

**Cesar Cavinato Cal Abad**

**Efeitos do treinamento físico contínuo ou intervalado  
em um modelo experimental de dislipidemia e  
isquemia miocárdica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Claudia  
Costa Irigoyen

**São Paulo**

**2013**

**Cesar Cavinato Cal Abad**

**Efeitos do treinamento físico contínuo ou intervalado  
em um modelo experimental de dislipidemia e  
isquemia miocárdica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Claudia  
Costa Irigoyen

**São Paulo**

**2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abad, Cesar Cavinato Cal  
Efeitos do treinamento físico contínuo ou intervalado em um modelo experimental de dislipidemia e isquemia miocárdica / Cesar Cavinato Cal Abad. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Maria Claudia Costa Irigoyen.

Descritores: 1. Educação física e treinamento 2. Infarto do miocárdio/fisiopatologia 3. Camundongos *knockout*/genética 4. Dislipidemias/metabolismo 5. Isquemia miocárdica 6. Esforço físico 7. Modelos animais de doença 8. Doenças cardiovasculares/prevenção & controle 9. Exercício

USP/FM/DBD-109/13

**DEDICATÓRIA**

*À Deus  
pelo dom da vida que é  
a maior viagem de todas.*

*À minha família;  
Avós, Pais, Irmã, Primos e Tios.*

*À minha Esposa,  
Sem seu amor e apoio seria impossível*

*Ao Guilherme e à Mirela,  
pelo simples presente de ser pai de vocês.*

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelo exemplo, amor incondicional por minha vida e pelo esforço imensurável para moldar meu caráter e educar a mim e minha irmã com valores morais.

Ao meu pai por ensinar que a vida não precisa ser tão séria, mas que cada escolha traz uma consequência.

À minha esposa pelo amor, carinho, compreensão e, principalmente paciência nos momentos em que precisei me ausentar. Sem você eu não teria conseguido!

Aos meus filhos que, mesmo sem entender muito o significado desse trabalho, viveram intensamente cada minuto de sua construção.

Aos meus Professores pela influência positiva na escolha da profissão e pela inspiração em seguir a carreira Docente. Em especial ao Wilson Padula, Ciro Bonati, Fernando Roberto de Oliveira, Jorge Perrou, Aylton Figueira Júnior, Luis Carlos de Oliveira, Hairton Cabral, Sergio Maroneze, Vagner Pinto, Georgios Hatzidakis e Nestor Públio.

Ao colega de turma de graduação e amigo Luis Roberto Pontes pelo incentivo, paciência e fé por minha vida.

À Patrícia Martins Franciulli por me apresentar ao Laboratório do Movimento Humano da USJT e aos colegas Juliana, Marcelo, Márcio, Koike, Iris, Nathalia, Janaina e Michelle pelo convívio antes do início desse projeto. Aos docentes Profa. Dra. Kátia De Angelis e Prof. Dr. Rogério Wichi pela recepção, encorajamento, conselhos e auxílio até que este projeto se tornasse realidade.

À Profa. Dra. Maria Claudia Irigoyen pelo acolhimento, pelo aceite de orientação deste projeto, pela oportunidade de convívio e aprendizado diário, pelo exemplo e inspiração profissionais e pela paciência que sempre teve comigo.

Aos colegas do laboratório Georgia, Karin, Aline, Janaina, Cristiane, Luciana, Bruno, Ivana, Raquel, Paula, Janaina, Michelle, Fernando, Jacqueline, Oscar, João,

Katia, Mariana, Suelen, Mariana, Silvia, Fabio, Mazzucato, Alexandre, Natália que compartilharam parte de seu tempo e conhecimento me ensinando tudo que eu precisava. Em especial pelo Diego e Raquel pela ajuda no ecocardiograma e à Pamella pelo apoio na histoquímica e no comprometimento com o projeto até a confecção final da tese.

À Profa. Hanna Karin Moreira Antunes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) e seus orientandos Helton de Sá, Sara Quaglia e Murilo Dáttilo pela amizade, colaboração, apoio e disponibilização do espaço para a realização da técnica de histoquímica. A energia EPMista fez a diferença!

Aos funcionários da Divisão de Experimentação Animal: Ailton João Bezerra, Anderson de Oliveira Brisquilhari, Annelise Casagrande da Silva, Dario Ribeiro, Edna Aparecida Diniz Paulo, Eduardo Alves Campos, Elenie França Lucas, Hugo Rodrigues Silva Paz, Liliane Moreira Ruiz, Monica Nunes Bizerra, Natalia Aparecida Nepomuceno, Nelson Correia Junior, Pedro Noiri Brisquilhari, Richard Barbosa da Silva, Simone Vaz Fernandes; Suelen Cristina Russafa, Sueli da Silva, Vicente Ribeiro do Nascimento pelo excelente e amigável convívio que mantivemos durante a execução deste trabalho.

À Isabel Lameirinhas, técnica em Pesquisa, pelo excelente auxílio e apoio quanto aos quesitos burocráticos, pedidos de material de consumo, preenchimento de formulários e prestação de contas.

Aos técnicos do laboratório da Divisão de Experimentação Animal. Ao Roberto pela recepção desde a minha chegada; ao Maikon por toda ajuda durante os registros hemodinâmicos e pelo convívio ao longo dessa jornada; ao Mestre de todos, Sr. Edson Dias Moreira pela história de vida, inspiração e exemplo profissional na forma de conduzir seus experimentos do laboratório. Para o bem da Ciência, ainda bem que a música não lhe rendeu nada...

Ao Márcio Chaves, técnico do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor-HCFMUSP, pela ajuda e ensinamento compartilhado para o preparo das lâminas para imunohistoquímica.

Ao grande amigo Ademir Manoel do Nascimento (Dudu) pelo suporte e esforço descomunal feito durante toda a execução desse projeto. Você é o cara!

Ao Mirailton Alves dos Santos (Marcelinho) pela ajuda nos momentos finais da tese.

Ao Leandro Ezequiel de Souza, que sem o talento divino de suas mãos este projeto não existiria. Parabéns pela forma brilhante como conduz suas cirurgias!

Ao AMIGO/IRMÃO Cristiano Teixeira Mostarda pelo conhecimento compartilhado na elaboração deste trabalho e pela oportunidade de me deixar absorver parte de sua imensa sabedoria.

Aos amigos de Núcleo de Alto Rendimento do Grupo Pão de Açúcar (NAR/GPA) Saulo, Ronaldo, Capoano e Michel por acompanharem e compartilharem não somente os momentos de agonia, mas também as alegrias durante a confecção dessa tese.

Um agradecimento especial ao Diretor Técnico do Núcleo de Alto Rendimento do Grupo Pão de Açúcar (NAR/GPA) Irineu Loturco Filho e à Gerente Administrativa Dafani de Figueiredo Loturco pela paciência, compreensão e incentivo incondicional para que esse projeto fosse finalizado.

Aos diretores da UNIBAN-Anhanguera: Prof. Nélio e Julio pelo aceite de minha condição para que a conclusão desse trabalho fosse possível.

À Profa. Dra. Flavia Liba pela compreensão e socorro profissional na hora em que mais precisei.

Aos docentes e pesquisadores do LIM-10 (Laboratório de Lípidos da Faculdade de Medicina) que, compartilhando suas experiências, me permitiram pegar alguns atalhos. Em especial à Fernanda pela paciência e domínio nas análises laboratoriais das lípidos e, principalmente, ao Prof. Dr. Sergio Catanozi pela excelência na coleta de material e pelo exemplo de pessoa e profissional no trato com a Ciência.

À Profa. Dra. Silvia Lacchini e suas alunas Thais e Juliana do Laboratório de Disfunções Metabólicas do Departamento de Anatomia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, em especial à Cintia Taniguti pelo árduo trabalho em me ensinar a fazer a imunohistoquímica.

Às secretárias do Programa de Pós Graduação da Cardiologia do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo Juliana Lattari Sobrinho, Tatiane Lago dos Santos e Neusa Rodrigues Dini por toda atenção e auxílio prestados nessa jornada.

Aos docentes e pesquisadores do Programa de Pós Graduação da Cardiologia do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo que me proporcionaram, além do conhecimento, inspiração para trilhar minha carreira. O conhecimento absorvido pelo convívio com vocês é maior do que qualquer Título.

Às Bibliotecárias Valéria Vilhena e Suely Campos Cardoso pela elaboração do “Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias” que nos auxiliou demasiadamente para confeccionar esse documento e também pela paciência, excelência, cuidado na forma de nos tratar e, é claro, pelo brilhantismo na elaboração da ficha catalográfica do presente material.

Ao CnPq pelo apoio financeiro durante a execução desse trabalho.

Aos meus alunos e ex-alunos que, mesmo sem imaginarem, colaboram para o meu crescimento me desafiando aula-a-aula a aprender cada vez mais.

À todos aqueles que mesmo não estando citados aqui fizeram ou fazem parte da minha vida acadêmica e torcem ou contribuem para o meu progresso pessoal e profissional.

Só estamos começando...



## EPÍGRAFE

*Além de ser sábio, o mestre também ensinou conhecimento ao povo. Ele escutou, examinou e colecionou muitos provérbios. Procurou também encontrar as palavras certas, e o que ele escreveu era reto e verdadeiro.*

*As palavras dos sábios são como agulhões, a coleção dos seus ditos como pregos bem fixados, provenientes do único Pastor. Cuidado, meu filho; nada acrescente a eles.*

*Não há limite para a produção de livros, e estudar demais deixa exausto o corpo.*

*Agora que já se ouviu tudo, aqui está a conclusão:*

*Tema a Deus e obedeça aos seus mandamentos, porque isso é o essencial para o homem. Pois Deus trará a julgamento tudo o que foi feito, inclusive tudo o que está escondido, seja bom, seja mau.*

**Eclesiastes 12:9-14**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*
  
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.
  
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

	<b>Pág</b>
<b>RESUMO</b>	xiii
<b>ABSTRACT</b>	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	3
2.1 Estilo de vida e Doenças Cardiovasculares	3
2.2 Aterosclerose	3
2.3 Infarto do Miocárdio	4
2.4 Utilização de Experimentação Animal	5
2.5 Treinamento Físico e Infarto do Miocárdio	7
<b>3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES</b>	10
<b>4. OBJETIVOS</b>	11
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	12
5.1 Aspectos Éticos	12
5.2 Animais	12
5.3 Grupos Experimentais	13
5.4 Sequência Experimental	13
5.4.1 Massa Corporal	14
5.4.2 Infarto do Miocárdio	14
5.4.3 Ecocardiograma	15
5.4.4 Adaptação à esteira e teste máximo	16
5.4.5 Prescrição do treino	17
5.4.6 Canulação	17
5.4.7 Registro hemodinâmico	18
5.4.8 Avaliação da modulação autonômica	19
5.4.8.1 Variabilidade da frequência cardíaca	19

5.4.8.2 Variabilidade da pressão arterial	19
5.4.9 Concentrações sanguíneas de lipídeos circulantes	20
5.4.10 Eutanásia	20
5.4.11 Fenótipo, Área de Secção Transversa (AST) e Razão Capilar-Fibra do Músculo Esquelético Sóleo.	21
5.4.12 Tratamento Estatístico	24
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>6.1 Parte I – Comportamento das linhagens WT vs. LDL -/- não infartadas</b>	
6.1.1 Avaliações Metabólicas	27
6.1.1.1 Massa Corporal	27
6.1.1.2 Concentração de Lípidos	28
6.1.1.3 Teste de Esforço	31
6.1.2 Avaliações Ecocardiográficas	31
6.1.3 Avaliações Hemodinâmicas	33
6.1.4 Avaliações Autonômicas	33
6.1.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	33
6.1.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial	36
6.1.5 Avaliação das fibras musculares	37
<b>6.2 Parte II – Efeito do infarto nas linhagens WT vs. LDL -/-</b>	
6.2.1 Avaliações Metabólicas	40
6.2.1.1 Massa Corporal	40
6.2.1.2 Teste de Esforço	41
6.2.2 Avaliações Ecocardiográficas	42
6.2.3 Avaliações Hemodinâmicas	46
6.2.4 Avaliações Autonômicas	47
6.2.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	47
6.2.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial	50
6.2.5 Avaliação das fibras musculares	52

<b>6.3 Parte III A – Efeito do treinamento físico nos animais WT infartados</b>	<b>57</b>
<b>6.3.1 Avaliações Metabólicas</b>	<b>57</b>
6.3.1.1 Massa Corporal	57
6.3.1.2 Teste de Esforço	58
<b>6.3.2 Avaliações Ecocardiográficas</b>	<b>59</b>
<b>6.3.3 Avaliações Hemodinâmicas</b>	<b>62</b>
<b>6.3.4 Avaliações Autonômicas</b>	<b>63</b>
6.2.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	63
6.2.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial	67
<b>6.3.5 Avaliação das fibras musculares</b>	<b>69</b>
<b>6.4 Parte III B – Efeito do treinamento físico nos animais LDL-/- infartados</b>	<b>74</b>
<b>6.4.1 Avaliações Metabólicas</b>	<b>74</b>
6.4.1.1 Massa Corporal	74
6.4.1.2 Concentração de Lípidos	75
6.4.1.3 Teste de Esforço	83
<b>6.4.2 Avaliações Ecocardiográficas</b>	<b>84</b>
<b>6.4.3 Avaliações Hemodinâmicas</b>	<b>87</b>
<b>6.4.4 Avaliações Autonômicas</b>	<b>89</b>
6.4.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	89
6.4.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial	94
<b>6.4.5 Avaliação das fibras musculares</b>	<b>97</b>
<b>6.5 PARTE III C – Efeito do treinamento físico nas linhagens WT e LDL-/- infartadas</b>	<b>100</b>
<b>6.5.1 Avaliações Metabólicas</b>	<b>100</b>
6.5.1.1 Massa Corporal	100
6.5.1.2 Teste de Esforço	101
<b>6.5.2 Avaliações Ecocardiográficas</b>	<b>103</b>
<b>6.5.3 Avaliações Hemodinâmicas</b>	<b>104</b>
<b>6.5.4 Avaliações Autonômicas</b>	<b>105</b>

6.5.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	105
6.5.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial	106
6.5.5 Avaliação das fibras musculares	107
<b>7. DISCUSSÃO</b>	<b>111</b>
7.1 Parte I	112
7.1.1 Comportamento das linhagens WT vs. LDL -/-	112
7.2 Parte II	118
7.2.1 – Efeito do infarto do miocárdio em cada uma das linhagens.	118
7.3 Parte III	126
7.3.1 – Efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado no infarto do miocárdio em cada uma das linhagens.	126
7.3.2 – Efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado nos animais de ambas as linhagens infartadas.	144
<b>8. CONCLUSÃO</b>	<b>149</b>
<b>9. REFERÊNCIAS</b>	<b>152</b>

## RESUMO

Abad CCC. Efeitos do treinamento físico contínuo ou intervalado em um modelo experimental de dislipidemia e isquemia miocárdica [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O infarto do miocárdio (IM) é a doença cardiovascular que mais causa morte e invalidez em todo o mundo. O uso de animais experimentais tem auxiliado a melhor compreender a fisiopatologia e as formas de tratamento do IM. Sabendo que as dislipidemias estão associadas com o IM e que o treinamento físico pode ser prescrito para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, no presente trabalho, investigamos os efeitos de dois tipos de treinamento físico em um modelo experimental de dislipidemia e isquemia miocárdica. Camundongos selvagens (WT) e *knockout* para o receptor LDL (LDL<sup>-/-</sup>) foram divididos em oito grupos: a) LDL<sup>-/-</sup> sedentário (LDL-S); b) LDL<sup>-/-</sup> infartado sedentário (LDL-IM-S); c) LDL<sup>-/-</sup> infartado submetido a treinamento contínuo (LDL-IM-C); d) LDL<sup>-/-</sup> infartado submetido a treinamento intervalado (LDL-IM-I); e) WT sedentário (WT-S); f) WT infartado sedentário (WT-IM-S); g) WT infartado submetido a treinamento contínuo (WT-IM-C); h) WT infartado submetido a treinamento intervalado (WT-IM-I). Após 60 dias da ligadura da artéria coronária descendente, o treino contínuo constou de corrida a 60% do máximo e o intervalado de 8 tiros de 4 min a 80% do máximo e recuperação de 4 min a 40% do máximo. Sem a condição de infarto os animais LDL<sup>-/-</sup> apresentaram colesterol, triglicérides, pressão arterial, balanço simpátovagal, disfunção autonômica e distribuição percentual de fibras tipo IIX superiores em relação aos animais WT. O infarto de forma isolada promoveu intolerância ao esforço, redução da fração de encurtamento e da fração de ejeção, queda de pressão arterial, disfunção autonômica cardíaca e vascular e prejuízo no músculo esquelético. Ambos os tipos de treinamento físico aumentaram a tolerância ao esforço, bem como os valores pressóricos e a razão capilar fibra. Em conjunto nossos resultados demonstraram que os animais LDL possuem diferenças funcionais e fisiológicas importantes em relação ao WT, especialmente na morfologia muscular, na hemodinâmica e no controle autonômico. O IM acarretou prejuízos similares em ambas as linhagens e os dois tipos de TF atenuaram semelhantemente os prejuízos de parte das variáveis analisadas.

**Descritores:** Educação física e treinamento; Infarto do miocárdio/fisiopatologia; Camundongos *knockout*/genética; Dislipidemias/metabolismo; Isquemia miocárdica; Esforço físico; Modelos animais de doença; Doenças cardiovasculares/prevenção & controle; Exercício.

## ABSTRACT

Abad CCC. Effects of continuous or interval physical training on an experimental model of dyslipidemia and myocardial ischemia [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Myocardial infarction (MI) is a major cause of death and disability worldwide. The use of experimental animals has supported the better understanding of the pathophysiology and treatment forms of myocardial infarction (MI). Knowing that the dyslipidemia associated with IM and that physical training can be prescribed for prevention and treatment of cardiovascular diseases, the present study investigated the effects of two types of physical training on an experimental model of dyslipidemia and myocardial ischemia. Wild Type (WT) and LDL receptor knockout (LDL<sup>-/-</sup>) mice were divided into eight groups: a) LDL<sup>-/-</sup> sedentary (LDL-S), b) LDL<sup>-/-</sup> myocardium infarction sedentary (LDL-MI-S), c) LDL<sup>-/-</sup> myocardium infarction submitted to continuous training (LDL-MI-C), d) LDL<sup>-/-</sup> myocardium infarction submitted to interval training (LDL-MI-I), e) sedentary WT (WT-S); f) WT myocardium infarction sedentary (WT-MI-S); g) WT myocardium infarction submitted to continuous training (WT-MI-C), h) WT myocardium infarction submitted to interval training (WT-MI-I). After 60 days of descending coronary artery ligation, the continuous training consisted of running at 60% of maximum, while the interval training consisted of eight sprints of 4 min at 80% of maximum and a 4 min recovery period at 40% of maximum. LDL<sup>-/-</sup> mice at baseline showed cholesterol, triglycerides, blood pressure, sympathovagal balance, autonomic dysfunction and percentage distribution of type IIX fibers higher compared to WT mice. Myocardial infarction solely promoted exercise intolerance, decreased fractional shortening and ejection fraction, blood pressure reduction, cardiac autonomic dysfunction and vascular injury in skeletal muscle. Both types of exercise training increased exercise tolerance and blood pressure values and capillary fiber ratio. In conclusion, our results demonstrated that LDL animals have important functional and physiological differences compared to WT, especially in relation to muscle morphology, hemodynamic and autonomic cardiovascular control. Furthermore, MI leads to similar damage in both investigated strains and the two types of physical training attenuated similarly the impairment of most of the analyzed variables.

