLEY, G.A.; KELLEY, K.S. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension**, v. 35, p. 838-43, 2000.

KEMI, O.J. et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. **J. Cell. Physiol.**, v. 214, p. 316-321, 2008.

KEMI, O.J. et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. **Journal Cell Physiology**, v. 214, n. 2, p.316-21, 2008.

KEMI, O.J. et al. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. **Circulation**, v. 109, p. 2897–2904, 2004.

KEMI, O.J. et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 43, p. 354-61, 2007.

KEMI, O.J. et al. Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. **Front, Biosci.**, v. 13, p. 356-68, 2008.

KEMI, O.J. et al. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. **J. Appl. Physiol.**, v. 93, p. 1301-9, 2002.

KEMI, O.J. et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovasc. Res.**, v. 67, p. 161-172, 2005.

KIM, J. et al. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. **Mol Endocrinol**, v. 22, p. 2531e43, 2008.

KLITGAARD, H. A model for quantitative strength training of hindlimb muscles of the rat. **Journal of Applied Physiology**, v. 64, p. 1740-1745, 1988.

KOLWICZ, S.C. et al. Left ventricular remodeling with exercise in hypertension. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 297, p. H1361-8, 2009.

KOOPMAN, R. et al. Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, v. 290, p. E1245-E1252, 2006.

KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, J.E. Fisiopatologia da Hipertensão. **RSCESP**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 1999.

KUNIYOSHI, F.H.S.; LIMA, E.G.; NEGRÃO, C.E. Aspectos do treinamento físico na presença de hipertensão arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 4, n. 3, p. 84-87, 2001.

Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Kai, M., Takeshita, A., Egashira, K., Imaizumi, T., 2002. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. **Circulation**, v. 106, p. 130–135, 1996.

KWAK, H.B.; SONG, W.; LAWLER, J.M. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. **FASEB J.**, v. 20, p. 791-3, 2006.

LAFORGIA, J. et al. Effect of 3 weeks of detraining on the resting metabolic rate and body composition of trained males. **European Journal of Clinical Nutrition.**, v. 53, p. 126-134, 1999.

LAJOIE, C.; CALDERONE, A.; BELIVEAU, L. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. **Pflugers Arch**, v. 449, p. 26–32, 2004.

LAMORTE, V.J. et al. Gq-and/Ras-dependent pathways mediate hypertrophy of neonatal rat ventricular myocytes following 1- adrenergic stimulation. **J. Biol. Chem.**, v. 269, p. 13490–6, 1994.

LAUGHLIN, M.H. Effects of exercise training on coronary transport capacity. **J. Appl. Physiol.**, v. 58, p. 468-76, 1985.

LAUGHLIN, M.H.; OVERHOLSER, K.A.; BHATTE, M.J. Exercise training increases coronary transport reserve in miniature swine. **J. Appl. Physiol.**, v. 67, p. 1140-9, 1989.

LEE, S.; FARRAR, R.P. Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. **Journal of Exercise Physiology**, v. 6, p. 80-87, 2003.

LEE, Y.I. et al. Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression. and apoptosis. **Eur J Appl Physiol**, v. 97, p. 216–224, 2006.

LEHNEN, A.M. et. al. The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. **Cardiovascular Diabetology**, v. 9, p. 1-8, 2010.

LEME, J.A.C.A. et. al. Long-term physical training increases liver IGF-I in diabetic rats. **Growth Hormone & IGF Research**, v.19, n.3, p. 262-266, 2009.

LERMAN, L.O. et al. Animal models of hypertension: an overview. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 146, p. 160-173, 2005.

LI, J.M.; BROOKS, G. Differential protein expression and subcellular distribution of TGF β 1, β 2 and β 3 in cardiomyocytes during pressure overload-induced hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol.**, v. 29, p. 2213–24, 1997.

LI, Z. et al. Detection of apoptosis in the failing heart of spontaneously hypertensive rats. **Circulation**, v. 92, p. I-526, 1995.

LI, Z. et al. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. **Am J Physiol**, v. 272, p. H2313–H2319, 1997.

LIAO, B; XU, Y. Exercise improves skeletal muscle insulin resistance without reduced basal mTOR/S6K1 signaling in rats fed a high-fat diet. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 11, p. 2743–52, 2011.

LIBONATI, J.R. et al. Exercise training improves systolic function in hypertensive myocardium. **J. Appl. Physiol.**, v. 111, p. 1637–43, 2011.