**Descriptors:** Physical education and training; Myocardial infarction/physiopathology; Mice, knockout/genética; Dyslipidemias/metabolism; Myocardial ischemia; Physical exertion; Disease models, animal; Cardiovascular diseases/prevention & control; Exercise.



## 1 INTRODUÇÃO

As mudanças de hábitos provocados pela vida moderna promoveram o sedentarismo e desde os trabalhos pioneiros de Morris e Crawford (1958) verifica-se associação entre inatividade física e doenças crônicas degenerativas não transmissíveis.

Entre todas as doenças crônicas degenerativas não transmissíveis a dislipidemia merece atenção, pois tanto de forma isolada quanto associada a outros fatores de risco ela está fortemente associada com as doenças cardiovasculares e acarreta enormes prejuízos socioeconômicos (SIDNEY et al., 2013).

O infarto do miocárdio é a doença cardiovascular que mais causa invalidez e mortes em todo o mundo (THYGESEN et al., 2012) e a maioria ocorre em consequência da aterosclerose que por sua vez tem como fatores de risco tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia (CANTO et al., 2012).

A atividade física tem se mostrado efetiva na prevenção das doenças crônicas degenerativas não transmissíveis, mas até a década de 1950 não se acreditava que o treinamento físico pudesse ser benéfico para pacientes com doenças cardiovasculares. Somente a partir da década de 70 que a comunidade médica reconheceu seus benefícios e o treinamento físico passou a fazer parte dos programas de reabilitação cardíaca (GUIRAUD et al., 2012).

Em um programa de reabilitação cardíaca, a prescrição de treinamento físico deve ser feita individualmente a partir de uma avaliação médica e deve conter exercícios aeróbicos, de fortalecimento muscular e de flexibilidade (ARAÚJO et al., 2004).

Tradicionalmente, recomenda-se exercícios aeróbicos, com movimentos realizados por grandes grupamentos musculares, que sejam feitos de forma dinâmica, em baixa ou moderada intensidade e sem bloqueio da ventilação (WILLIAMS et al., 2007; GIADA et al., 2008).

Segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 1998) um programa efetivo de TF depende da combinação ótima de seus componentes dos quais destacam-se: tipo; intensidade; duração; frequência e progressão.

Pelo fato de a possibilidade de combinação dos componentes do TF ser praticamente infinita, a prescrição ótima de treinamento físico para pacientes com doenças cardiovasculares é uma tarefa muito difícil (BARBOUR & MILLER, 2008; MAC DONALD & CURRIE, 2009; VAINIONPAA et al., 2007). Além disso, ainda existe a necessidade de se investigar potenciais riscos e reais benefícios de cada uma das combinações possíveis do treinamento físico (CHICCO, 2008)

Recentemente, um estudo bastante elegante realizado em pacientes com doença coronariana verificou que risco de evento cardiovascular após treinamento físico de alta e moderada intensidade é baixo (ROGNMO et al., 2012).

Além do estudo supracitado, algumas meta-análises e ensaios clínicos também têm apontado o treinamento físico de alta intensidade como uma forma efetiva de reabilitação cardiovascular (TAYLOR et al., 2004; MUNK et al., 2009; STOYLEN et al., 2012).

Estudos com experimentação animal também têm descrito efeitos benéficos do TF de alta intensidade em cardiomiócitos (KEMI et al., 2005; WISLOFF et al., 2001; ERICSSON et al., 2010), contudo, ainda há uma lacuna na literatura sobre o efeito do treinamento físico de alta intensidade em outras variáveis fisiológicas, especialmente em outros modelos de doenças cardiovasculares como, por exemplo, dislipidemia e infarto do miocárdio

O presente trabalho foi realizado considerando que a dislipidemia é o maior fator de risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana; que ela é a causa mais prevalente de infarto do miocárdio e que o efeito de diferentes tipos de treinamento físico aplicados em um modelo experimental de dislipidemia e infarto do miocárdio é pouco explorado na literatura.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Estilo de vida e Doenças Cardiovasculares**

No início do século XIX a maioria das mortes ocorria por infecções e o crescimento populacional era baixo, mas com o passar das décadas, a melhora do saneamento básico e o desenvolvimento das vacinas promoveram queda da mortalidade e desde então a expectativa de vida da população só tem aumentado (OKRAINEC et al. 2004).

Em conjunto com o aumento populacional, a transição demográfica, o desenvolvimento tecnológico e as mudanças dos hábitos de vida da população, a prevalência das doenças hipocinéticas aumentou drasticamente nos últimos anos (LEE et al., 2012).

Entre as doenças hipocinéticas que mais crescem a obesidade, o diabetes, a hipertensão e a dislipidemia merecem destaque, pois são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LESSA, 2001; PEARTE et al., 2006; PEARTE, 2006; MURRAY & LOPES 1997; ROGER et al. 2012; HEIDENREICH et al. 2011).

A doença arterial coronariana se destaca entre todas as doenças cardiovasculares, pois dados recentes da Organização Mundial de Saúde mostram que, somente em 2005, 7,6 milhões de pessoas morreram por causa dessa doença (MENDIS, 2011). No Brasil a doença arterial coronariana é a causa mais comum de isquemia do miocárdio e, somente em 2011, foi responsável por mais de 100.000 óbitos e (LABARTHE et al., 2012).

### **2.2 Aterosclerose**

A aterosclerose é uma doença crônica de origem multifatorial e relacionada à respostas inflamatórias que ocorrem em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima das artérias.

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com lesão do endotélio devido a diversos fatores de risco como elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons), hipertensão arterial ou tabagismo.

Como consequência da disfunção endotelial há o aumento da permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas que favorecem sua retenção no subendotélio. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação e tornam-se imunogênicas (SPOSITO et al., 2007).

Quanto maior a quantidade de lipoproteínas no plasma, maior será a concentração destas lipoproteínas na parede arterial iniciando o processo-chave da aterogênese. Com a LDL oxidada, surgirão moléculas de adesão leucocitárias na superfície endotelial que atrairão monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos se diferenciarão em macrófagos no espaço subendotelial para captar as LDL oxidadas. A partir daí ocorrerá a formação de células espumosas que são as principais responsáveis pelas lesões macroscópicas da aterosclerose (HANSSON, 2005).

Mediadores da inflamação também estimularão a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial que produzirão citocinas, fatores de crescimento e, matriz extracelular originando a capa fibrosa da placa aterosclerótica que poderá se romper. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose e pode ter como consequência final a síndrome coronária aguda manifestando-se como isquemia silenciosa, angina instável ou infarto do miocárdio (HAMM et al. 2011).

### **2.3 Infarto do Miocárdio**

O infarto do miocárdio é a doença cardiovascular que apresenta graves riscos para a ocorrência de outros eventos cardiovasculares e também é responsável pela maior causa de morte e invalidez em todo o mundo (THYGESEN et al., 2012; ANAND et al., 2008).

Quando não fatal (morte súbita) o infarto do miocárdio pode afetar não somente o sistema cardiovascular, mas também todos os outros sistemas do corpo como renal, hemostático, endócrino, imunológico, inflamatório, músculo esquelético e autonômico (PIEPOLI et al., 2011).

Kleiger et al. (1987) demonstraram risco relativo de morte 5,3 vezes maior em pacientes infartados com variabilidade da frequência cardíaca de 50ms quando estes foram comparados à pacientes com variabilidade da frequência cardíaca de 100ms.

Além da redução da variabilidade da frequência cardíaca, La Rovere et al. (1998) demonstraram que sensibilidade barorreflexa menor do que  $3,0\text{ms}\cdot\text{mm Hg}^{-1}$  também aumentou o risco mortalidade cardíaca 2,8 vezes.

Devido às variadas complicações e ao enorme impacto para a saúde pública que o infarto do miocárdio acarreta, torna-se essencial compreender sua fisiopatologia, pois a partir destas informações se torna mais fácil traçar estratégias de prevenção, tratamento e controle desta doença.

Nos últimos 30 anos, estudos experimentais têm contribuído não somente para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento do infarto do miocárdio, mas também tem auxiliado a desvendar alguns dos mecanismos responsáveis pelos prejuízos funcionais causados pelas doenças cardiovasculares.

#### **2.4 Utilização de Experimentação Animal**

Entre os diferentes modelos experimentais utilizados para compreensão das doenças cardiovasculares, incluindo o infarto do miocárdio, os que mais se destacam são aqueles que passam por manipulação dietética, por intervenção cirúrgica e os geneticamente modificados.

Um destes modelos é o camundongo *knockout* para o receptor LDL (LDL<sup>-/-</sup>) que devido a ausência do receptor desenvolve hipercolesterolemia (ISHIBASHI et al. 1993; BESLER et al., 2012; Van CRAEYVELD et al., 2012; PERMAN et al., 2011).

Sabendo, então, que a dislipidemia é um importante fator de risco para desenvolvimento de aterosclerose; que a aterosclerose é fator de risco para a doença arterial coronariana, e que ela está fortemente associada com desenvolvimento de doenças cardiovasculares ele pode ser um bom modelo para auxiliar na compreensão da relação existente entre dislipidemia, aterosclerose, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio (FUSTER et al., 2012).

Outro modelo bastante utilizado na literatura é a cirurgia de ligadura da artéria coronária descendente à qual provoca os efeitos deletérios da isquemia (JOHNS et al., 1954; MANN et al., 1988; KLOCKE et al., 2007; GAO et al., 2000). O evento isquêmico ativa processos de sinalização inflamatórios que podem culminar em disfunção cardíaca (VINCENT et al., 2013).

Retenção de líquido com formação de edemas pulmonares, cardíacos e hepáticos são bastante comuns em pacientes pós-infarto do miocárdio e ocorrem graças às alterações do sistema renina angiotensina aldosterona e outros sistemas neuro-humorais (De SMET et al., 2003).

O depósito de fibras de colágeno tipo I e tipo III advindas do processo de cicatrização do miocárdio em conjunto com as alterações do transiente de cálcio, da via beta-adrenérgica, das proteínas contráteis, da apoptose celular levam à hipertrofia cardíaca excêntrica patológica aumentam o peso do coração, geram remodelamento ventricular e disfunção ventricular (VILAHUR et al., 2011).

Após o infarto do miocárdio há aumento do estresse oxidativo e em conjunto com a disfunção endotelial e rarefação capilar promove degeneração muscular aumentando a intolerância ao esforço (RUSH et al., 2005)

Em nosso laboratório constatou-se que além da intolerância ao esforço o infarto do miocárdio foi capaz de gerar dessensibilização barorreflexa, redução da modulação parassimpática cardíaca e aumento da modulação simpática cardiovascular (MOSTARDA et al., 2010; RODRIGUES et al., 2013).

O tratamento adequado do infarto do miocárdio depende do diagnóstico, do estágio da doença e dos sinais e sintomas de cada paciente. A partir do diagnóstico poderão ser feitas intervenções cirúrgicas ou não cirúrgicas às quais poderão estar ou não associadas ao tratamento farmacológico (ARONOW, 2007).

Uma estratégia não farmacológica amplamente utilizada para reabilitação de pacientes com infarto do miocárdio é a prática de treinamento físico. Com ele, é possível não apenas impedir ou reverter os efeitos deletérios do infarto do miocárdio, mas também controlar outros fatores de risco para doenças cardiovasculares como, por exemplo, a dislipidemia.

## **2.5 Treinamento Físico e Infarto do Miocárdio**

Apesar de os primeiros estudos que verificaram associação entre sedentarismo e prevalência de DCVs datarem a década de 50 (MORRIS et al., 1953), o treinamento físico só se consolidou na reabilitação cardíaca no início da década de 80 depois dos achados de Lee et al. (1979),

Conn et al.,(1982), Sullivan et al. (1988) e Coats et al. (1990) que verificaram efeitos benéficos do treinamento físico em pacientes cardiopatas.

Atualmente o treinamento físico tem sido recomendado pelas principais instituições relacionadas ao tratamento e prevenção das DCVs (PIEPOLI et al. 2011; DICKSTEIN et al. 2008; WILLIAMS et al., 2007; ROGNMO et al. 2004; WARBURTON et al., 2005; LIBONATI et al. 2005; AMUNDSEN et al. 2008; WESTHEIM e RISBERG 2008; NILSSON et al. 2008).

Há fortes evidências de que o treinamento físico, quando realizado de forma correta, promove educação do índice de internação, de re-hospitalizações, da miopatia esquelética e melhora a função dos linfócitos, a capacidade funcional, o balanço autonômico, o perfil neurohumoral e a qualidade de vida (CHUNG et al., 2011; TABET et al. 2009; BELARDINELLI et al. 1999; EMTER et al. 2005; BATISTA et al., 2008; NUNES et al. 2008),

O treinamento físico também é capaz de proporcionar modificações favoráveis em diferentes sistemas corporais tanto em humanos quanto em animais que apresentam doenças cardiovasculares.

Estudos de nosso laboratório demonstram que o treinamento físico pode atenuar os prejuízos causados pelo infarto, pois melhora a modulação autonômica cardiovascular, aprimora a função cardíaca, aumenta a tolerância ao esforço e reduz a mortalidade (JORGE et al.,2011; RODRIGUES et al., 2012; BARBOZA et al., 2012).

De um modo geral, a prescrição de treinamento físico recomendada nos programas de reabilitação cardíaca envolve atividades predominantemente aeróbicas, realizadas com grandes grupos musculares, em intensidade leve a moderada, duração de moderada a longa e pelo menos três vezes na semana (EACPR - European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines, 2010; MEZZANI et al., 2012).

Contudo, sabendo que a aderência também é um problema para pacientes em programas de reabilitação cardíaca, estudos mais recentes têm demonstrado que o treinamento físico de menor duração, mesmo quando realizado em intensidades mais altas, parece ser mais vantajoso do que os praticados com maior duração e menor intensidade (BARLETT et al. 2011; KEMI e WISLOFF 2010).

Além disso, ao contrário do que se imaginava, o treinamento físico de alta intensidade tem se mostrado tão seguro quanto o treinamento físico tradicional (ROGNMO, et al., 2012) e também apresentado benefícios superiores em relação ao treinamento físico de baixa ou moderada intensidade (MAIORANA, 2012 ; MOHOLDT, et al., 2012; WISLØFF, et al., 2007).

Apesar de os achados na literatura mostrarem efeitos positivos do treinamento físico na reabilitação cardíaca, sua prescrição ainda é bastante questionada já que não há consenso sobre a combinação ideal dos princípios que regem a prescrição de exercícios para estes pacientes. Isso porque o treinamento físico depende de fatores como tipo (dinâmico ou estático), intensidade (leve, moderado ou intenso), frequência (uma a sete vezes por semana), duração (curta, média ou longa), volume, densidade, meios (local) e métodos de prescrição (contínuo, descontínuo, intervalado, fart-lack, crescente ou decrescente) e, portanto, sua prescrição ótima para pacientes com doenças cardiovasculares é uma tarefa bastante complexa (BARBOUR e MILLER, 2008; MACDONALD e CURRIE, 2009; VAINIONPÄÄ et al., 2007).

Pelo exposto, a literatura ainda não apresenta consenso sobre qual seria o tipo, a intensidade, a duração, a frequência e o intervalo ótimos para a obtenção dos melhores benefícios associados ao baixo risco de acometimento cardíaco durante o treinamento físico de pacientes infartados ou com outras doenças cardiovasculares.



### 3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

A partir de nossa revisão literária fica evidente que os animais LDL<sup>-/-</sup> apresentam diferenças quanto ao perfil lipídico em relação ao selvagem C57Bl/6J (WT).

Sabendo, da dislipidemia apresentada pelos animais LDL<sup>-/-</sup>, hipotetizamos que eles podem apresentar sinais e sintomas diferenciados dos seus controles WT não somente no estado basal, mas também quando submetidos à cirurgia de ligadura da artéria coronária descendente.

Assumindo que a literatura não apresenta consenso sobre a relação benefício/risco da prescrição ótima de treinamento físico para a reabilitação cardíaca, é possível que diferentes modelos de treinamentos físicos, quando aplicados após o infarto do miocárdio, promovam ajustes de diferentes magnitudes nos animais com ou sem dislipidemia.

Por fim, considerando que o treinamento físico pode ser uma ferramenta não farmacológica para prevenção e tratamento das dislipidemias e do infarto do miocárdio, investigar seus efeitos em um modelo experimental de dislipidemia e isquemia miocárdica pode auxiliar tanto na compreensão da fisiopatologia do infarto do miocárdio quanto no papel do treinamento físico como estratégia não medicamentosa de tratamento.

#### **4. OBJETIVOS**

A partir de nossa justificativa, o presente trabalho foi realizado com o objetivo de analisar massa corpórea, tolerância ao esforço, respostas hemodinâmicas, modulação autonômica cardiovascular, função cardíaca, perfil lipídico e morfologia do músculo esquelético a partir de três perguntas descritas abaixo:

- 1 – Quais as diferenças existentes entre os animais WT e LDL<sup>-/-</sup> ?
- 2 – Qual o efeito do infarto do miocárdio nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup> ?
- 3 – Qual o efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado realizados após indução de infarto nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup>?

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios éticos de experimentação animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)), sendo o projeto referente a esta tese de doutorado aprovado pela comissão de ética CAPPesq da diretoria clínica do Hospital das Clínicas em 12 de Novembro de 2009 (Protocolo 0944/09).

### 5.2 Animais

Utilizamos camundongos machos da linhagem C57/BL6J (WT) e *knockout* para receptor LDL (-/-).

Os animais WT vieram provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

As matrizes dos camundongos LDLr<sup>-/-</sup>, originalmente desenvolvidos por Ishibashi et al., (1993), foram adquiridas comercialmente junto ao Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, EUA) pelo Laboratório de Lípidos (LIM-10) da Faculdade de Medicina da USP que, gentilmente, nos forneceu os animais adultos.

Os animais de ambas as linhagens foram mantidos no Biotério do Laboratório da Divisão de Experimentação Animal do Instituto do Coração (InCor-FMUSP) com temperatura controlada entre  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , ciclo claro-escuro 12:12 horas, recebendo água e ração comercial *ad libitum*.

### 5.3 Grupos Experimentais

Conforme os objetivos estabelecidos previamente no presente trabalho (vide seção 4) cada uma das duas linhagens utilizadas (WT e LDL<sup>-/-</sup>) foi dividida em quatro subgrupos.

A formação de cada subgrupo em cada linhagem ocorreu da seguinte forma: a) Grupo controle não submetido ao infarto e nem ao treinamento físico; b) Grupo submetido ao infarto, mas não submetido ao treinamento físico; c) Grupo submetido ao infarto e também ao treinamento físico contínuo; e d) Grupo submetido ao infarto e também ao treinamento físico intervalado. Para maior compreensão da divisão dos grupos, os oito grupos que totalizaram nossa amostra estão listados abaixo

- a) WT não treinado (WT-S)
- b) WT infartado não treinado (WT-IM-S)
- c) WT infartado submetidos a treinamento contínuo (WT-IM-C)
- d) WT infartado submetidos a treinamento intervalado (WT-IM-I)
- e) LDL<sup>r/-</sup> não treinado (LDL-S).
- f) LDL<sup>r/-</sup> infartado não treinado (LDL-IM-S)
- g) LDL<sup>r/-</sup> infartado submetidos a treinamento contínuo (LDL-IM-C)
- h) LDL<sup>r/-</sup> infartado submetidos a treinamento intervalado (LDL-IM-I)

### 5.4 Sequência Experimental

A fase experimental iniciou-se quando os animais completaram 8 semanas de idade (dia 1 do seguimento) com peso inicial entre 25 e 30 gramas. A partir de então, os animais foram divididos em 8 grupos para início dos experimentos descritos abaixo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Seqüência experimental realizada no estudo.