LIJNEN, P.J.; PETROV, V.V.; FAGARD, F.H. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- β 1. **Mol Genet Metab**, v. 71, p. 418–435, 2000.

LINOSSIER, M.T. et al. Enzyme adaptations of human skeletal muscle during bicycle short-sprint training and detraining. **Acta Physiol Scand**, v. 161, p. 439–445, 1997.

LIZARDO, J.H. et al. Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 35, p. 782–7, 2008.

LONGHURST, J.C. et al. Echocardiographic left ventricular masses in distance runners and weight lifters. **J Appl Physiol**, v. 48, p. 154–162, 1980.

LOVELL, D.I.; CUNEO, R.; GASS, G.C. Resistance training reduces the blood pressure response of older men during submaximum aerobic exercise. **Blood Press. Monit.**, v. 14, p. 137–144, 2009.

LOWRY, O.H. et al. Protein measurement with the felinephenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, p. 265–275, 1951.

LUO, J. et al. Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy. **Mol Cell Biol**, v. 25, p. 9491e502, 2005.

MAAK, C. et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac-1 GTPase and represents a target for statin treatment. **Circulation**, v. 108, p. 1567–74, 2003.

MACDOUGALL, J.D. et al Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 58, p. 785–790, 1985.

MACDOUGALL, J.D. et al. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. **J. Appl. Physiol.**, v. 73, p. 1590–1597, 1992.

MAHFOUD, F. et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. **Dtsch Arztebl Int**, v. 108, n. 43, p. 725–31, 2011.

MALLAT, Z. et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2 alpha in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stressing ventricular dilatation and progression to heart failure. **Circulation**, v. 97, p. 1536–9, 1998.

MANCHADO, F.B. et al. Máxima fase estável de lactato é ergômetro-dependente em modelo experimental utilizando ratos. **Rev Bras Med Esporte**, v.12, n.5, p. 259-262, 2006.

MANCHADO-GOBATTO, F.B; Protocolos invasivos e não invasivos para avaliação aeróbia e anaeróbia de ratos Wistar. 2007. 248f. **Tese (Doutorado em Ciências da Motricidade)** Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2007.

MASSAGUÉ, J. The transforming growth factor- β family. **Annu Rev Cell Biol**, v. 6, p. 597–641, 1990.

MATSUOKA, H. et al. Chronic L- arginine administration attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 27, p. 14-18, 1996.

MCMULLEN, J.R. et al. Phosphoinositide 3-kinase (p110a) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. **Proc. Natl Acad. Sci.**, v. 100, p. 12 355–60, 2003.

MCMULLEN, J.R. et al. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 21, p. 12355-60, 2003.

MCMULLEN, J.R. et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 104, p. 612-17, 2007.

MCMULLEN, J.R. Role of insulin-like growth factor 1 and phosphoinositide 3-kinase in a setting of heart disease. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 35, p. 349-54, 2008.

MCMULLEN, J.R. Role of insulin-like growth factor 1 and phosphoinositide 3-kinase in a setting of heart disease. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 35, p. 349-54, 2008.

MEDEIROS, A. et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 12, p. 1909–17, 2004.

MELO, S.F.S. et. al. A session of strength exercise induced cardiac hypertrophy by AT1 receptor-Akt-mTOR signaling pathway. **FASEB J.**, v. 24, p. 622.1, 2010.

MILL, J.G. et al. Comparison of the contractile performance of the hypertrophied myocardium from spontaneous hypertensive rats and normotensive infarcted rats. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 76, p. 387–94, 1998.

MILL, J.G. et al. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, p. 890–8, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

MION JR., D.O. et al. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 13, n. 4, p. 256-312, 2006.

- MIYACHI, M. et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. **Circulation**, v. 110, p. 2858-2963, 2004.
- MOCHLY-ROSEN, D. et al. Cardioprotective effects of protein kinase C: analysis by in vivo modulation of PKC translocation. **Circ. Res.**, v. 86, p. 1173-9, 2000.
- MOLKENTIN, J.D.; DORN G.W. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. **Annu. Ver. Physiol.**, v. 63, p. 391-426, 2001.
- MONTEIRO, M.F.; SOBRAL FILHO, D.C. Exercício físico e o controle da pressão arterial. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, n. 6, p. 513-6, 2004.
- MONTGOMERY, H.E. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. **Circulation**, v. 96, p. 741-7, 1997.
- MOORE, R.L. et al. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. **Am. J. Physiol.**, v. 264, p. C1180-C1189, 1993.
- MORGAN, H.E.; XENOPHONTOS, X.P.; HANADA T. Stretch anabolism transduction. **J. Appl. Cardiol.**, v. 4, p. 415-22, 1989.
- MORRIS, C.K., FROELICHER V.F. Cardiovascular benefits of improved exercise capacity. **Sports Med.**, v. 16, p. 225-36, 1993.
- MOSTARDA, C. et al. Benefits of exercise training in diabetic rats persist after three weeks of detraining. **Auton. Neurosci.**, v. 145, n. 1-2, p. 11-16, 2009.
- MUFTI, S. et al. Angiotensin II-dependent loss of cardiac function: Mechanisms and pharmacological targets attenuating this effect. **J Cell Physiol**, v. 217, p. 242-249, 2008.
- MUJIKKA, I., PADILLA, S. Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 33, n. 3, p. 413-21, 2001.
- MUJIKKA, I., PADILLA, S. Detraining, loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. **Sports Med.**, v.30, p.79-87, 2000.
- MYERS, J. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, n. 11, p. 793-801, 2002.
- MYERSON, S.G. et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. **J. Appl. Physiol.**, v. 87, p. 1313-16, 1999.
- NAGASHIMA, J. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. **Clin. Cardiol.**, v. 23, p. 621-4, 2000.
- NAMI, R. et al. Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 13, p. 593-600, 2000.

NAPOLI, C. et al. Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. **PNAS**, v.101, n. 23, p. 8797-8802, 2004.

NAUMAN, J. et al. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. **JAMA**, v. 306, p. 2579–87, 2011.

NEAL, B.; MACMAHON, S.; CHAPMAN, N. Blood Pressure Lowering Trialist's Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. **Lancet**, v. 356, p. 1955–1964, 2000.

NEGRÃO, C.E. et al. Vagal function impairment after exercise training. **J Appl Physiol**, v. 72, n. 5, p. 1749–53, 1992.

NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B. Exercício Físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 89-95, 2001.

NERI SERNERI, G.G. et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. **Circulation Research**, v. 89, n. 11, p. 977-82, 2001.

NEUFER, P.D. The effect of detraining and reduced training on the physiological adaptations to aerobic exercise training. **Sports Med.**, v. 8, n. 5, p. 302-20, 1989.

NEUFER, P.D., SHINEBARGER, M.H., DOHM, G.L. Effect of training and detraining on skeletal muscle glucose transporter (GLUT4) content in rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v.70, p.1286–1290, 1992.

NIXON, J.V. et al. Effects of exercise on left ventricular diastolic performance in trained athletes. **Am J Cardiol**, v. 68, p. 945–949, 1991.

OAKLEY, D. The athlete's heart. **Heart**, v. 86, p. 722-6, 2001.

OKAMOTO, K.; AOKI, K.; Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japan Circulation Journal**, v. 27, p. 282-93, 1963.

OLIVEIRA, EM. et al. Local renin–angiotensin system regulates left ventricular hypertrophy induced by swimming training independent of circulating renin: a pharmacological study. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.**, v. 10, p. 15–23, 2009.

OUDIT, G.Y. et al. Phosphoinositide 3-kinase -deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. **Circulation**, v. 108, p. 2147–52, 2003.

PACKER, M. Abnormalities in diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. **Circulation**, v. 81(suppl III):III-78–III-86, 1990.

PANIDIS, I.P. et al. Development and regression of left ventricular hypertrophy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 3, p. 1309-1320, 1984.

PATE, R.R. et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v. 273, p. 402–407, 1995.

PEARSON, A.C. et al. Left ventricular diastolic function in weight lifters. **Am J Cardiol**, v. 58, p. 1254–1259, 1986.

PELLICCIA, A. et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. **Circulation**, v. 105, n. 8, p. 944-9, 2002.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and hypertension. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 36, n. 3, p. 533-53, 2004.

PETRIZ, B.A. et al. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. **BMC Physiology**, v. 15, p. 1-6, 2015.

PLUIM, B.M. et al. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. **Circulation**, v. 101, p. 336-344, 2000.

PSATY, B.M. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as firstline agents. A systematic review and metanalysis. **JAMA**, v. 277, p. 739–745, 1977.

RAPP, J.P. Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. **Physiol Rev.**, v. 80, n. 1, p. 135-72, 2000.

REDDY, D.S. Cellular and molecular biology of cardiac hypertrophy. **Curr. Sci.**, v. 72, p. 13-30, 1997.

REISS, K. et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 93, p. 8630e5, 1996.