<b>Evento</b>	<b>Dia</b>
Infarto do miocárdio	1
Ecocardiograma	60
Adaptação à esteira	63 a 66
Teste de Esforço Máximo	67
Prescrição do Treinamento	69
Início do Protocolo de Treinamento	70
Reavaliação para ajuste de carga	95
Teste de Esforço Máximo e Término do treino	123
Ecocardiograma	124
Canulação	125
Avaliações hemodinâmicas e autonômicas	129
Determinação das concentrações sanguíneas de lipídeos circulantes	131
Eutanásia e preparação dos tecidos	131

As medidas utilizadas para o cumprimento de nossos objetivos estão descritas à seguir:

#### **5.4.1 Massa Corporal**

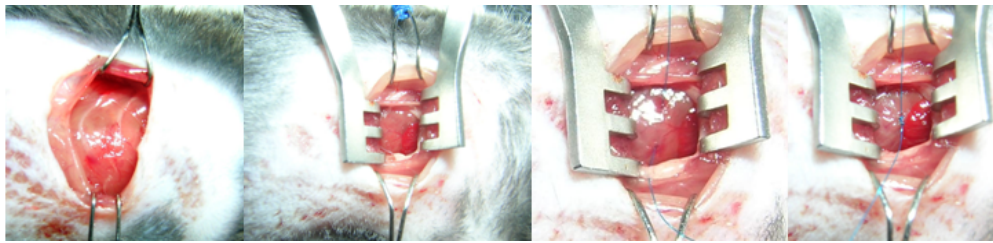
A medida da massa corpórea foi realizada semanalmente sempre no mesmo dia e horário respeitando as condições fisiológicas basais de cada animal.

#### 5.4.2 Infarto do miocárdio

Para a realização do infarto do miocárdio, os animais foram anestesiados com ketamina (0,05 mg/100g, via IP) e xilazina (0,025 mg/100g, via i.p.), intubados e colocados em ventilação mecânica. Após toracotomia no 3º espaço intercostal esquerdo foi induzido o infarto do miocárdio pela ligadura da artéria coronária esquerda com um fio prolene 7-0 (Figura 1). Para analgesia dos animais foi ministrada 0,5mg/kg de morfina subcutânea imediatamente após a cirurgia e nas 24, 48 e 72 horas subsequentes (MINAMI et. al., 2009).

A realização bem-sucedida do infarto foi verificada pela observação do desenvolvimento de uma cor pálida no miocárdio distal logo abaixo da ligadura (GAO et al., 2000)

A mortalidade após o procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 15%.



**Figura 1:** Indução do infarto agudo do miocárdio por ligadura da artéria coronária esquerda.

#### 5.4.3 Ecocardiograma

Os exames foram realizados por um único observador e em cada exame foi coletado um total de cinco medidas para cada variável, sendo calculados posteriormente média e desvio padrão da média dessas medidas. O exame foi realizado com os animais anestesiados com sevoflurano (0,5- 2% por l/min de O<sub>2</sub>) e após a sedação os animais foram colocados em decúbito dorsal, em uma mesa cirúrgica apropriada para o posicionamento do transdutor no hemitórax esquerdo do animal.

Foi utilizado o equipamento SEQUOIA 512 (ACUSON Corporation, Mountain View, CA), com transdutor de 14 MHz e as imagens foram feitas a uma frequência de 14,0 MHz, para otimização da resolução. Para registro das imagens foi utilizado gel de transmissão para ultra-som de viscosidade

média/alta (General Imaging Gel, ATL, Reedsville, USA). As imagens foram armazenadas em mídia de DVD para posterior análise.

A função sistólica foi avaliada pela fração de encurtamento (FS%) e ejeção (FE%) pelo método Simpson modificado que se mostra mais fidedigno em corações infartados. Este procedimento feito tanto na diástole como na sístole e os respectivos volumes (diastólico e sistólico) foram obtidos para o cálculo da fração de ejeção:  $FE = (\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final} / \text{volume diastólico final}) \times 100\%$ .

A região de infarto foi delimitada de acordo com a cinética das paredes do miocárdio, avaliadas pelas janelas ecocardiográficas longitudinal paraesternal direita, transversal (ao nível dos músculos papilares) e apical (2 e 4 câmaras). Regiões hipocinéticas (espessamento sistólico abaixo do normal), acinéticas (ausência de espessamento durante a sístole) e discinéticas (movimentação paradoxal durante a sístole) foram consideradas como infartadas. A área de infarto foi delimitada pela razão destas regiões com a área total das paredes miocárdicas do VE conforme recomendação de Moisés et al., (2000), que demonstraram altíssima sensibilidade e especificidade para a delimitação da área de infarto do miocárdio em ratos e 100% de confiabilidade em comparação a estudos anatomopatológicos.

Todas as medidas seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (REEVES et. al., 2007).

O exame ecocardiográfico foi realizado 24 horas após a cirurgia, 60 dias após a cirurgia (pré-treino) e 120 dias após a cirurgia (pós-treinamento).

No procedimento de ecocardiograma, a mortalidade foi de aproximadamente de 20% e os animais que apresentaram no início do protocolo FE inferior a 25% foram excluídos do experimento.

#### **5.4.4 Adaptação à esteira e teste máximo**

Os animais foram adaptados à esteira ergométrica por 3 dias consecutivos com corrida contínua de 10 min a  $0,03\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$  sem inclinação da esteira. 72 horas após período de adaptação os animais iniciaram o teste progressivo por estágio com a esteira em  $0^\circ$ , velocidade inicial de  $0,03\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$

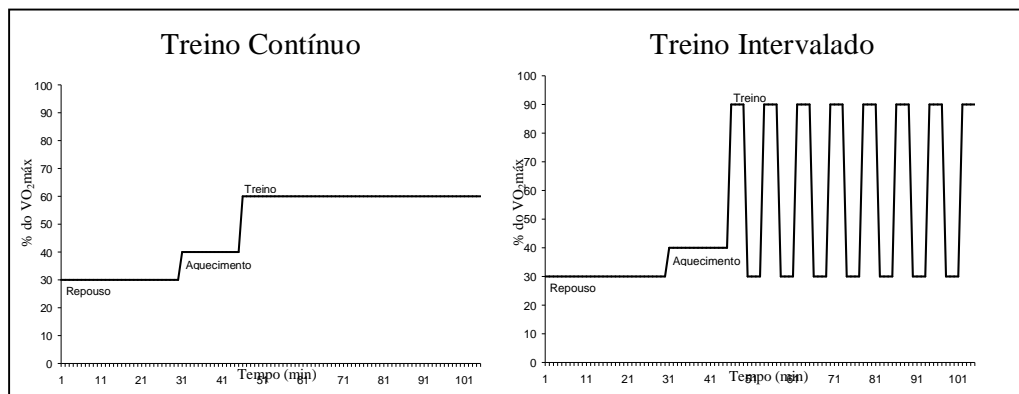
e incrementos de  $0,03\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$  a cada 3 min até exaustão. O critério utilizado para a determinação da exaustão do animal e interrupção do teste foi o momento em que o mesmo não foi mais capaz de correr na raia da esteira mediante o incremento de velocidade (HEEREN et. al. 2009; FERREIRA et. al. 2010).

#### 5.4.5 Prescrição do treino

O protocolo de treinamento físico foi prescrito a partir dos resultados do teste máximo. O treinamento contínuo constou de carga constante a 60% da velocidade máxima e o intervalado constou de 8 tiros a 80% da velocidade máxima com duração de 4min e com recuperação a 40% da velocidade máxima também com duração de 4 min (Figura 2).

Com objetivo de manter a mesma carga média de treino, mesma distância percorrida e mesmo gasto calórico, ambos os protocolos iniciaram com duração total de 20 min e progrediram para 60 min.

O protocolo de treino teve duração de 8 semanas e para evitar estabilização da carga de treino que pudessem interferir no trabalho físico havia um ajuste da carga à partir do teste máximo realizado na quarta semana de treinamento.



**Figura 2:** Representação esquemática dos protocolos de treinamento (contínuo e intervalado) em relação à carga do consumo máximo de oxigênio.

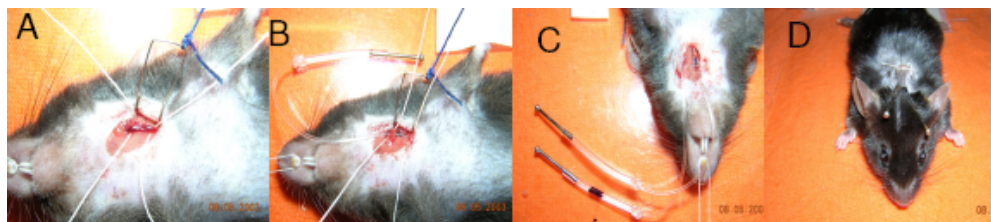


#### 5.4.6 Canulação

Os animais foram anestesiados com uma mistura de ketamina e xylazina e mantidos em mesa cirúrgica aquecida (37° C) para colocação de cânulas na artéria carótida e na veia jugular.

Após anestesiados os camundongos foram colocados em decúbito dorsal e utilizando-se de procedimentos assépticos e lupa cirúrgica (*surgical microscope* – DFV – M90), foi realizada uma incisão mediana na região cervical para separação da musculatura pré-traqueal para localização da veia jugular e da artéria carótida (Figura 3A). Cânulas de Tygon (0,05 mm de diâmetro interno), com 3,0 cm de comprimento, soldadas a um segmento de Cloreto de Polivinila (0,05 mm de diâmetro interno), com 4,0 cm de comprimento e preenchidas com solução fisiológica heparinizada (20 UI/ml) (Figura 3B e C) foram implantadas. A extremidade de cloreto de polivinila foi introduzida e fixada no vaso e a extremidade de Tygon foi exteriorizada no dorso do animal na região cervical e fixada com fio de polipropileno (6-0) na pele (Figura 2D).

A mortalidade dos animais após este procedimento foi de aproximadamente 5%.



**Figura 3.** Exemplificação de canulação da artéria carótida e veia jugular.(A= localização da veia jugular e a artéria carótida; B e C= implantação das cânulas; D= exteriorização dorsal das cânulas).

#### 5.4.7 Registro hemodinâmico

A pressão arterial e a frequência cardíaca em repouso foram registradas por pelo menos 20 minutos com o animal acordado e com livre movimentação após o mesmo ter estabilizado sua atividade exploratória. Tais medidas ocorreram entre 24 e 48 horas depois dos procedimentos cirúrgicos descritos acima.

A cânula arterial foi conectada a um tubo de polietileno (PE-100) e este a um transdutor eletromagnético (Statham, modelo P23Dd) que, por sua vez, foi conectado a um amplificador (General Purpose Amplifier, Stemtech, Inc., USA).

O sinal analógico do pulso de pressão arterial foi convertido para digital por uma placa de conversão analógico-digital de 10 bits (CODAS, Dataq Instruments, USA) e em seguida, foi registrado batimento-a-batimento com uma frequência de amostragem de 4000 Hz por canal pelo programa Windaq<sup>®</sup> (DataQ Instruments, Inc., Ohio, USA). Os dados digitalizados foram processados e posteriormente analisados por uma rotina pré-programada (MATLAB 6.0, Mathworks Inc, Natick, MA) e transferidos para o Excel (Microsoft Co.; USA) conforme estudos prévios de nosso laboratório (SOARES, et al., 2004)

#### **5.4.8 Avaliação da modulação autonômica**

##### **5.4.8.1 Variabilidade da frequência cardíaca**

A partir dos registros do intervalo de pulso obtidos pelo pico de pressão arterial sistólica de cada batimento obteve-se o tacograma. Para essa análise foram utilizados registros estáveis de, no mínimo, 5 minutos. Dois componentes foram obtidos na análise espectral: baixa frequência (LF, 0,10-1,00 Hz) e alta frequência (HF, 1,00 a 5,00 Hz).

Os dados foram expressos em unidades normalizadas (n.u.) e o componente LF foi usado como índice da modulação simpática e o componente HF foi usado como um índice da modulação parassimpática.

A relação entre LF/HF foi utilizada como indicador do balanço simpato-vagal (TASK FORCE, 1996).

##### **5.4.8.2 Variabilidade da pressão arterial**

A partir do registro basal dos animais acordados foi possível utilizar a ferramenta de análise tempo-frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica. A variabilidade da pressão arterial sistólica foi quantificada pelo domínio do tempo expresso pela média e pelo desvio padrão.

A análise no domínio da frequência ocorreu pela decomposição do sistograma pela Transformada Rápida de Fourier e após esse ajuste matemático foi obtida a potência absoluta da banda de baixa frequência (LF, 1 - 5 Hz) (TASK FORCE, 1996).

#### **5.4.9 Concentrações sanguíneas de lipídeos circulantes**

Para a determinação de triglicérides e colesterol total foram utilizados kits enzimáticos colorimétricos da Labtest do Brasil.

O perfil das lipoproteínas plasmáticas foi determinado por cromatografia líquida para determinação rápida de proteínas (FPLC - *fast protein liquid chromatography*). Para isso, as alíquotas de plasma (100  $\mu$ L) foram injetadas em coluna de superose 6 HR 10/30 (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suécia) e o plasma eluído em fluxo constante de 0,5 mL.min<sup>-1</sup>, com tampão Tris (Tris 10 mM, NaCl 150mM, EDTA 1 mM e NaN<sub>3</sub> 0,03%), pH 7,4. Posteriormente as frações de lipoproteínas foram coletadas para determinação do conteúdo triglicérides e colesterol (ROCCO, et al., 2011).

#### **5.4.10 Eutanásia**

Após o término do protocolo experimental, os animais foram anestesiados com ketamina (0,05 mg/100g, via IP) e xilazina (0,025 mg/100g, via i.p.) e posteriormente submetidos à perfusão com solução fisiológica 0,9%.

#### **5.4.11 Fenótipo, Área de Secção Transversa (AST) e Razão Capilar-Fibra do Músculo Esquelético Sóleo.**

Para a avaliação dos diferentes tipos de fibras musculares e capilarização no músculo sóleo, foi realizada a técnica histoquímica para miosina ATPase após pré-tratamento no pH 10.3.

Para realização desta técnica os músculos foram extraídos cuidadosamente e colocados pela região tendinosa em uma mistura de Tissue-Tek® com goma para manter o tecido na posição correta pré-congelamento.

Os tecidos foram mergulhados em isopentano resfriado e congelados em nitrogênio líquido até que os cortes com espessura de 10  $\mu\text{m}$  fossem realizados no criostato.

Após processamento dos cortes em pH 10,3, registramos imagens com magnificação de 200x pela objetiva de 20x às quais foram utilizadas para quantificação da tipagem e da área de secção transversa das fibras musculares. A quantificação dos capilares foi realizada pelos registros de imagens feitos com magnificação de 400x pela objetiva de 40x (Fig.4).






O registro das imagens foi realizado em computador acoplado a um sistema de vídeo por meio de um programa de captura e análise de imagens (Leica Qwin, Bensheim-Alemanha).

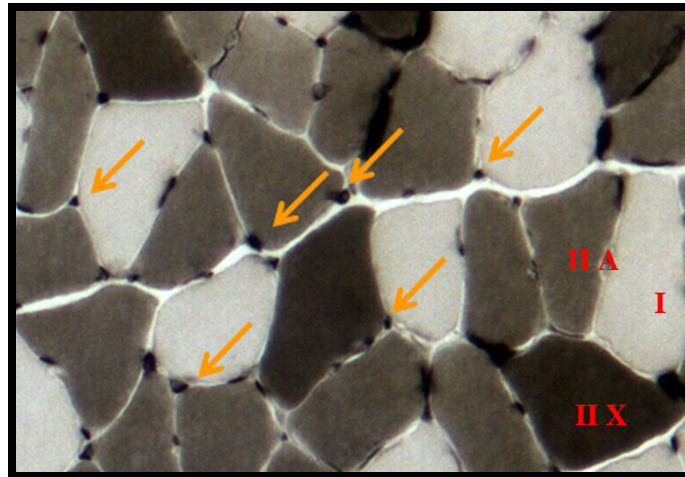
Para análise das fibras e cotagem da capilaridade foi utilizado o programa Image pro-plus Demo e considerado a partir do máximo de números de campos contados para cada animal (HAMALAINEM e PETTE, 1993).

A análise da área de secção transversa foi realizada através do programa Axio Vision Rel 4.6 e em média foram analisadas 50 fibras por animal dos tipos I e IIA (Figura 5).

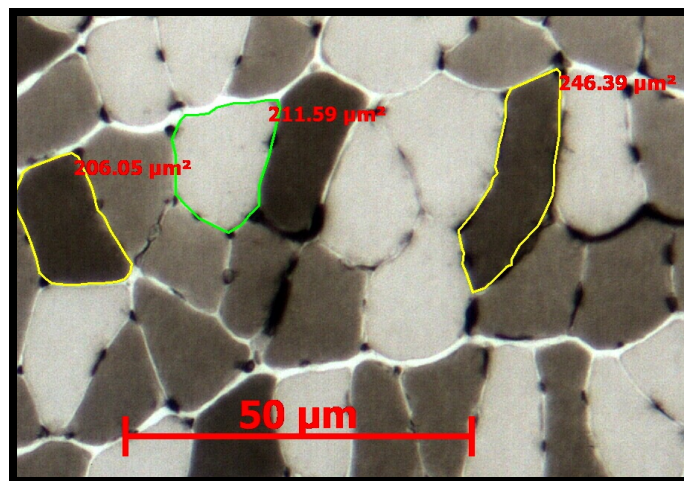
Na Tabela 2 e Figura 4, podemos observar as fibras do tipo I destacadas na cor branca, as tipo IIA na cor preta, as intermediárias (IIX) na cor cinza. os capilares indicados pelas setas.

**Tabela 2.** Classificação dos diferentes subtipos de fibras musculares na escala de coloração atribuída para cada tipo de fibra no pH 10.3.

<b>FIBRAS</b>	<b>Ph 10.3</b>
<b>I</b>	
<b>II A</b>	
<b>II X/II D</b>	
<b>II B</b>	
<b>Capilar</b>	



**Figura 4.** Exemplo de corte histológico transversal do músculo sóleo corado através da reação miosina ATPase, preincubado no pH 10.3. As setas indicam os vasos sanguíneos. I= Fibra tipo I (oxidativa); Int = fibra de transição; IIA = fibra tipo IIA (glicolítica).



**Figura 5.** Representação esquemática da análise de AST dos diferentes tipos de fibras. Contorno verde feito na fibra tipo I; contorno amarelo feito na fibra tipo II. A régua representa a escala de 50μm e os números correspondem à área de cada respectiva fibra avaliadas em μm<sup>2</sup>.

#### 5.4.12 Tratamento Estatístico

Ao invés de realizar uma análise multifatorial cujo poder estatístico exige maior tamanho amostral, optamos por um procedimento estatístico para cada um de nossos objetivos.

Desse modo, para responder a primeira pergunta de nosso trabalho “**Quais as diferenças existentes entre os animais WT e LDL-/- ?**” utilizamos o teste t de Student não pareado.

Para a segunda pergunta “**Qual o efeito do infarto do miocárdio nos animais WT e LDL-/- ?**” utilizamos a análise de variância de duas vias (ANOVA *two way*) tendo a linhagem como uma das vias e as condições sem infarto e infarto como outra via.