RIBEIRO, J.P. Limiares Metabólicos e Ventilatórios durante o Exercício. Aspectos Fisiológicos e Metodológicos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 64, n. 2, p. 171-181, 1995.

RICHEY, P.A.; BROWN, S.P. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. **J. Sports Sci.**, v. 16, p. 129-141, 1998.

RIEBE, D.; FERNHALL, B.; THOMPSON, P.D. The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 24, p. 633-637, 1992.

ROCHA, F.L. et al. Anabolic steroids induce cardiac renin–angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293 n. 6, p. H3575–83, 2007.

RODRIGUES, M.C. et al. Evidence for a role of AT(2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats. **Peptides**, v. 28, p. 1375-1382, 2007.

ROGATTO, G.P. et al. Respostas metabólicas agudas de ratos Wistar ao exercício intermitente de saltos, **Motriz**, v. 10, n. 2, p. 61-6, 2004.

ROHINI, A. et al. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. **Pharmacological Research**, v. 61, p. 269–280, 2010.

RONDON, M.U.P.B.; BRUM, P.C. Exercício físico como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 10, p. 134-7, 2003.

ROSENKRANZ, S. et al. Alterations of betaadrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta(1). **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 283, p. H1253–62, 2002.

ROST, R. The athlete's heart. **Cardiology Clinics**, v. 15, n.3, p. 493-512, 1997.

RYSÄ, J. et al. Distinct upregulation extracellular matrix genes in transition from hypertrophy to hypertensive heart failure, **Hypertension**, v. 45, 927-933, 2005.

SADOSHIMA, J. et al. Roles of mechanosensitive ion channels, cytoskeleton and contractile activity in stretch-induced immediate early gene expression and hypertrophy of cardiac myocytes. **Prov. Natl. Acad. Sci.**, v. 89, p. 9905–9, 1992.

SADOSHIMA, J.; IZUMO, S. Rapamycin selectively inhibits angiotensin II-induced increase in protein synthesis in cardiac myocytes in vitro: potential role of 70-kD S6 kinase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. **Circ. Res.**, v. 77, p. 1040–52, 1995.

SAKATA, Y. et al. Transforming growth factor-beta receptor antagonism attenuates myocardial fibrosis in mice with cardiacrestricted overexpression of tumor necrosis factor. **Basic Res Cardiol.**, v. 103, p. 60–8, 2008.

SCHEINOWITZ, M. et al. Short and long-term swimming exercise training increases myocardial insulin-like growth factor-I gene expression. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 13, p. 19-25, 2003.

SCHILLINGE, W. et al. Relevance of Na⁺-Ca²⁺ exchange in heart failure. **Cardiovasc Res**, v. 57, p. 921–933, 2003.

SCHROEDER, E.T. et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 4863– 4872, 2004.

SCHULTZ, J.E.J. et al. TGF-β1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. **J. Clin. Invest**, v. 109, p. 787–796, 2002.

SEDDON, M.; SHAH, A.M.; CASADEI, B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling. **Cardiovasc. Res.**, v. 75, p. 315-26, 2007.

SHAPIRO, L.M. Physiological left ventricular hypertrophy. **Br. Heart J.**, v. 52, p. 130–5, 1984.

SHARMAN, J.E.; STOWASSER, M. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and hypertension. **J Sci Med Sport**, v. 12, n. 2, p. 252-7, 2009.

SHERMAN, D.L. Exercise and endothelial function. **Coron Artery Dis**, v. 11, n. 2, p. 117–22, 2000.

SHIOTA, N. et al. A role for cardiac mast cells in the pathogenesis of hypertensive heart disease. **J. Hypertens.**, v. 21, p. 1935–6, 2003.

SIGEL, A.V; CENTRELLA, M; EGHBALI-WEBB, M. Regulation of proliferative response of cardiac fibroblasts by transforming growth factor- β 1. **J. Mol. Cell. Cardio.**, v, 28, p. 1921–1929, 1996.

SIU, P.M. et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. **FASEB J.**, v. 18, p. 1150-2, 2004.

SIU, P.M. et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. **FASEB J.**, v. 18, p. 1150–1152, 2004.

SIU, P.M. et al. Response of XIAP, ARC, and FLIP apoptotic suppressors to 8 wk of treadmill running in rat heart and skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 99, p. 204–209, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, n. 1 supl.1, p. 1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Hipertensão**, v. 9, n. 4, p. 122-133, 2006.

SOEKI, T. et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, p. 608–16, 2005.

SOESANTO, W. et al. Mammalian target of rapamycin is a critical regulator of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 54, p. 1321–1327, 2009.