Finalmente, para nossa terceira pergunta “**Qual o efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado realizados após indução de infarto nos animais WT e LDL-/-?**” adotamos dois procedimentos distintos. Num primeiro momento aplicamos uma análise de variância de uma via (ANOVA *one way*) para comparar as condições sem infarto; infarto, treino contínuo e treino intervalado dentro de cada linhagem (WT e LDL-/-) em separado. Num segundo momento excluímos da amostra os animais sem infarto (controles) e aplicamos a análise de variância de duas vias (ANOVA *two way*). Desse modo comparamos as condições infarto, treino contínuo e treino intervalado nas duas linhagens em conjunto.

Exclusivamente para massa corporal e teste de esforço utilizamos a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA para medidas repetidas) já que estas variáveis foram mensuradas nos momentos pré e pós-protocolo.

Os dados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média ( $X \pm EP$ ) e para todas as circunstâncias adotamos o erro alfa de 5% ( $P \leq 0,05$ ). Adicionalmente foi aplicado o teste *post hoc* de Newman Keuls em todas as análises de variância utilizadas.

## 6. RESULTADOS

O presente trabalho teve por objetivo analisar massa corpórea, tolerância ao esforço, respostas hemodinâmicas, modulação autonômica cardiovascular, função cardíaca, perfil lipídico e morfologia do músculo esquelético nas linhagens de camundongos WT e LDL<sup>-/-</sup>.

Investigamos também os efeitos do infarto nessas variáveis em relação ao grupo controle (não infartado), bem como os efeitos de dois tipos de treinamentos físicos (contínuo e intervalado).

Pelo fato de aplicarmos tratamentos estatísticos específicos para cada um de nossos objetivos, por questões didáticas apresentaremos os resultados da mesma forma.

Lembramos que o presente trabalho teve por objetivo responder as seguintes perguntas:

- 1 - Quais as diferenças existentes entre os animais WT e LDL<sup>-/-</sup> ?
- 2 - Qual o efeito do infarto do miocárdio nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup> ?
- 3 - Qual o efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado realizados após indução de infarto nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup> ?

Portanto, a parte I de nossos resultados refere-se ao primeiro objetivo; a parte II refere-se ao segundo e a parte III refere-se ao terceiro, sendo que este último foi subdividido em três etapas. Na etapa A apresentamos os resultados da análise somente dos animais WT em todas as condições (sem infarto e sem treinamento físico, infartado sem treinamento físico, infartado e treinado contínuo e infartado e treinado intervalado). Na etapa B apresentamos somente animais LDL<sup>-/-</sup> em todas as condições e, finalmente, na etapa C apresentamos os resultados de ambas as linhagens, porém sem os animais não infartados e não treinados (controles).

Na tentativa de facilitar a compreensão e interpretação de nossos resultados, independentemente do tipo de tratamento estatístico utilizado e da quantidade de grupos analisadas em cada seção do capítulo, no caso de constatação de diferença



estatística optamos por fixar os mesmos sinais e símbolos para cada grupo. assim, os símbolos adotados para cada respectivo grupo ou momento, encontram-se conforme listagem abaixo:

1. Diferente da condição **pré** = “ # ”
2. Diferente do grupo **WT-S** = letra “ a ”
3. Diferente do grupo **WT-IM-I** = letra “ b ”
4. Diferente do grupo **WT-IM-C** = letra “ c ”
5. Diferente do grupo **WT-IM-I** = letra “ d ”
6. Diferente do grupo **LDL-S** = letra “ e ”
7. Diferente do grupo **LDL-IM-S** = letra “ f ”
8. Diferente do grupo **LDL-IM-C** = letra “ g ”
9. Diferente do grupo **LDL-IM-I** = letra “ h ”

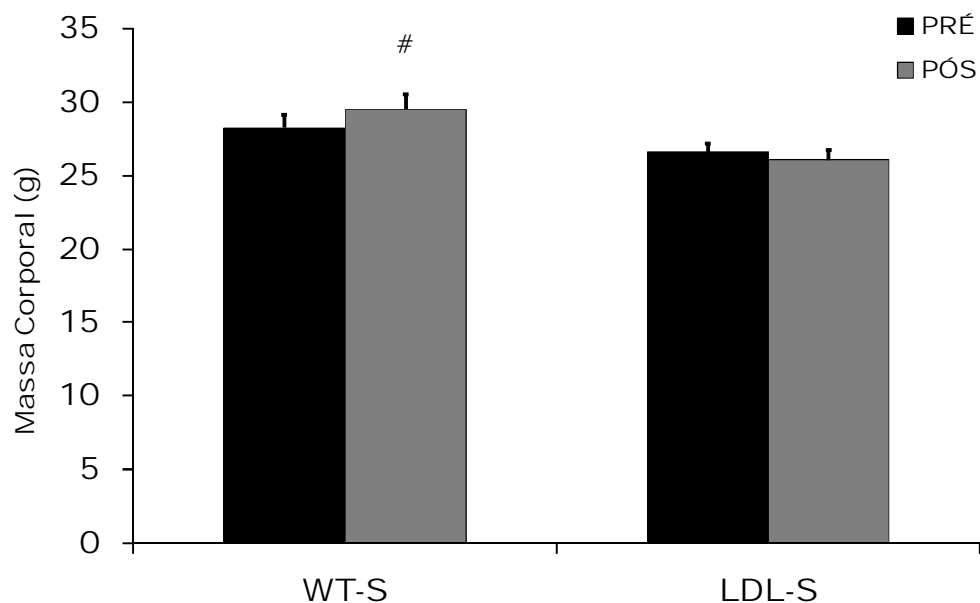
## 6.1 Parte I – Comportamento das linhagens WT vs. LDL -/- não infartados

Neste capítulo fizemos as comparações entre os animais WT e LDL por meio do teste t não-pareado de Student.

### 6.1.1 Avaliações Metabólicas

#### 6.1.1.1 Massa Corporal

Analisamos a massa corporal nos momentos pré e pós-protocolo (Figura 6).



**Figura 6:** Massa corporal dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 8) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; # =  $p \leq 0,05$  vs. pré.

No momento pré o grupo LDL apresentou massa corpórea de  $27 \pm 0,6$ g e no momento pós sua massa foi de  $26 \pm 0,6$ g. O grupo WT apresentou massa corporal de  $28 \pm 1$  no momento pré e  $29,5 \pm 1$  g no momento pós. Após oito semanas de protocolo, somente o grupo WT apresentou aumento de massa corporal em relação ao momento pré ( $p \leq 0,05$ ) enquanto que o grupo LDL não apresentou alteração significativa de massa corporal entre os momentos pré e pós.

### 6.1.1.2 Concentração de Lípidos

Na Tabela 3 encontram-se os valores absolutos ( $\text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ ) da concentração sanguínea de colesterol.

**Tabela 3:** Valores absolutos ( $\text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ ) das concentrações sanguíneas de colesterol total e nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos WT e LDL não infartados.

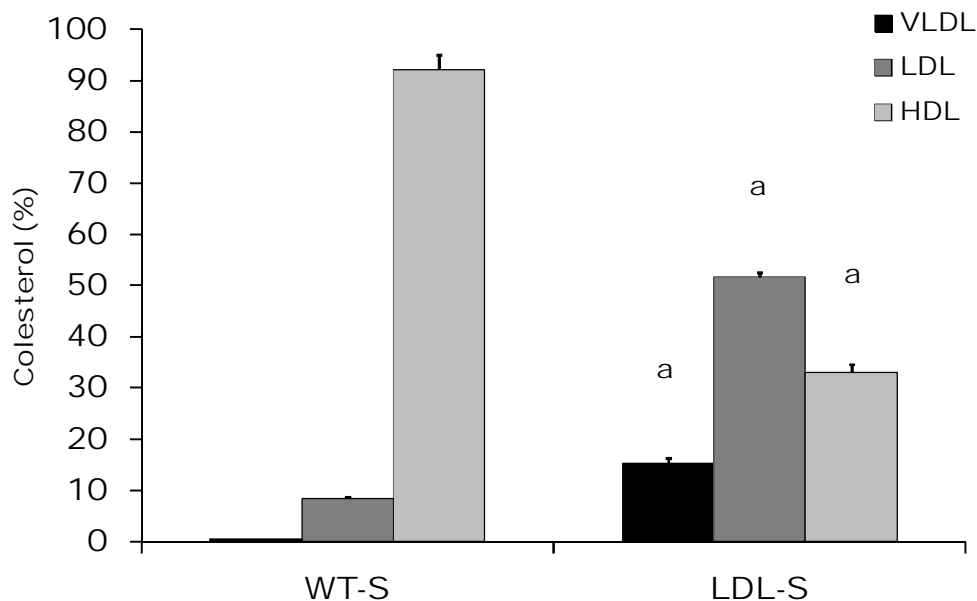
<b>Colesterol</b> <b>(<math>\text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}</math>)</b>	<b>WT- S</b> <b>(n = 10)</b>	<b>LDL-S</b> <b>(n = 8)</b>
<b>VLDL</b>	3±0,2	53, 0±4,4 <sup>a</sup>
<b>LDL</b>	14±0,3	178±8,3 <sup>a</sup>
<b>HDL</b>	84±3	113±4,4 <sup>a</sup>
<b>TOTAL</b>	101±3	344±11,6 <sup>a</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; LDL-S = LDL não infartado; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade. LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; TOTAL = colesterol total; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

O grupo LDL apresentou valores absolutos de colesterol total de  $344 \pm 12 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ ; de  $53 \pm 4 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $178 \pm 8$  na lipoproteína LDL e de  $113 \pm 4 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL. O grupo WT apresentou colesterol total de  $101 \pm 3 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$  e nas lipoproteínas VLDL de  $3 \pm 0,2 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ ; de  $14 \pm 0,3 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$  na LDL e de  $84 \pm 3 \text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$  na HDL. Todos os valores de colesterol foram significativamente superiores no grupo LDL em relação ao grupo WT ( $p \leq 0,05$ ).

O grupo LDL apresentou valores de colesterol significativamente superiores nas lipoproteínas VLDL ( $15 \pm 1\%$ ) e LDL ( $52 \pm 1\%$ ) em relação ao WT (VLDL =  $0,7 \pm 0,02\%$ ; LDL =  $9 \pm 0,3\%$ ;  $p \leq 0,05$ ) enquanto que o valor de colesterol na lipoproteína HDL foi significativamente inferior no grupo LDL ( $33 \pm 2\%$ ) em relação ao WT ( $92 \pm 3\%$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Na Figura 7 são apresentados os valores relativos (%) da concentração de colesterol em cada lipoproteína.



**Figura 7:** Concentração sanguínea de colesterol nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 8); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

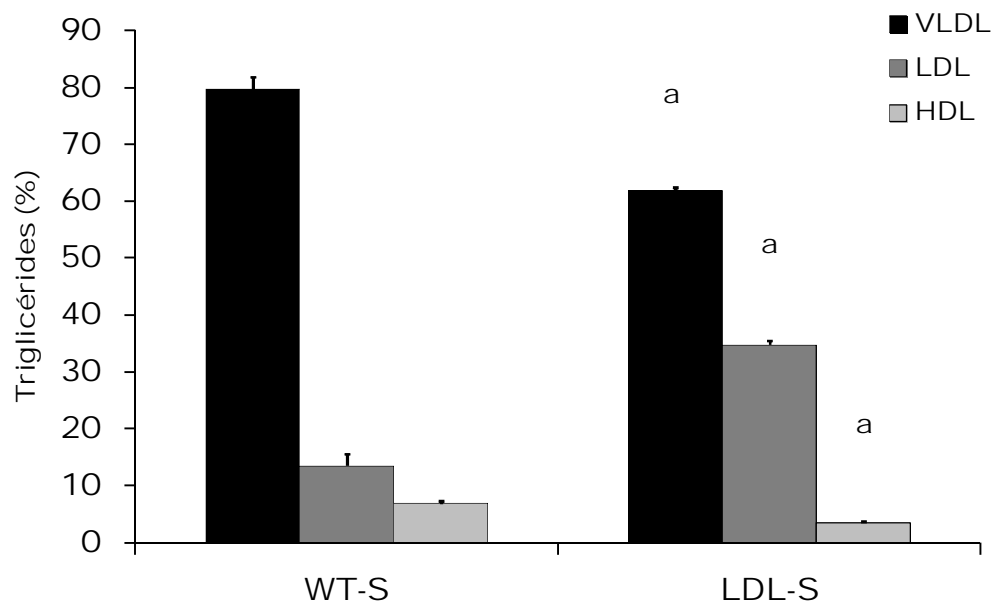
Na Tabela 4 encontram-se os valores absolutos ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) da concentração sanguínea de triglicérides. Apesar de não encontrarmos diferença significativa na concentração de triglicérides na HDL do grupo LDL ( $5 \pm 0,5 \text{mg.DL}^{-1}$ ) em relação ao grupo WT ( $5 \pm 0,4 \text{mg.DL}^{-1}$ ), a concentração de triglicérides total e também nas demais lipoproteínas foram superiores no grupo LDL (triglicérides total =  $152 \pm 6 \text{mg.DL}^{-1}$ ; VLDL =  $94 \pm 5 \text{mg.DL}^{-1}$ ; LDL =  $53 \pm 2 \text{mg.DL}^{-1}$ ) em relação ao WT (triglicérides total =  $77 \pm 3 \text{mg.DL}^{-1}$ ; VLDL =  $62 \pm 4 \text{mg.DL}^{-1}$ ; LDL =  $10 \pm 1 \text{mg.DL}^{-1}$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Os valores relativos (%) da concentração de triglicérides em cada lipoproteína estão apresentados na Figura 8. O grupo LDL apresentou valores de triglicérides inferiores nas lipoproteínas VLDL ( $62 \pm 0,6\%$ ) e HDL ( $3,5 \pm 0,2\%$ ) em relação ao grupo WT (LDL =  $80 \pm 2\%$  e HDL =  $7 \pm 0,4\%$ ;  $p \leq 0,05$ ) e o grupo LDL apresentou LDL significativamente superior ( $35 \pm 0,6\%$ ) em relação ao WT ( $13 \pm 2\%$   $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 4:** Valores absolutos ( $\text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ ) das concentrações sanguíneas de triglicérides total e nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos WT e LDL não infartados.

Triglicérides ( $\text{mg}\cdot\text{DL}^{-1}$ )	WT-S (n = 10)	LDL-S (n = 8)
VLDL	62±4	94±5 <sup>a</sup>
LDL	10±1	53±2 <sup>a</sup>
HDL	5±0,4	5±0,5
TOTAL	77±3	152±6 <sup>a</sup>

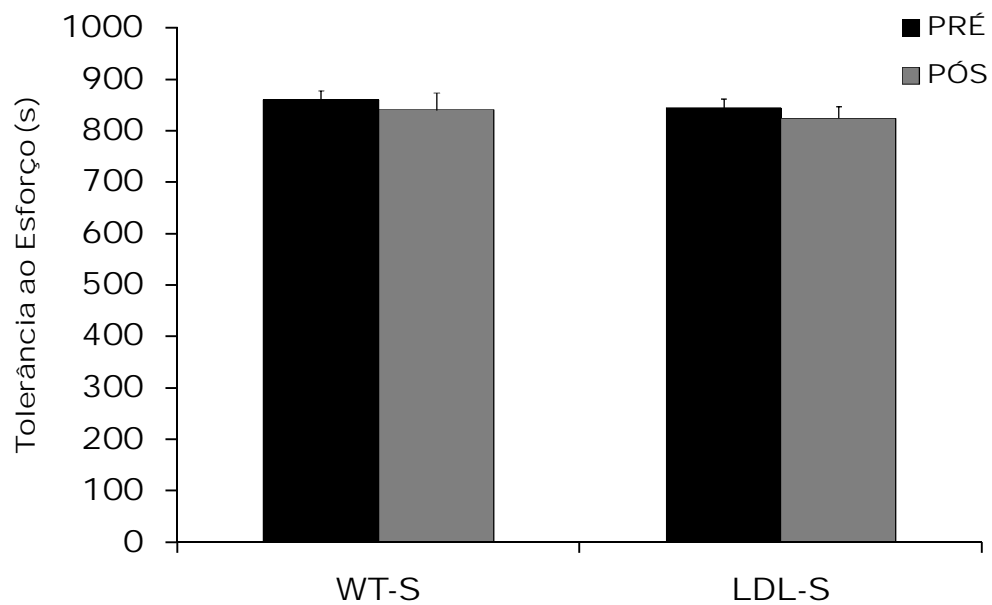
Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; LDL-S = LDL não infartado; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade. LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; TOTAL = triglicérides total; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.



**Figura 8:** Concentração sanguínea de triglicérides nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 8); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

### 6.1.1.3 Teste de Esforço

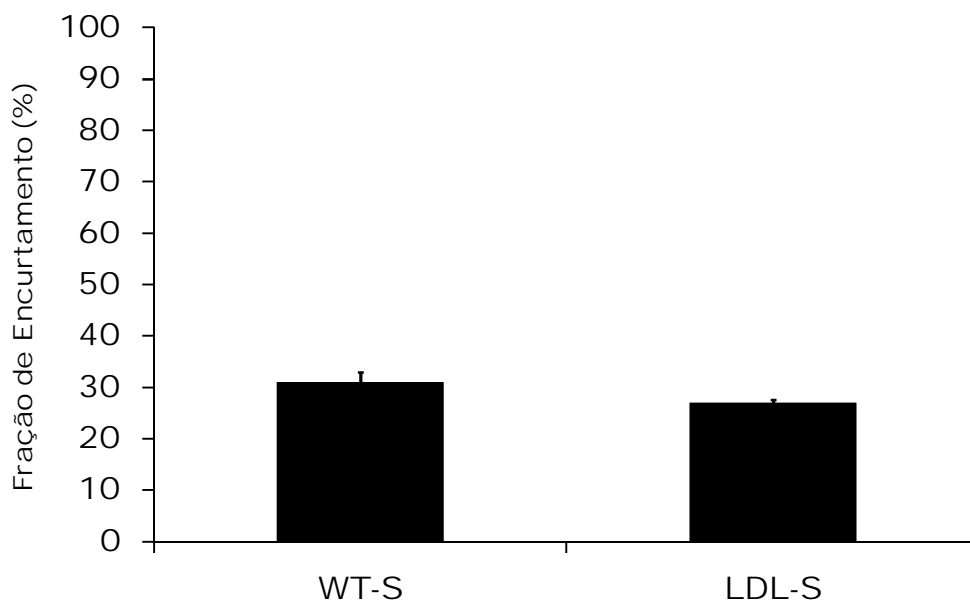
O grupo LDL apresentou tempo total do teste de tolerância ao esforço de  $845 \pm 18$ s no momento pré e  $824 \pm 23$ s no momento pós-protocolo. O grupo WT, nos momentos pré e pós-protocolo apresentou tolerância ao esforço de  $860 \pm 18$ s e  $840 \pm 34$ s, respectivamente. Em ambos os grupos não houve diferença significativa no momento pós em relação ao pré e o grupo LDL também não apresentou diferença significativa em relação ao grupo WT em nenhum dos momentos analisados (Figura 9).



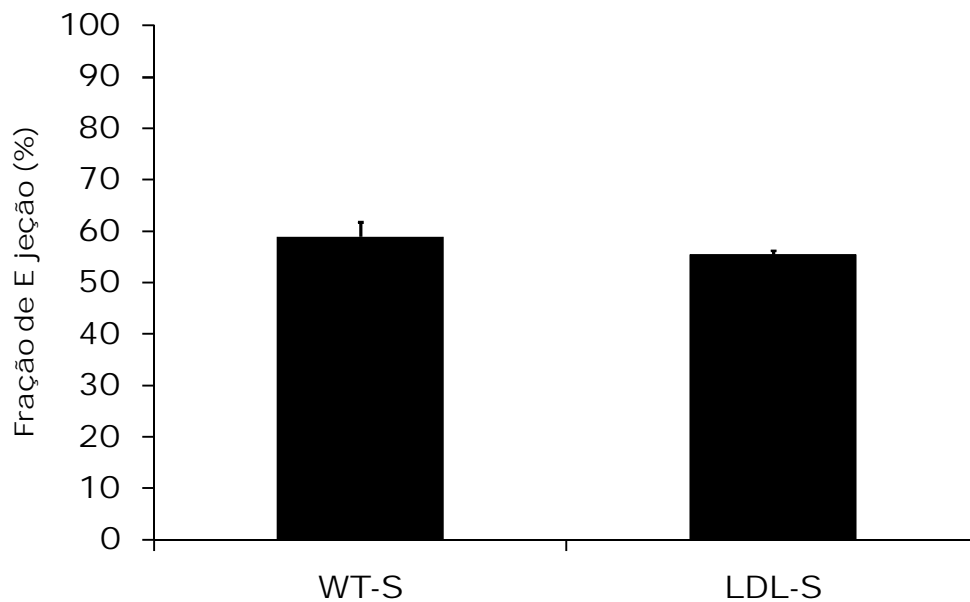
**Figura 9:** Tempo atingindo no teste de esforço máximo no início (pré) e ao final (pós) do protocolo dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 8).

### 6.1.2 Avaliações Ecocardiográficas

A função cardíaca foi avaliada pela fração de ejeção e pela fração de encurtamento que estão representadas, respectivamente, nas Figuras 10 e 11.



**Figura 10:** Fração de encurtamento dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 7).



**Figura 11:** Fração de ejeção dos grupos selvagem (WT-S; n = 10) e LDL (LDL-S; n = 7).

O grupo LDL apresentou fração de ejeção de  $27 \pm 0,8\%$  e fração de encurtamento de  $59 \pm 3\%$ . O grupo WT apresentou  $31 \pm 2\%$  de fração de encurtamento e  $55 \pm 0,8$  de

fração de ejeção e não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma das variáveis ecocardiográficas investigadas.

### 6.1.3 Avaliações Hemodinâmicas

As variáveis hemodinâmicas investigadas foram frequência cardíaca de repouso, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média cujos valores de ambos os grupos encontram-se na Tabela 5.

Não houve diferença significativa na frequência cardíaca entre o grupo LDL (FC =  $545 \pm 18 \text{ bat. min}^{-1}$ ) em relação ao WT (FC =  $554 \pm 9 \text{ bat. min}^{-1}$ ), porém o grupo LDL apresentou todas as pressões significativamente superiores ( $p \leq 0,05$ ) (PAS =  $127 \pm 2 \text{ mmHg}$ ; PAD =  $93 \pm 1 \text{ mmHg}$ ; PAM =  $105 \pm 1 \text{ mmHg}$ ) em relação ao grupo WT (PAS =  $119 \pm 2 \text{ mmHg}$ ; PAD =  $78 \pm 3 \text{ mmHg}$ ; PAM =  $91 \pm 2 \text{ mmHg}$ ).

**Tabela 5:** Parâmetros hemodinâmicos dos grupos WT e LDL não infartados.

	<b>WT-S</b>	<b>LDL-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>FC (bat.min<sup>-1</sup>)</b>	554±9	545±18
<b>PAS (mmHg)</b>	119±2	127±2 <sup>a</sup>
<b>PAD (mmHg)</b>	78±3	93±1 <sup>a</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	91±2	105±1 <sup>a</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; LDL-S = LDL não infartado; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

### 6.1.4 Avaliações Autonômicas

#### 6.1.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Na Tabela 6 são apresentados os valores dos parâmetros autonômicos analisados nos grupos LDL e WT.

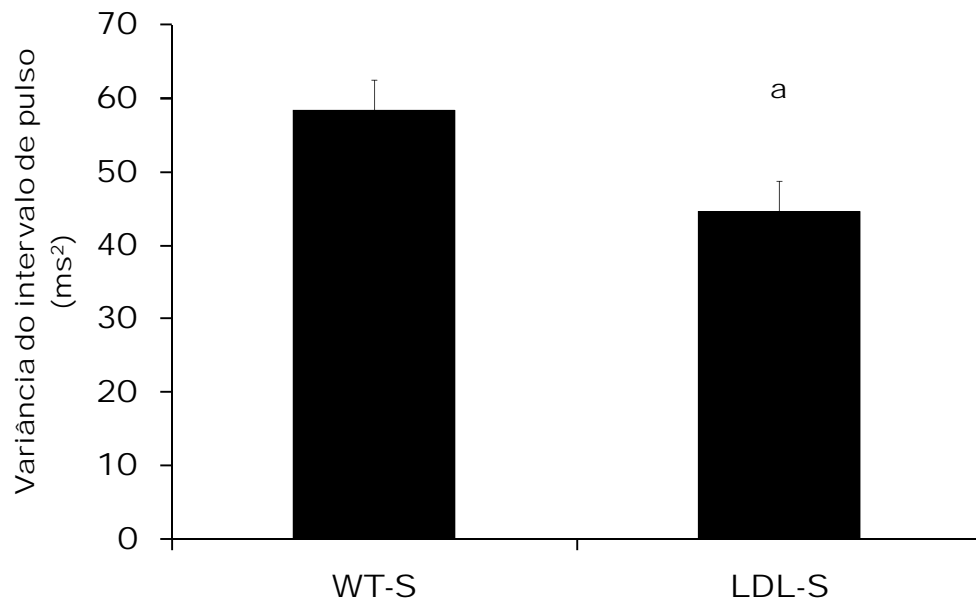


O grupo LDL apresentou menor variância do intervalo de pulso ( $44 \pm 4 \text{ms}^2$ ) em relação ao grupo WT ( $58 \pm 4 \text{ms}^2$ ;  $p \leq 0,05$ ) (Figura 12). Os grupos foram semelhantes em relação aos valores absolutos das bandas de baixa (LF) e de alta (HF) frequência do intervalo de pulso, entretanto, quando analisamos os valores normalizados (%), o grupo LDL apresentou redução do HF% ( $59 \pm 2$ ) e aumento do LF% ( $41 \pm 2$ ) quando comparado ao grupo WT (HF% =  $69 \pm 2$ ; LF% =  $31 \pm 2$ ;  $p \leq 0,05$ ). Além disso, o balanço simpátovagal foi maior no grupo LDL ( $0,7 \pm 0,06$ ) quando comparado ao grupo WT ( $0,5 \pm 0,05$ ) (Figura 13).

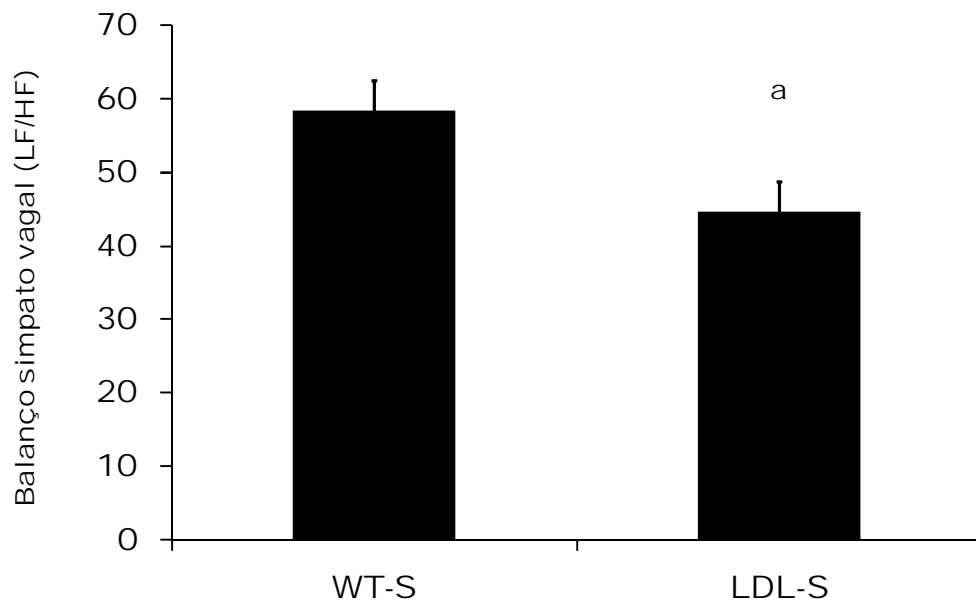
**Tabela 6:** Parâmetros autonômicos cardíacos dos grupos WT e LDL não infartados.

	<b>WT-S</b>	<b>LDL-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>Var IP (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	$58 \pm 4$	$44 \pm 4$ <sup>a</sup>
<b>LF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	$8 \pm 2$	$12 \pm 3$
<b>HF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	$22 \pm 5$	$19 \pm 5$
<b>%LF (n.u.)</b>	$31 \pm 2$	$41 \pm 2$ <sup>a</sup>
<b>%HF (n.u.)</b>	$69 \pm 2$	$59 \pm 2$ <sup>a</sup>
<b>LF/HF</b>	$0,5 \pm 0,05$	$0,7 \pm 0,06$ <sup>a</sup>

Média  $\pm$  Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; LDL-S = LDL não infartado; Var IP = variância do intervalo de pulso; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF/HF = balanço simpátovagal; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.



**Figura 12:** Variância do intervalo de pulso dos grupos selvagem (WT-S; n = 8) e LDL (LDL-S; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.



**Figura 13:** Balanço simpato vagal dos grupos selvagem (WT-S; n = 8) e LDL (LDL-S; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

#### 6.1.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial

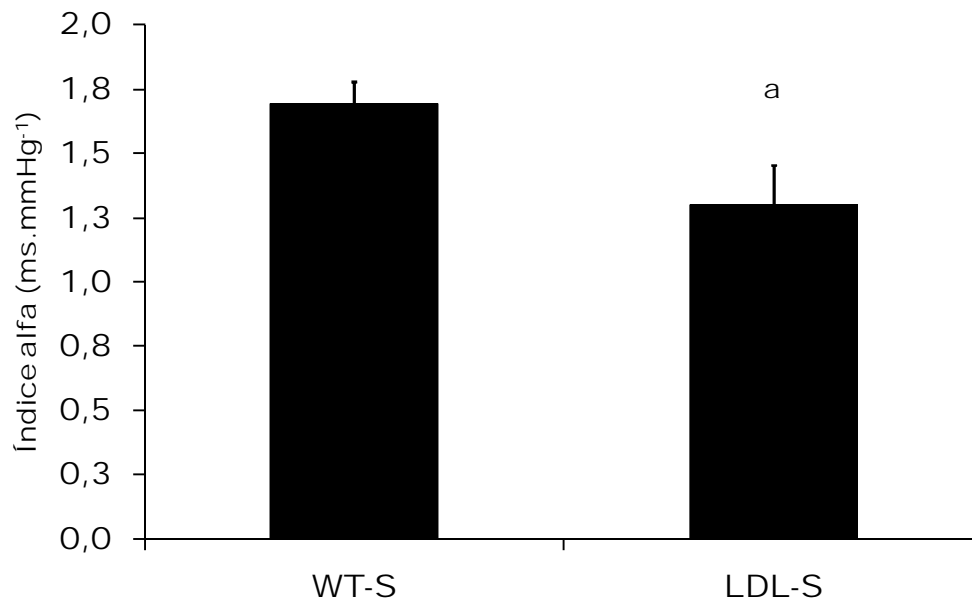
Os valores dos parâmetros autonômicos vasculares dos grupos WT (WT-S) e LDL (LDL-S) encontram-se na Tabela 7.

**Tabela 7:** Parâmetros autonômicos vasculares dos grupos WT e LDL não infartados.

	<b>WT-S</b>	<b>LDL-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>Var (mmHg<sup>2</sup>)</b>	12±1	32±10 <sup>a</sup>
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	3±0,5	5±0,3 <sup>a</sup>
<b>Alfa (ms.mmHg)</b>	2±0,1	1,3±0,1 <sup>a</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; LDL-S = LDL não infartado; Var = variância da pressão arterial sistólica; LF = componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica; Alfa = sensibilidade barorreflexa espontânea; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

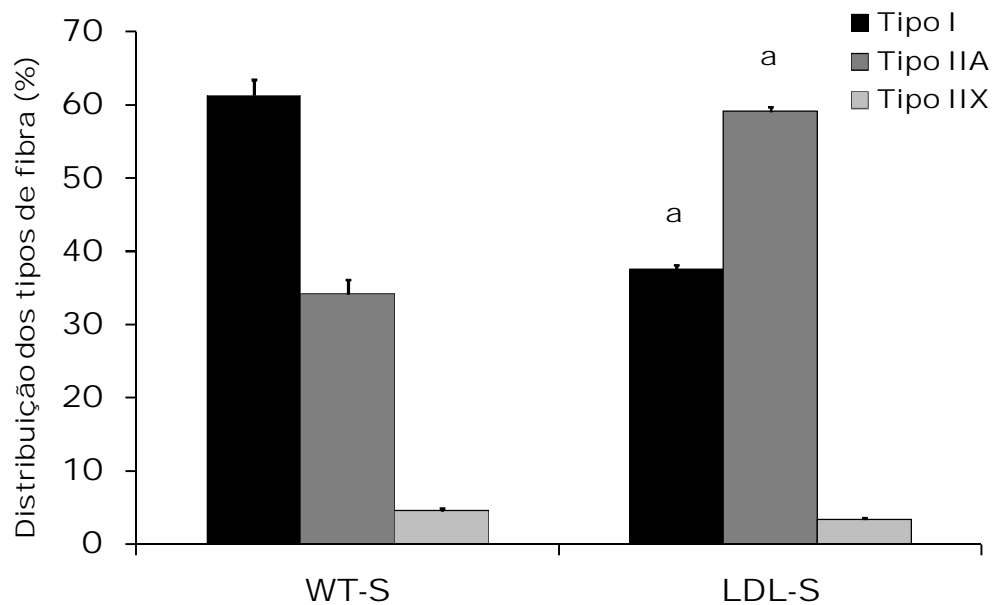
O grupo LDL apresentou maior variância da pressão arterial sistólica, além de apresentar maior banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica quando comparado ao grupo WT. Além disso, o grupo LDL teve diminuição do índice alfa em relação ao grupo WT (Figura 14).



**Figura 14:** Índice alfa dos grupos selvagem (WT-S; n = 8) e LDL (LDL-S; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

### 6.1.5 Avaliação das fibras musculares

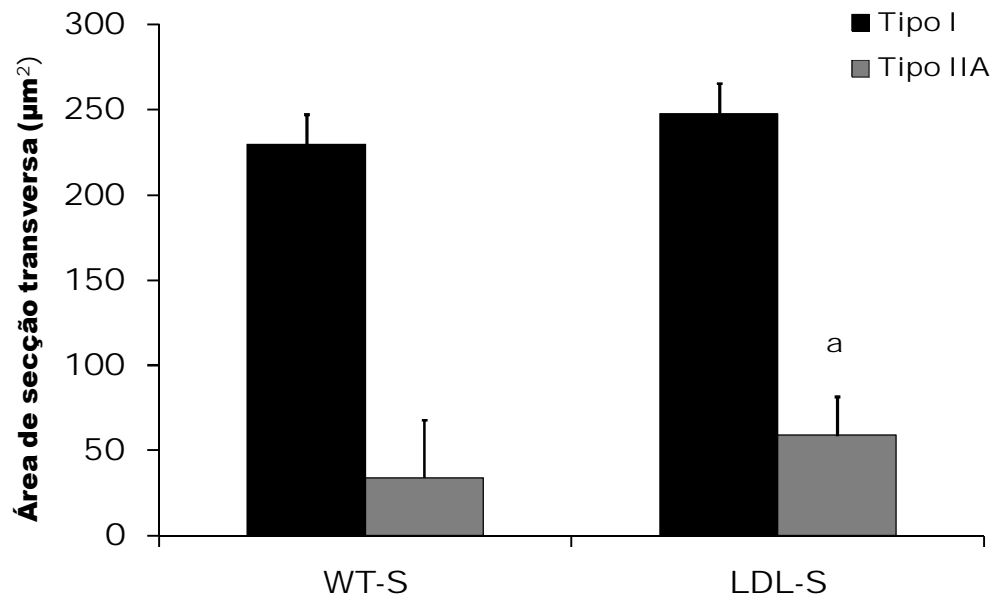
Quanto à distribuição relativa de cada tipo de fibra muscular no músculo sóleo, o grupo LDL apresentou menor distribuição de fibras do tipo I (38%) e maior distribuição de fibras do tipo II (59%) quando comparado ao grupo WT (Tipo I = 61% e tipo II = 34%;  $p \leq 0,05$ ). Além disso, não houve diferença significativa em relação à distribuição de fibras tipo X entre o grupo LDL ( $3 \pm 1\%$ ) quando comparado ao grupo WT ( $5 \pm 3\%$ ) (Figura 15).



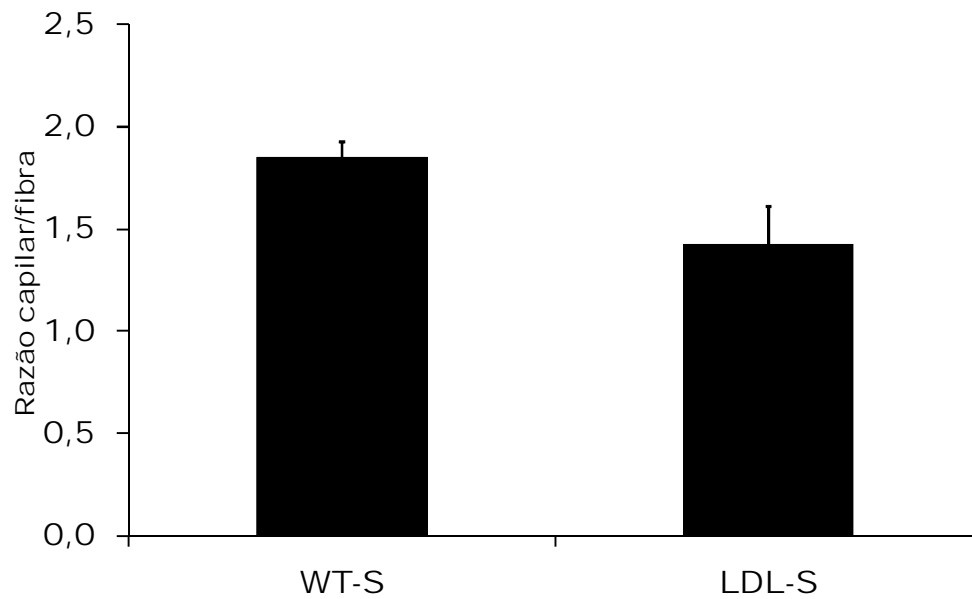
**Figura 15:** Distribuição relativa das fibras tipo I, tipo IIA e tipo IIX do músculo sóleo dos grupos selvagem (WT-S; n = 4) e LDL (LDL-S; n = 4); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

A área de secção transversa das fibras do tipo I foi semelhante entre os grupos (WT-S =  $230 \pm 8 \mu\text{m}^2$  e LDL-S =  $247 \pm 10 \mu\text{m}^2$ ). Em relação à área de secção transversa das fibras do tipo II, observamos uma diminuição no grupo LDL ( $208 \pm 3 \mu\text{m}^2$ ) em comparação com o grupo WT ( $245 \pm 3 \mu\text{m}^2$ ) (Figura 16).