STEDING, K. et al. Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake. **J. Cardiovasc. Magn. Reson.**, p. 12: 8, 2010.

STEINER, S. et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 181, p. 305–10, 2005.

SUMIMOTO, T. et al. Importance of left ventricular diastolic function on maintenance of exercise capacity in patients with systolic dysfunction after anterior myocardial infarction. **Am. Heart. J.**, v.133, p. 87–93, 1997.

SUZUKI, K. et al. Reduction in myocardial apoptosis associated with overexpression of heat shock protein 70. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 95, p. 397-403, 2000.

SWYNGHEDAW, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiol. Ver.**, v. 79, p. 215-262, 1999.

TAKAHASHI, N. et al. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor- β 1 expression in rat ventricular myocytes. **J. Clin. Invest.**, v. 94, p. 1470–1476, 1994.

TAKANO, H. et al. Inhibitory molecules in signal transduction pathways of cardiac hypertrophy. **Hypertens Res.**, v. 25, p. 491–498, 2002.

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 24, p. 881-886, 1992.

TEGTBUR, U.W.E.; BUSSE, M.W.; BRAUMAN, K.M. Estimation of an individual equilibrium between lactate production and catabolism during exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 25, n. 5, p. 537-654, 1993.

THOMAS, G.N. et al Effects of tai chi and resistance training on cardiovascular risk factors in elderly Chinese subjects: a 12-month longitudinal, randomized, controlled intervention study. **Clin. Endocrinol.**, v. 63, p. 663-669, 2005.

THOMPSON, P.D. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity). **Circulation**, v. 107, p. 3109–3116, 2003.

TIPTON, C.M. Exercise, training and hypertension: an update. **Exercise and Sport Sciences Review**, v. 19, p. 447-506, 1991.

TOMITA, H. et al. Early induction of transforming growth factor- β via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. **Hypertension**, v. 32, p. 273– 279, 1998.

TSAI, J.C. et al. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. **Clin. Exp. Hypertens.**, v. 26, n. 3, p. 255-65, 2004.

TSUTSUMI, T. et al. Physical fitness and psychological benefits of strength training in community dwelling older adults. **Appl. Human Sci.**, v. 16, p. 257-266, 1997.

VAN DEN BROEKE, C.; FAGARD, R. Left ventricular structure and function, assessed by imaging and Doppler echocardiography, in athletes engaged in throwing events. **Int. J. Sports Med.**, v. 9, p. 407–11, 1988.

VANHOOFF, R. et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. **J. Sports. Med.**, v. 17, p. 415-422, 1996.

VASAN, R.S. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 18, p. 1291-7, 2001.

VILLARREAL, F.K.; DILLMANN, W.H. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels of TGF- β 1, fibronectin, and collagen. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 262, p. H1861–H1866, 1992.

VINCENT, K.R. et al. Strength training and hemodynamic responses to exercise. **Am. J. Geriatr. and Cardiol.**, v. 12, p. 97-106, 2003.

VOLAKLIS, K.A. et al. Physiological alterations to detraining following prolonged combined strength and aerobic training in cardiac patients. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v. 13, n. 3, p. 375-80, 2006.

VOLDERS, P.G. Marathon rat: myocardial remodeling in an animal model of vigorous endurance exercise and implications for humans. **Circulation**, v. 123, p. 5-7, 2011.

VOLTARELLI, F.A.; GOBATTO, C.A.; MELLO, M.A.R. de. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Braz. J. Med. Biol.**, vol. 35, n. 11, p. 1389-1394, 2002.

WALLBERG-HENRIKSSON, H.; RINCON, J.; ZIERATH, J.R. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**, v. 25, n. 1, p. 25-35, 1998.

WALSH, K. Akt signaling and growth of the heart. **Circulation**, v. 113, n. 17, p. 2032-4, 2006.

WANG, T.L. et al. Angiotensin II signals mechanical stretch induced cardiac matrix metalloproteinase expression via JAK-STAT pathway. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 37, p. 785-94, 2004.

WANG, Y. Signal transduction in cardiac hypertrophy-dissecting compensatory versus pathological pathways utilizing a transgenic approach. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 1, p. 134-40, 2001.

WEBER, K.T.; BRILLA, C.G.; JANICKI, J.S. Myocardial remodeling and pathological hypertrophy. **Hosp. Pract.**, v. 26, n. 4, p. 73-80, 1991.

WEEKS, K.L.; MCMULLEN, J.R. The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes? **Physiology**, v. 26, p. 97-105, 2011.