A Figura 17 apresenta os valores da razão capilar/fibra dos grupos LDL e WT. Embora o grupo LDL tenha apresentado valores reduzidos ( $1,4 \pm 0,2$ ) em relação ao grupo WT ( $1,8 \pm 0,1$ ) essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,09$ ).



**Figura 16:** Área de secção transversa das fibras do tipo I e do tipo IIA do músculo sóleo dos grupos selvagem (WT-S; n = 4) e LDL (LDL-S; n = 4); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.



**Figura 17:** Razão capilar/fibra do músculo sóleo do grupo selvagem (WT-S; n = 4) e LDL (LDL-S; n = 4).

## **6.2 Parte II – Efeito do infarto nas linhagens WT e LDL -/-**

Neste capítulo tivemos por objetivo analisar o efeito do infarto nas linhagens WT e LDL. Para isso fizemos as comparações a partir da ANOVA de duas vias.

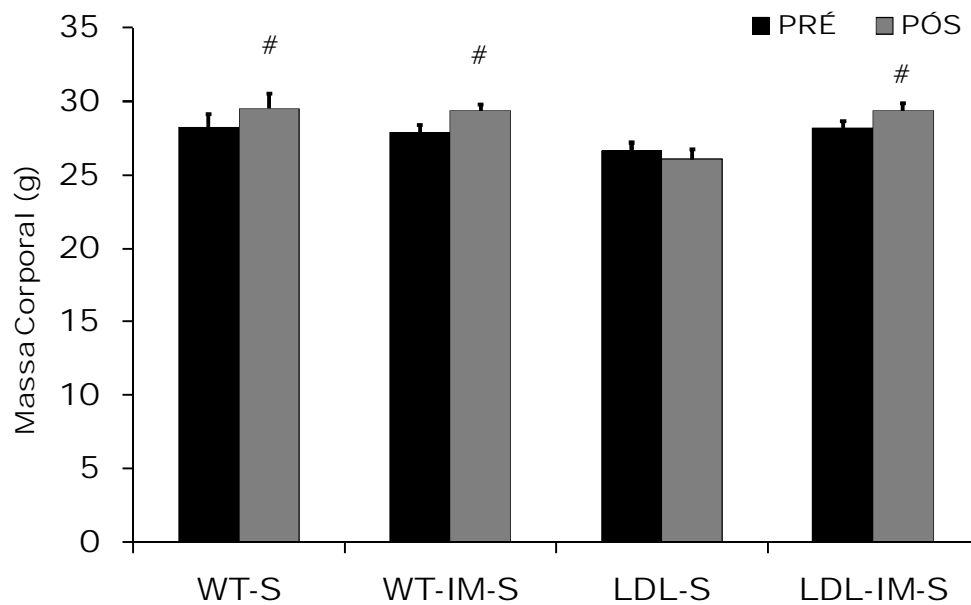
### **6.2.1 Avaliações Metabólicas**

#### **6.2.1.1 Massa Corporal**

No momento pré-protocolo o grupo WT infartado apresentou massa corpórea de  $28 \pm 0,6$ g enquanto que a massa corporal do grupo WT não infartado no mesmo momento foi de  $29 \pm 1,0$ g. Analisando os grupos LDL também no momento pré-protocolo verificamos massa corpórea nos grupos LDL infartado e LDL não infartado de  $28 \pm 0,5$ g e  $26 \pm 0,6$ g, respectivamente. Não houve diferença significativa na massa corporal entre os grupos quando esses foram comparados no momento pré-protocolo.

Quanto ao momento pós-protocolo o grupo WT infartado apresentou massa corpórea de  $29 \pm 0,5$  enquanto que a massa corporal do grupo WT não infartado foi de  $30 \pm 1,0$ g. Ainda analisando o momento pós-protocolo, o grupo LDL infartado apresentou massa corpórea de  $29 \pm 0,5$ g e o grupo LDL não infartado de  $26 \pm 0,6$ g. Ambas as linhagens apresentaram diferença significativa na massa corporal do grupo infartado em relação ao não infartado.

A comparar os momentos pré e pós-protocolo intragrupos, ambos apresentaram valores significativamente superiores ( $p \leq 0,05$ ) da massa corporal no momento pós em relação ao momento pré, exceto o grupo LDL não infartado que não demonstrou diferença significativa na massa corporal entre os momentos pré e pós-protocolo.

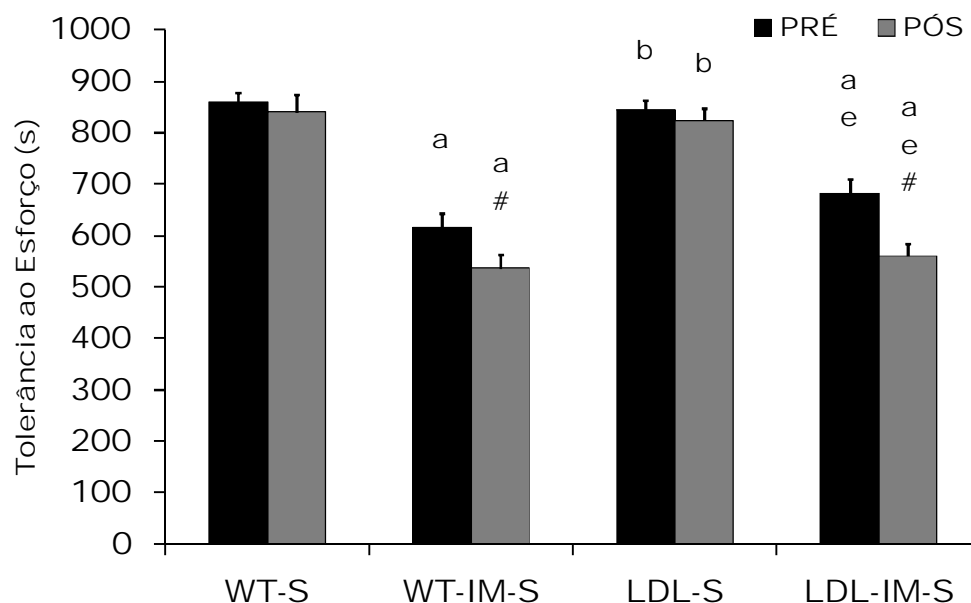


**Figura 18:** Massa corporal dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 10), LDL (LDL-S; n = 8) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 12) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; # =  $p \leq 0,05$  vs. pré.

#### 6.2.1.2 Teste de Esforço

A Figura 19 apresenta os resultados da tolerância ao esforço dos grupos WT e LDL infartados e não infartados nos momentos pré e pós-protocolo. Ao avaliarmos a tolerância ao esforço entre os grupos, assim como visto na Parte I dos resultados, os grupos LDL e WT não infartados não apresentaram diferenças entre si em nenhum dos momentos analisados (WT-Spré =  $860 \pm 18$ s; WT-Spós =  $840 \pm 34$ s; LDL-Spré =  $845 \pm 18$ s; LDL-Spós =  $824 \pm 23$ ).



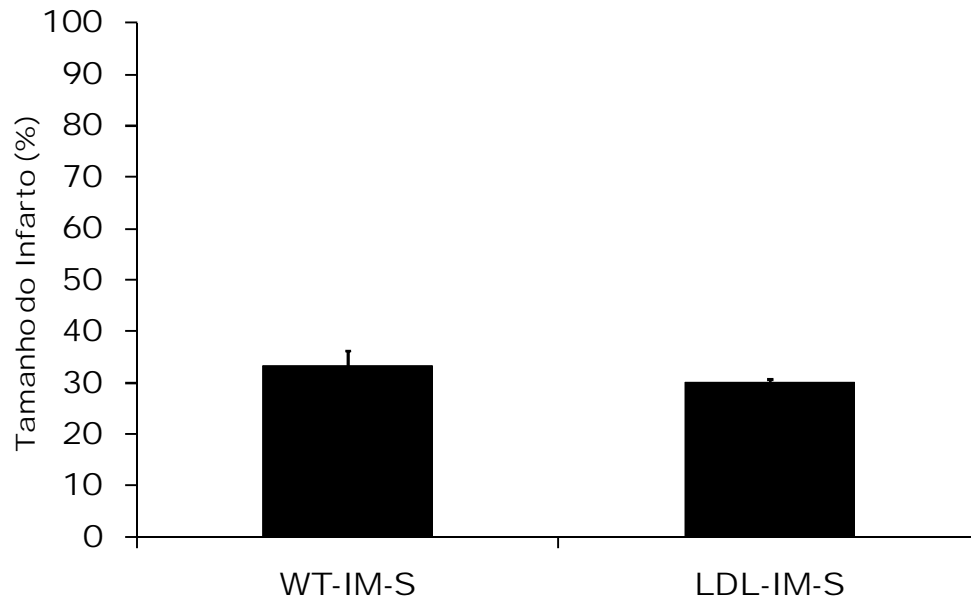


**Figura 19:** Tolerância ao esforço dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 10), LDL (LDL-S; n = 8) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 12) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; # =  $p \leq 0,05$  vs. pré.

Os grupos WT infartado e LDL infartado, tanto no momento pré (WT-IM-S =  $616 \pm 27$ s e LDL-IM-S =  $682 \pm 28$ s) quanto no momento pós (WT-IM-S =  $536 \pm 26$ s e LDL-IM-S =  $561 \pm 23$ s) mostraram valores inferiores de tolerância ao esforço quando comparados aos grupos WT e LDL não infartados ( $p \leq 0,05$ ). Adicionalmente, ambos os grupos infartados apresentaram redução significativa da tolerância ao esforço no momento pós quando comparados ao momento pré ( $p \leq 0,05$ ).

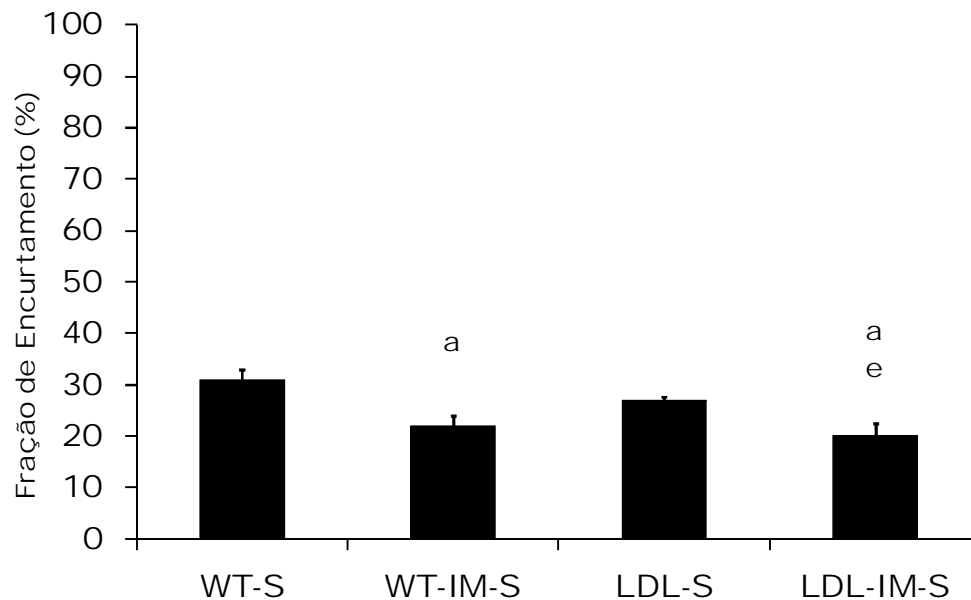
### 6.2.2 Avaliações Ecocardiográficas

Ambos os grupos WT e LDL infartados iniciaram o protocolo com tamanho de infarto entre 30 e 50% e sem diferença significativa entre eles. Ao final do protocolo, o tamanho do infarto não foi estatisticamente diferente entre os grupos infartados (WT-IM-S =  $33 \pm 2\%$ ; LDL-IM-S =  $30 \pm 6$ ) e pode ser observado na Figura 20.



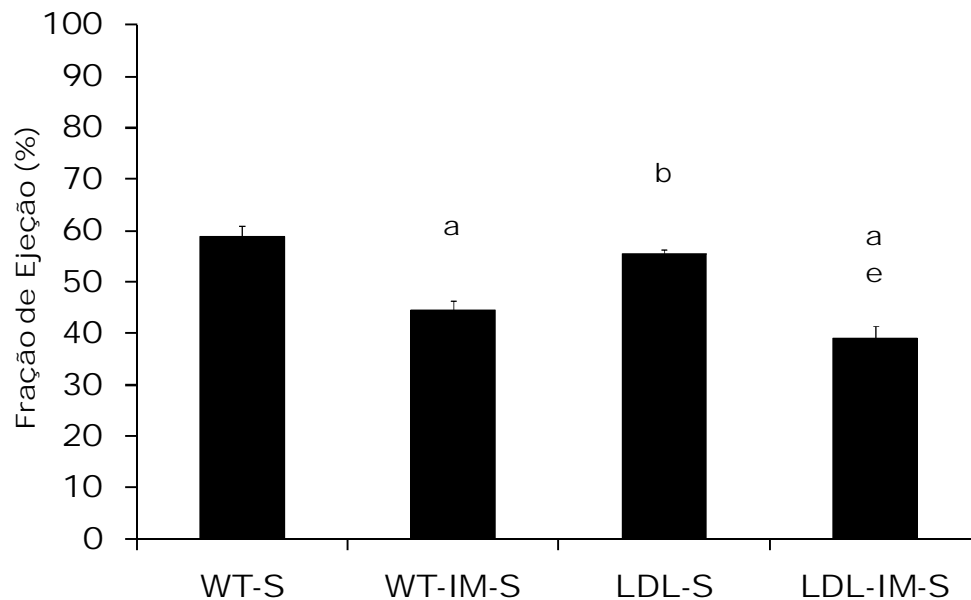
**Figura 20:** Tamanho do infarto nos grupos selvagem infartado (WT-IM-S; n = 9) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 8) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo.

Como já descrito na Parte I de nossos resultados, os grupos WT e LDL não infartados não apresentaram diferenças significantes na fração de encurtamento quando comparados entre si (WT-S =  $31 \pm 2\%$  e LDL-S =  $27 \pm 1\%$ ). Adicionalmente, o LDL infartado ( $20 \pm 2\%$ ) não apresentou diferença significante em relação ao grupo WT infartado ( $22 \pm 2\%$ ). Ambos os grupos infartados apresentaram reduções significantes ( $p \leq 0,05$ ) em relação aos seus respectivos controles não infartados. O grupo LDL infartado apresentou diferença significante em relação a ambos os grupos não infartados, contudo não encontramos diferença significante entre os grupos LDL não infartado e o grupo WT infartado ( $p = 0,08$ ) (Figura 21).



**Figura 21:** Fração de encurtamento dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 9), LDL (LDL-S; n = 7) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 7); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S

Na Figura 22 estão apresentados os dados da fração de ejeção. Assim como observado na fração de encurtamento, não encontramos diferença significativa na fração de ejeção quando comparamos os grupos não infartados entre si (LDL-S =  $55 \pm 1\%$  e WT-S =  $59 \pm 3\%$ ) e nem quando comparamos os grupos infartados um com o outro (LDL-IM-S =  $39 \pm 6\%$  e WT-IM-S =  $45 \pm 3\%$ ). Ainda semelhantemente ao observado na fração de encurtamento, a fração de ejeção de ambos os grupos infartados apresentaram valores significativamente inferiores em relação aos grupos não infartados ( $p \leq 0,05$ ). Adicionalmente o grupo LDL não infartado apresentou fração de ejeção significativamente maior em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ).



**Figura 22:** Fração de ejeção dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 9), LDL (LDL-S; n = 7) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 7); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S.

### 6.2.3 Avaliações Hemodinâmicas

A Tabela 8 apresenta os valores das variáveis hemodinâmicas. Nenhum dos grupos apresentou diferença significativa na frequência cardíaca em relação aos demais (WT-S =  $554 \pm 9$  bat.min<sup>-1</sup>; WT-IM-S =  $545 \pm 8$  bat.min<sup>-1</sup>; LDL-S =  $545 \pm 18$  bat.min<sup>-1</sup>; LDL-IM-S =  $551 \pm 14$  bat.min<sup>-1</sup>).

Quanto a pressão arterial, o grupo WT infartado apresentou redução significativa ( $p \leq 0,05$ ) da pressão sistólica ( $108 \pm 3$  mmHg) em relação ao WT não infartado ( $119 \pm 2$  mmHg) e também em relação ao grupo LDL infartado ( $122 \pm 3$  mmHg) e LDL não infartado ( $127 \pm 2$  mmHg). Entre os grupos LDL infartado e LDL não infartado não houve diferença significativa da pressão arterial sistólica entre eles e embora o grupo LDL não infartado tenha apresentado valores superiores de pressão arterial sistólica em relação ao grupo WT não infartado essa diferença não foi significativa ( $p = 0,06$ ).

**Tabela 8:** Parâmetros hemodinâmicos dos grupos WT e LDL não infartados e infartados.

	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>FC (bat.min<sup>-1</sup>)</b>	554 ± 9	545 ± 8	545 ± 18	551 ± 14
<b>PAS (mmHg)</b>	119 ± 2	108 ± 3 <sup>a</sup>	127 ± 2 <sup>b</sup>	122 ± 3 <sup>b</sup>
<b>PAD (mmHg)</b>	78 ± 3	69 ± 3 <sup>a</sup>	93 ± 1 <sup>a,b</sup>	81 ± 3 <sup>b,e</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	91 ± 2	82 ± 2 <sup>a</sup>	105 ± 1 <sup>a,b</sup>	95 ± 2 <sup>b,e</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; WT-IM-S = WT infartado não treinado; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; a = p≤0,05 vs. WT-S; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; e = p≤0,05 vs. LDL-S.

Ao analisarmos a pressão arterial diastólica verificamos que o grupo WT infartado foi o que apresentou menor pressão arterial diastólica (69±3 mmHg) em relação aos demais grupos (WT-S = 78±3 mmHg; 93±1 mmHg; LDL-IM-S = 81±3 mmHg; p≤0,05). O grupo LDL não infartado apresentou pressão arterial diastólica significativamente superior em relação aos grupos WT infartado e WT não infartado (p≤0,05) e valores significativamente inferiores quando comparado ao grupo LDL infartado (p≤0,05).

Verificamos ainda que o grupo LDL não infartado foi o grupo que apresentou pressão arterial diastólica superior em relação a todos os demais grupos e que ambos os grupos infartados (WT-IM-S e LDL-IM-S) apresentaram pressão arterial diastólica reduzida quando comparados com seus respectivos grupos controles não infartados (WT-S e LDL-S).

Ao analisarmos somente os grupos WT entre si verificamos que o grupo WT infartado apresentou valor de pressão arterial média significativamente inferior em

relação ao WT não infartado (WT-IM-S =  $82 \pm 2$  mmHg e WT-S =  $91 \pm 2$  mmHg;  $p \leq 0,05$ ). O mesmo ocorreu quando comparamos a pressão arterial média entre os grupos LDL infartado e LDL não infartado (LDL-IM-S =  $95 \pm 2$  e LDL-S =  $105 \pm 1$  mmHg, respectivamente,  $p \leq 0,05$ ).

A comparação da pressão arterial média entre os grupos WT e LDL mostrou que os grupos LDL, tanto infartado quanto não infartado, apresentaram valores significativamente superiores em relação aos seus respectivos grupos controles WT ( $p \leq 0,05$ ).

Somente os grupos LDL infartado e WT não infartado não apresentaram diferenças significantes entre si.

## **6.2.4 Avaliações Autonômicas**

### **6.2.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca**

Ao analisarmos as variáveis autonômicas cardíacas (Tabela 9) verificamos que a diferença na variância total do intervalo de pulso entre os grupos LDL não infartado ( $45 \pm 4$  ms<sup>2</sup>) e WT não infartado ( $58 \pm 4$  ms<sup>2</sup>) encontrada pelo teste t de Student e mostrada anteriormente na Parte I dos resultados não se confirmou na comparação conjunta entre os quatro grupos pela ANOVA a dois fatores ( $p = 0,09$ ). Também não houve diferença na variância total do intervalo de pulso do grupo LDL infartado ( $20 \pm 5$  ms<sup>2</sup>) em relação ao grupo WT infartado ( $34 \pm 8$  ms<sup>2</sup>).

Verificamos que o infartado provocou redução significativa na variância total do intervalo de pulso tanto no grupo WT infartado em relação ao WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ) quanto no grupo LDL infartado em relação ao LDL não infartado ( $p \leq 0,05$ ) (Figura 23).

Embora nenhum dos grupos tenha apresentado diferença significativa entre si nos valores absolutos do componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca (WT-IM-S =  $8 \pm 2$  ms<sup>2</sup>; WT-S =  $8 \pm 2$  ms<sup>2</sup>; LDL-IM-S =  $11 \pm 2$  ms<sup>2</sup>; LDL-S =  $12 \pm 3$  ms<sup>2</sup>) e nem do componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (WT-IM-S =  $4 \pm 1$  ms<sup>2</sup>; WT-S =  $22 \pm 5$  ms<sup>2</sup>; LDL-IM-S =  $9 \pm 3$  ms<sup>2</sup>; LDL-S =  $19 \pm 5$  ms<sup>2</sup>), vale destacar que apesar de os valores dos grupos não infartados

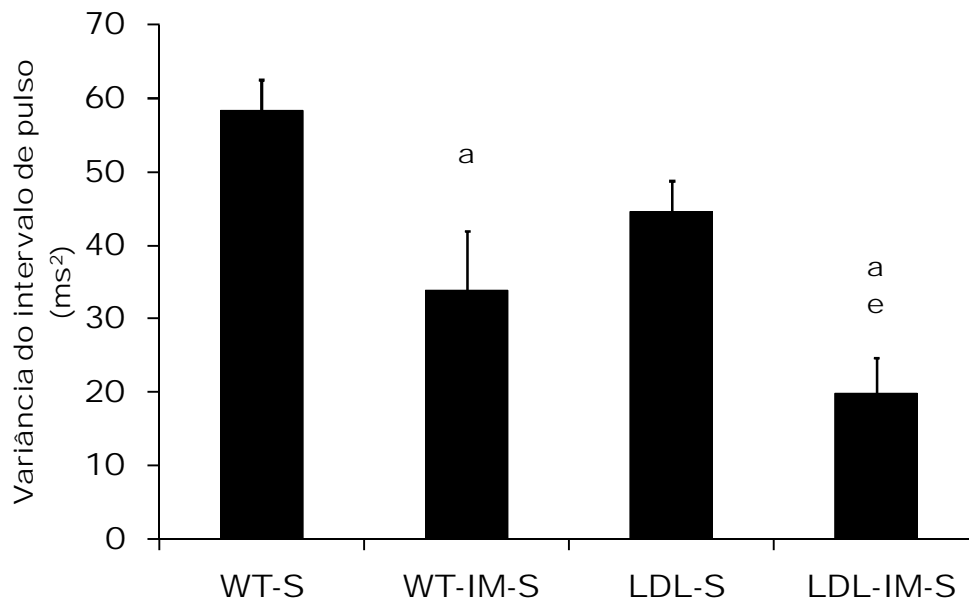
serem superiores em relação aos não infartados, esta superioridade não se mostrou estatisticamente significativa.

**Tabela 9:** Parâmetros autonômicos cardíacos dos grupos WT e LDL não infartados e infartados.

	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 5)</b>
<b>Var IP (ms<sup>2</sup>)</b>	58 ± 4	34 ± 8 <sup>a</sup>	45 ± 4	20 ± 5 <sup>a,e</sup>
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	8 ± 2	8 ± 2	12 ± 3	11 ± 2
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	22 ± 5	4 ± 1	19 ± 5	9 ± 3
<b>%LF (n.u.)</b>	31 ± 2	56 ± 7 <sup>a</sup>	41 ± 2 <sup>b</sup>	61 ± 5 <sup>a,e</sup>
<b>%HF (n.u.)</b>	69 ± 2	44 ± 7 <sup>a</sup>	59 ± 2 <sup>b</sup>	39 ± 5 <sup>a,e</sup>
<b>LF/HF</b>	0,46 ± 0,1	1,7 ± 0,6 <sup>a</sup>	0,71 ± 0,1 <sup>b</sup>	1,7 ± 0,3 <sup>a</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; WT-IM-S = WT infartado não treinado; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; Var IP = variância do intervalo de pulso; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF/HF = balanço simpátovagal; a = p≤0,05 vs. WT-S; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; e = p≤0,05 vs. LDL-S.

Quando expressos em valores relativos o componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca (LF%) foi significativamente superior nos grupos infartados em relação aos seus respectivos controles não infartados (WT-IM-S = 56±7% vs. WT-S = 31±2; p≤0,05 e LDL-IM-S = 61±5% vs. LDL-S = 41±2%; p≤0,05) do mesmo modo que o componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (HF%) esteve reduzido nos grupos infartados em relação aos seus respectivos controles não infartados (WT-IM-S = 44±7%; WT-S = 69±2; LDL-IM-S = 39±5%; LDL-S = 59±2%; p≤0,05).



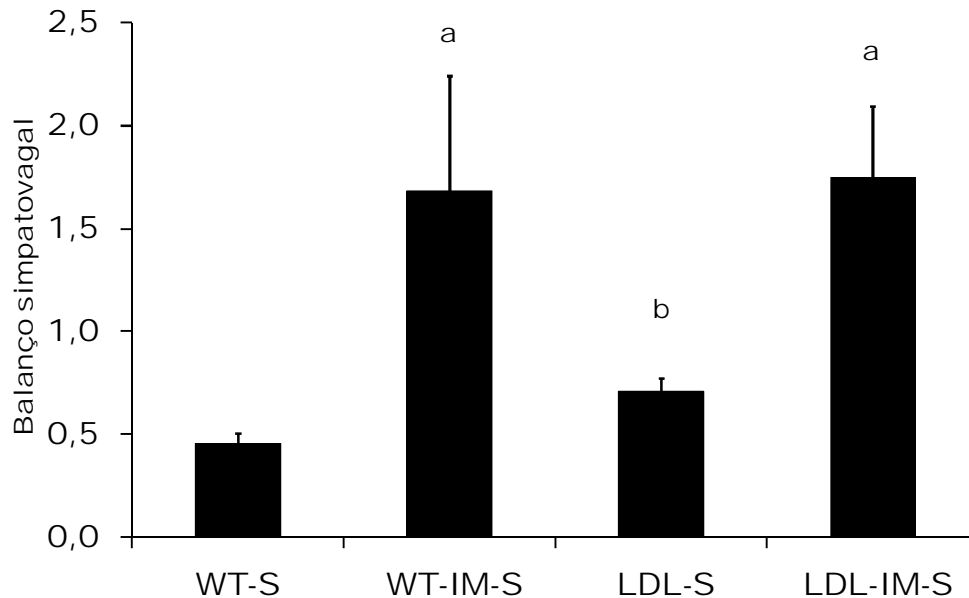
**Figura 23:** Variância total do intervalo de pulso dos grupos selvagem (WT-S; n = 8), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), LDL (LDL-S; n = 6) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S.

Verificamos balanço simpatovagal significativamente aumentado no grupo WT infartado ( $1,7 \pm 0,6$ ) em relação ao seu respectivo controle (WT-S =  $0,46 \pm 0,1$ ) (Figura 24).

Embora o grupo LDL infartado tenha apresentado valores superiores ( $1,7 \pm 0,3$ ) do balanço simpatovagal em relação ao grupo LDL não infartado ( $0,7 \pm 0,1$ ) esta superioridade não foi significativa ( $p = 0,06$ ).

Também semelhantemente com o que ocorreu na variância total do intervalo de pulso as diferenças no componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca normalizado, no componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca normalizado e, conseqüentemente, no balanço simpatovagal entre os grupos LDL não infartado e o grupo WT não infartado identificadas anteriormente pelo teste t de Student e já mostradas na Parte I dos resultados não se confirmou na comparação conjunta entre os quatro grupos pela ANOVA de duas vias.





**Figura 24:** Balço simpatovagal dos grupos selvagem (WT-S; n = 8), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), LDL (LDL-S; n = 6) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

#### 6.2.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial

Os valores dos parâmetros autonômicos vasculares encontram-se na Tabela 10.

Embora a variância total da pressão arterial sistólica tenha sido superior no grupo LDL infartado ( $41 \pm 11 \text{ mmHg}^2$ ) em relação à todos os demais grupos (WT-S =  $12 \pm 1 \text{ mmHg}^2$ ; WT-IM-S =  $18 \pm 5 \text{ mmHg}^2$ ; LDL-S =  $32 \pm 10 \text{ mmHg}^2$ ) a diferença apresentou-se significante somente em relação ao grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ). Desse modo, a diferença encontrada entre os grupos LDL não infartado e o grupo WT não infartado pelo test t de Student não se confirmou pela ANOVA a dois fatores (p = 0,08).

**Tabela 10:** Parâmetros autonômicos vasculares dos grupos WT e LDL não infartados e infartados.

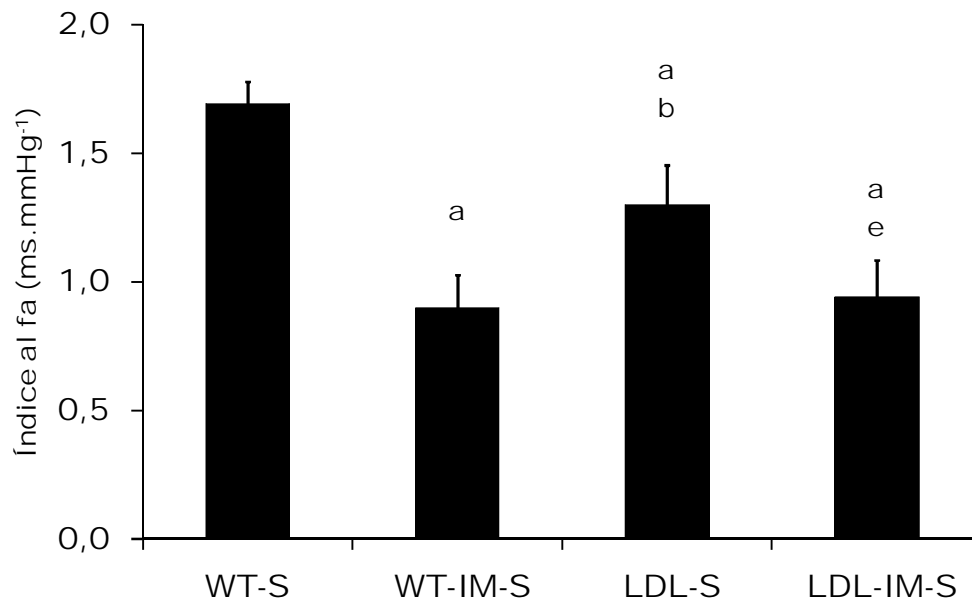
	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 5)</b>
<b>Var (mmHg<sup>2</sup>)</b>	12±1	18±5	32±10	41±11 <sup>a</sup>
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	3±0,5	7±0,9 <sup>a</sup>	5±0,3 <sup>a</sup>	9±1 <sup>a,b,e</sup>
<b>Alfa (ms.mmHg)</b>	2±0,1	0,9±0,1 <sup>a</sup>	1,3±0,1 <sup>a,b</sup>	0,9±0,1 <sup>a,e</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; Var = variância da pressão arterial sistólica; LF = componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica; Alfa = sensibilidade barorreflexa espontânea; a = p≤0,05 vs. WT-S; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; e = p≤0,05 vs. LDL-S.

Quanto ao componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica a diferença encontrada entre os grupos não infartados e já descrita anteriormente na Parte I dos resultados confirmou-se pela ANOVA a dois fatores (LDL-S = 0,9 ±5 mmHg<sup>2</sup> e WT-S = 3±0,5 mmHg<sup>2</sup>; p≤0,05). Na comparação entre os grupos infartados o LDL infartado apresentou valor significativamente superior (LDL-IM-S = 9±1 mmHg<sup>2</sup>) não somente em relação ao grupo WT infartado (7±0,3 mmHg<sup>2</sup>), mas também em relação a todos os outros grupos (p≤0,05). O grupo WT infartado também apresentou valor do componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica superior em relação ao WT não infartado (p≤0,05).

A redução do índice alfa do grupo LDL não infartado (1,3±0,1 ms.mmHg<sup>-1</sup>) em relação ao WT não infartado (2±0,1 ms.mmHg<sup>-1</sup>), já descrita anteriormente, também se confirmou pela ANOVA a dois caminhos (p≤0,05). Adicionalmente os grupos infartados não apresentaram diferença significativa entre si (LDL-IM-S = 0,9±0,1 ms.mmHg<sup>-1</sup> e WT-IM-S = 0,9±0,1 ms.mmHg<sup>-1</sup>), mas ambos apresentaram redução significativa do índice alfa em relação ao grupo WT não infartado (p≤0,05) e

consequentemente todos os grupos apresentaram índice alfa significativamente inferior em relação ao grupo WT não infartado (Figura 25).



**Figura 25:** Índice alfa dos grupos selvagem (WT-S; n = 8), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), LDL (LDL-S; n = 6) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S. e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S.

Em conjunto esses resultados demonstram que o infarto, tanto no grupo LDL infartado quanto no grupo WT infartado pareceu promover ajustes autonômicos desfavoráveis em relação aos seus respectivos grupos controles. Além disso, a linhagem de camundongo LDL, tanto infartado quanto não infartado pareceu ter maior prejuízo na disfunção autonômica vascular quando comparados com seus controles WT infartado e WT não infartados.

### 6.2.5 Avaliação das fibras musculares

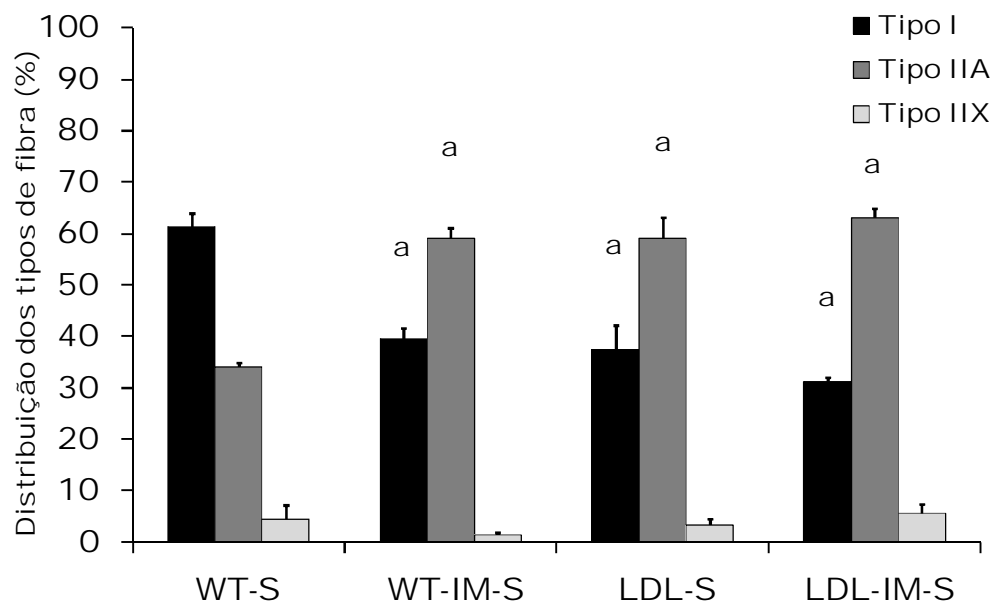
A análise do percentual de distribuição de fibras encontradas no músculo sóleo dos camundongos encontram-se na Figura 26. Não houve diferença na distribuição das fibras tipo IIX em nenhum dos grupos investigados (LDL-IM-S =  $5,6 \pm 1,7\%$ ; LDL-S =  $3,3 \pm 1\%$ ; WT-IM-S =  $1,4 \pm 0,5\%$ ; WT-S =  $4,5 \pm 3\%$ ).

Todos os grupos apresentaram distribuição de fibra tipo I significativamente inferior (LDL-IM-S =  $31\pm 1\%$ ; LDL-S =  $38\pm 5\%$ ; WT-IM-S =  $39\pm 2\%$ ) e distribuição de fibra tipo IIA significativamente superior (LDL-IM-S =  $63\pm 2\%$ ; LDL-S =  $59\pm 4\%$ ; WT-IM-S =  $59\pm 2\%$ ) em relação ao grupo WT não infartado (Tipo I =  $61\pm 3\%$ ; Tipo IIA =  $34\pm 1\%$ ;  $p\leq 0,05$ ).

Os resultados encontrados pelo test t de Student e descritos anteriormente na seção I desse capítulo (Figura 15) foram confirmados pela ANOVA de dois caminhos. Desse modo, a distribuição de fibras tipo I do grupo LDL não infartado foi significativamente inferior (LDL-S =  $38\pm 5\%$ ;) em relação ao grupo WT não infartado (WT-S =  $61\pm 3\%$ ;  $p\leq 0,05$ ) e consequentemente, a distribuição de fibras tipo IIA foi superior no grupo LDL não infartado (LDL-S =  $59\pm 4\%$ ) quando comparado com o grupo WT não infartado (WT-S =  $34\pm 1\%$ ).

O grupo WT infartado apresentou menor distribuição de fibra tipo I (WT-IM-S =  $39\pm 2\%$ ) e maior distribuição de fibra tipo IIA (WT-IM-S =  $59\pm 2\%$ ) quando comparado com o grupo WT não infartado (Tipo I =  $61\pm 3\%$ ; Tipo IIA =  $34\pm 1\%$ ;  $p\leq 0,05$ ).