WHELTON, S.P. et al. Effects of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Ann. Intern. Med.**, v. 136, p. 493-503, 2002.

WHITE, F.C. et al. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. **J. Appl. Physiol.**, v. 85, p. 1160-8, 1998.

WIDGREN, B.R.; PERSSON, B.; WIKSTRAND, J. Reduced left ventricular distensibility in normotensive men with a positive family history of hypertension. **Am J Hypert.**, v. 6, p. 750-7, 1993.

WIEGMAN, D.L. et al. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. **J Appl Physiol**, v. 51, p. 282-287, 1981.

WILLIAMS, J.M; BINNIE, L.M. Children's concepts of illness: an intervention to improve knowledge. **Br. J. Health. Psychol.**, v. 7, p. 129-47, 2002.

WISLØFF, U. et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. **Science**, v. 307, p. 418-420, 2005.

WISLØFF, U. et al. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂max and cardiac hypertrophy. **Am. J. Physiol.**, v. 280, p. H1301-H1310, 2001.

WISLOFF, U. et al., Intensity-controlled treadmill running in rats: VO (2 max) and cardiac hypertrophy. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 280, p. H1301–10, 2001.

WITARD, O.C. et al. Resistance exercise increases postprandial muscle protein synthesis in humans. **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 41, p. 144-154, 2009.

WOLFE, L.A.; CUNNINGHAM, D.A.; BOUGHNER, D.R. Physical conditioning effects on cardiac dimensions: a review of Echocardiographic studies. **Can J Appl Sport Sci**, v. 11, p. 66-79, 1986.

WOOD, R.H. et al. Concurrent cardiovascular and resistance training in healthy older adults. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 33, p. 1751-1758, 2001.

WRIGHT, J.M.; LEE, C.H; CHAMBER, G.K. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. **CMAJ**, v. 161, p. 25–32, 1999.

XIE, H.H. et al. Effects of long-term treatment with candesartan on hemodynamics and organ damage in spontaneously hypertensive rats. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 19, p. 391–397, 2005.

YAMAZAKI, T. et al. The molecular mechanism of cardiac hypertrophy and failure. **Ann. New. York. Acad. Sci.**, v. 874, p. 38–48, 1999.

YAMORI, Y. Animal models for hypertension. **Nippon Rinsho.**, v. 42, p. 258-70, 1984.

YARASHESKI, K.E.; LEMON, P.W.; GILLOTEAUX, J. Effect of heavy-resistance exercise training on muscle fiber composition in young rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 69, p. 434-437, 1990.

ZAGO, A.S., ZANESCO, A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. 264-70, 2006.

ZAMO, F.S. et al. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. **Life Sci**, v. 89, p. 93-9, 2011.

ZHU, W.Z. et al. Dual Modulation of cell survival and cell death by beta2-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 98, p. 1607–12, 2001.

ANEXOS

Parecer do Comitê de Ética

DECISÃO CEUA Nº 021/2011

Instituição: UNESP – IB – CRC	Departamento: Educação Física
Protocolo nº: 2341	Data de Registro CEUA: 1º/04/2011
Projeto de Pesquisa: "Efeitos do treinamento e destreinamento nos fatores hipertróficos de ratos espontaneamente hipertensos"	

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Eliete Luciano

Orientando(a): Rodrigo Augusto Dalia

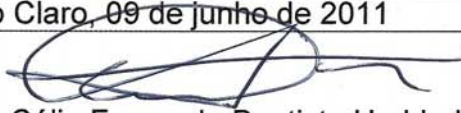
Colaborador: Clarice Yoshiko Sibuya, José Roberto Rodrigues da Silva e Marcelo Costa Junior

Objetivo Acadêmico:	☐ TCC ☐ Mestrado ☒ Doutorado ☐ Outros – (especificar)
---------------------	---

A Comissão de Ética no Uso de Animal - CEUA do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua 8ª reunião ordinária, realizada em 31/05/2011,

☒	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
☐	Desde que atendidas as pendências apontadas na reunião (vide anexo), aprova o Projeto de Pesquisa acima citado (prazo máximo de 30 dias).
☐	Referendou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
☐	Aprovou retornar ao interessado para atendimento das pendências encontradas (prazo máximo de 30 dias).
☐	Não Aprovou.
☐	Retirou , devido à permanência das pendências.

Rio Claro, 09 de junho de 2011


 Prof. Dr. Célio Fernando Baptista Haddad
 Coordenador da CEUA