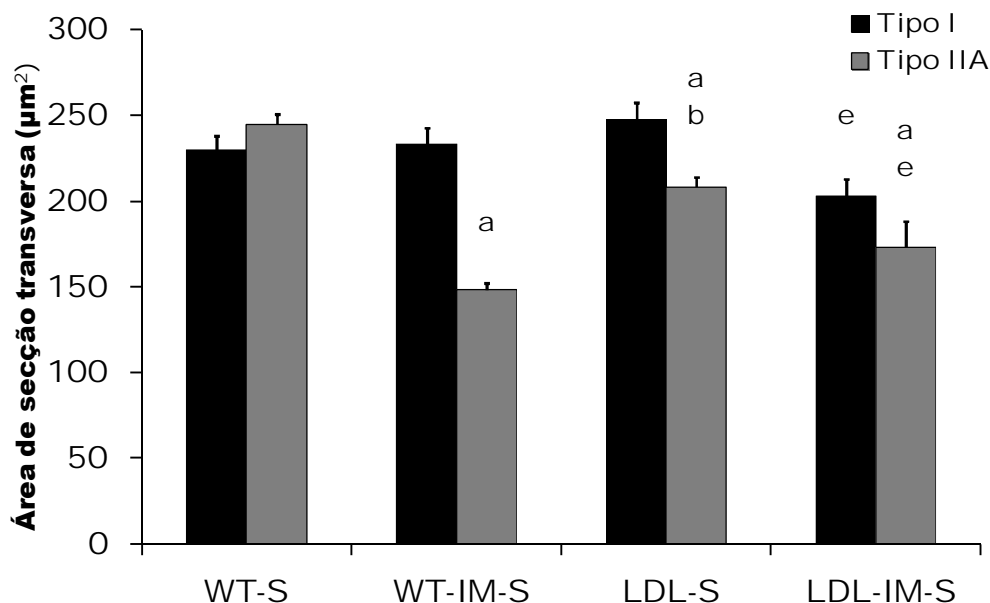
Em relação ao infarto, ambos os grupos infartados apresentaram menor distribuição de fibra tipo I (LDL-IM-S =  $31\pm 1\%$  e WT-IM-S =  $39\pm 2\%$ ) e maior distribuição de fibra tipo IIA (LDL-IM-S =  $63\pm 2\%$  e WT-IM-S =  $59\pm 2\%$ ) em relação ao grupo WT não infartado (Tipo I =  $61\pm 3\%$ ; Tipo IIA =  $34\pm 1\%$ ;  $p\leq 0,05$ ), porém sem diferenças significantes entre si. Por este motivo, o infarto pareceu promover prejuízos musculares adicionais somente no grupo WT infartado em relação ao WT não infartado já que não encontramos diferenças significantes na distribuição dos tipos de fibras quando comparamos os grupos LDL infartado (Tipo I =  $31\pm 1\%$ ; Tipo II =  $63\pm 2\%$ ; Tipo IIX =  $5,6\pm 2\%$ ) com o grupo LDL não infartado (Tipo I =  $38\pm 5\%$ ; Tipo II =  $59\pm 4\%$ ; Tipo IIX =  $3,3\pm 1,1\%$ ).



**Figura 26:** Distribuição relativa das fibras tipo I, tipo IIA e tipo IIX do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S; n = 4) selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), LDL (LDL-S; n = 4) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

A Figura 27 demonstra a área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA. A falta de diferença na área de secção transversa das fibras tipo I e o aumento significativo nas fibras tipo II dos grupos LDL não infartado em relação ao grupo WT não infartado, já apresentada previamente na Figura 16 na seção 1 deste capítulo, se manteve.

Para verificar o efeito do infarto analisamos as comparações entre os animais WT infartado com o WT não infartado e entre o LDL infartado com o LDL não infartado. Não houve diferença significativa na área de secção transversa das fibras tipo I entre nenhum dos grupos ( $WT-IM-S = 234 \pm 9 \mu m^2$  e  $WT-S = 230 \pm 8 \mu m^2$ ), porém a área de secção transversa das fibras tipo IIA foi significativamente menor no grupo WT infartado ( $WT-IM-S = 148 \pm 4 \mu m^2$ ) em relação ao grupo WT não infartado ( $WT-S = 245 \pm 6 \mu m^2$ ). Ao comparar o grupo LDL infartado com o LDL não infartado verificamos redução na área de secção transversa no grupo LDL infartado tanto na fibra tipo I ( $203 \pm 10 \mu m^2$ ) quanto na fibra tipo IIA ( $173 \pm 15 \mu m^2$ ) em relação ao grupo LDL não infartado (Tipo I =  $247 \pm 10 \mu m^2$  e tipo IIA =  $208 \pm 6 \mu m^2$ ;  $p \leq 0,05$ ).



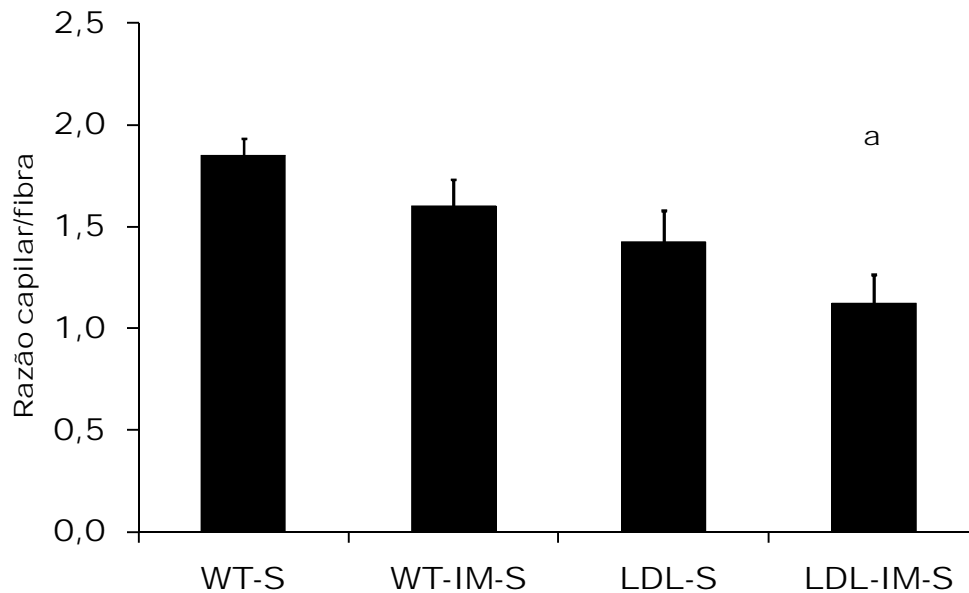
**Figura 27:** Área de secção transversa das fibras do tipo I e do tipo IIA do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S; n = 4), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), LDL (LDL-S; n = 4) e LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S.

Para verificar o efeito do infarto entre as diferentes linhagens analisamos as comparações entre o grupo LDL infartado e o grupo WT infartado. Embora o grupo LDL infartado tenha apresentado área de secção transversa das fibras tipo I menor (LDL-IM-S =  $203 \pm 10 \mu\text{m}^2$ ) do que o grupo WT infartado (WT-IM-S =  $234 \pm 9 \mu\text{m}^2$ ) essa redução não foi significativa ( $p = 0,09$ ). O mesmo ocorreu com as fibras tipo IIA que, embora apresentando valor superior no grupo LDL infartado ( $173 \pm 15 \mu\text{m}^2$ ) em relação ao WT infartado (WT-IM-S =  $148 \pm 4 \mu\text{m}^2$ ), esta superioridade não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ).

O resultado da razão capilar/fibra está demonstrado na Figura 28. É possível observar que embora o grupo LDL não infartado tenha apresentado significativa inferioridade (LDL--S =  $1,4 \pm 0,2$ ) da razão capilar fibra em relação ao grupo WT não infartado (WT-S  $1,8 \pm 0,1$ ), a falta de diferença significativa encontrada na comparação entre esses grupos e apresentada anteriormente na Figura 17 foi confirmada. Contudo, vale destacar que o test t de Student apontou  $p = 0,08$  enquanto que a ANOVA a dois fatores apontou  $p = 0,09$ .

Para verificar o efeito do infarto nas diferentes linhagens analisamos a razão capilar fibra entre os grupos infartados. Embora a razão capilar fibra no grupo LDL infartado ( $LDL-IM-S = 1,1 \pm 0,1$ ) tenha sido inferior em relação ao grupo WT infartado ( $WT-IM-S = 1,60 \pm 0,12$ ), não encontramos diferenças significantes na razão capilar fibra entre eles ( $p = 0,06$ ).

Em conjunto, verificamos que ambos os grupos infartados apresentaram razão capilar fibra inferior em relação aos seus respectivos controles não infartados, do mesmo modo que os grupos LDL apresentaram razão capilar fibra inferior aos seus respectivos controles WT. Contudo, a única diferença estatisticamente significante encontrada foi entre os grupos LDL infartado e WT não infartado.



**Figura 28:** Razão capilar/fibra do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S;  $n = 4$ ), selvagem infartado (WT-IM-S;  $n = 4$ ), LDL (LDL-S;  $n = 4$ ) e LDL infartado (LDL-IM-S;  $n = 4$ );  $a = p \leq 0,05$  vs. WT-S.

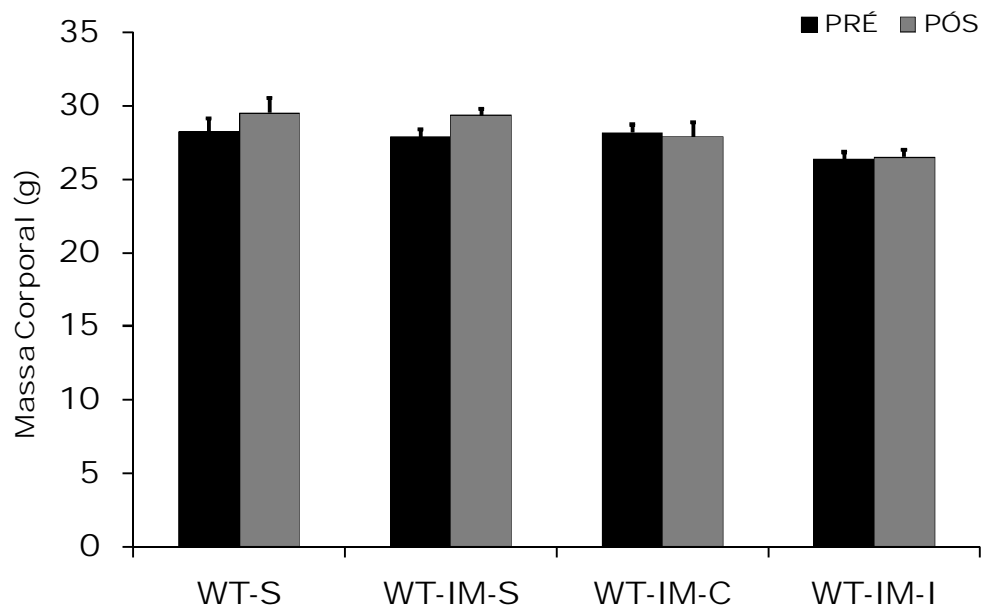
### 6.3 Parte III A – Efeito do treinamento físico nos animais WT infartados

Nesse capítulo tivemos por objetivo analisar o efeito do treinamento contínuo ou intervalado no infarto do miocárdio apenas nos animais WT. Para isso fizemos as comparações pela ANOVA de uma via e os resultados estão descritos abaixo.

#### 6.3.1 Avaliações Metabólicas

##### 6.3.1.1 Massa Corporal

A massa corporal de cada grupo encontra-se na Figura 29.



**Figura 29:** Massa corporal dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 10), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 12) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 10) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo.

No momento pré-protocolo encontramos massa corporal no grupo WT não infartado de  $28 \pm 0,9$ g, do grupo WT infartado de  $28 \pm 0,6$ g, do grupo WT contínuo de  $28 \pm 0,6$ g e do grupo WT intervalado de  $26 \pm 0,6$ g.



No momento pós-protocolo encontramos massa corporal no grupo WT não infartado de  $29,5\pm 0,6$ g, do grupo WT infartado de  $29\pm 0,4$ g, do grupo WT contínuo de  $28\pm 0,8$ g e do grupo WT intervalado de  $26,5\pm 0,4$ g.

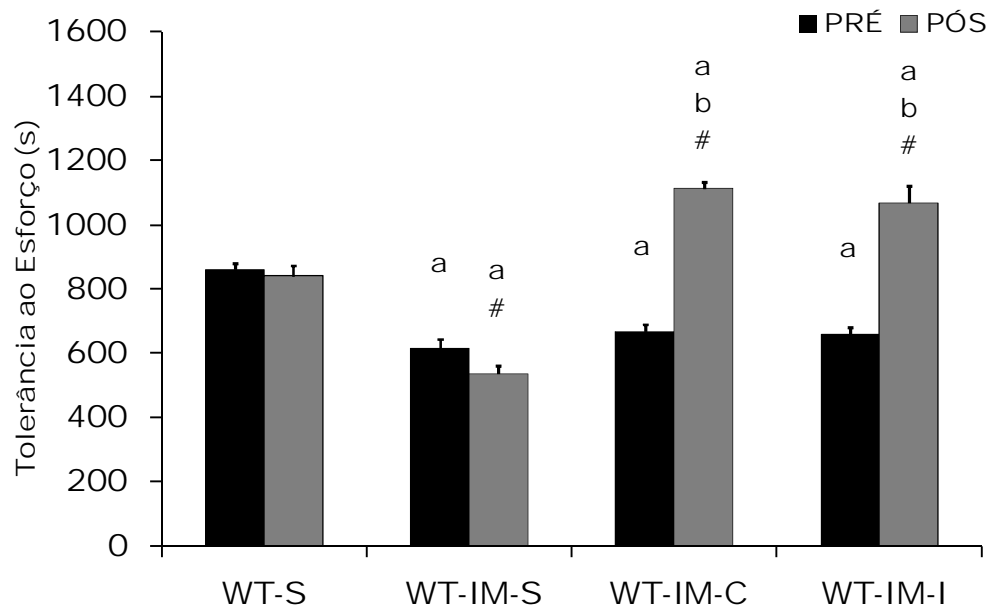
Não houve diferença significativa de massa corporal nem entre os grupos tampouco intra grupos quando comparamos os momentos pré e pós.

### **6.3.2 Teste de Esforço**

Os resultados do teste de esforço encontram-se na Figura 30. No momento pré-protocolo o tempo de tolerância ao esforço no grupo WT não infartado foi de  $860\pm 18$ s; no grupo WT infartado foi de  $616\pm 27$ s; no grupo WT contínuo foi de  $668\pm 21$ s e no grupo WT intervalado foi de  $657\pm 24$ s.

No momento pós-protocolo o tempo de tolerância ao esforço no grupo WT não infartado foi de  $840\pm 34$ s; no grupo WT infartado de  $536\pm 26$ s, no grupo WT contínuo foi de  $1113\pm 20$ s e no grupo WT intervalado de  $1068\pm 53$ s.

Como era de se esperar, no momento pré-protocolo, todos os grupos WT infartados apresentaram valores significativamente reduzidos em relação ao grupo WT não infartado. Também como esperado, no momento pós-protocolo, ambos os grupos treinados apresentaram valores estatisticamente superiores ( $p\leq 0,05$ ) não somente em relação aos grupos WT não infartado e WT infartado no momento pós-protocolo, mas também em relação às suas respectivas condições no momento pré-protocolo ( $p\leq 0,05$ ). Ambos os grupos treinados apresentaram aumento de aproximadamente 60% em relação aos seus respectivos momentos iniciais

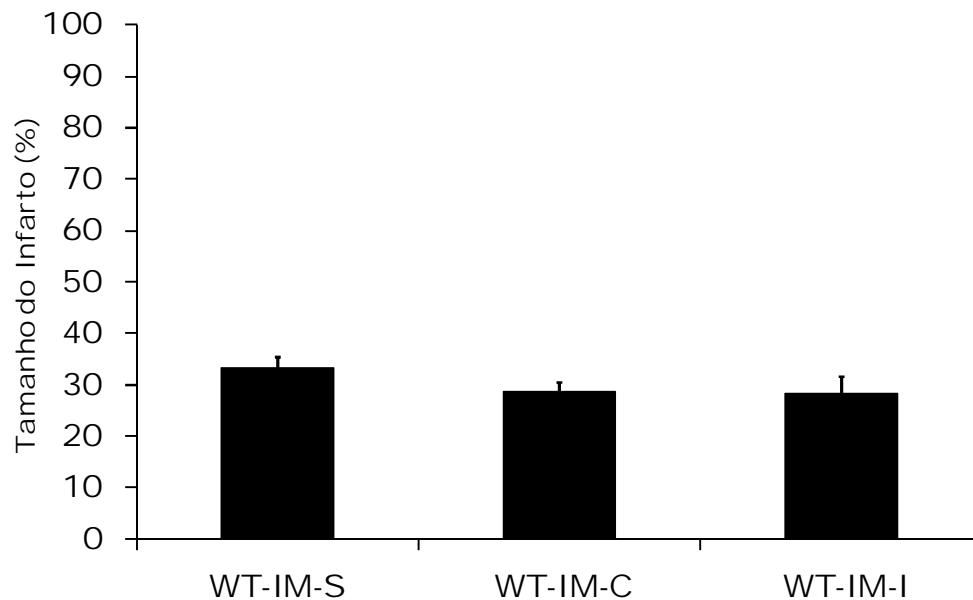


**Figura 30:** Tolerância ao esforço dos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 10), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 10) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 11) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; # =  $p \leq 0,05$  vs. condição pré.

### 6.3.3 Avaliações Ecocardiográficas

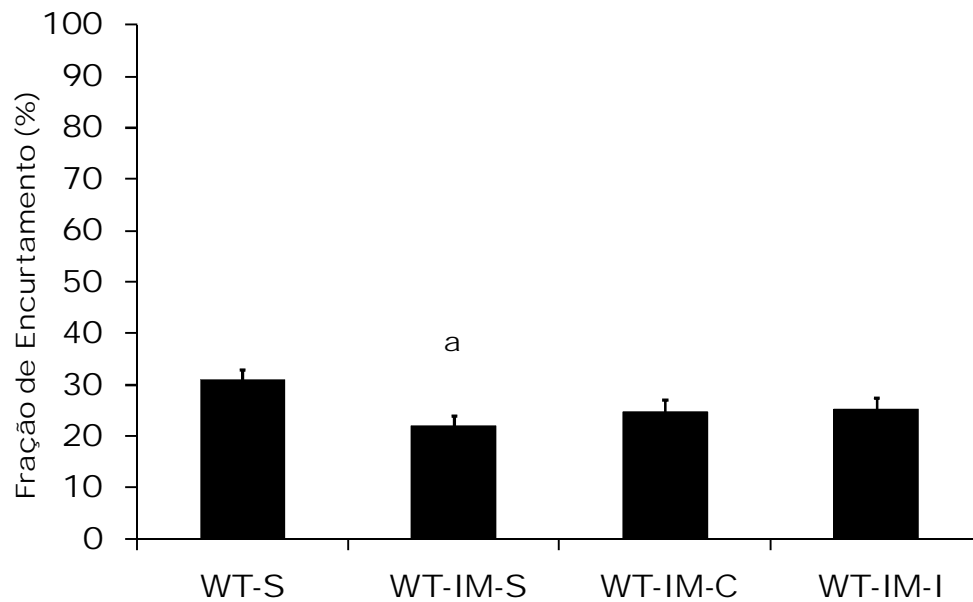
O tamanho do infarto antes do início do protocolo foi entre 30 e 50%. Ao analisar o tamanho do infarto nos grupos WT não encontramos diferenças significantes entre nenhum dos grupos (Figura 31). Esse achado pode indicar que nenhum dos modos de treinamentos físicos pareceu afetar esta variável (WT-IM-S =  $33 \pm 2\%$ ; WT-IM-C =  $29 \pm 2\%$ ; WT-IM-I =  $28 \pm 28 \pm 3\%$ ).%).

Quanto à fração de encurtamento é possível observar na Figura 32 que somente o grupo WT infartado ( $22 \pm 2\%$ ) apresentou diferença significativa em relação ao grupo WT não infartado ( $31 \pm 2\%$ ). Essa diferença também havia sido identificada pela ANOVA de duas vias e apresentada anteriormente na parte II de nossos resultados.



**Figura 31:** Tamanho do infarto nos grupos selvagem (WT-IM-S; n = 9), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 7).

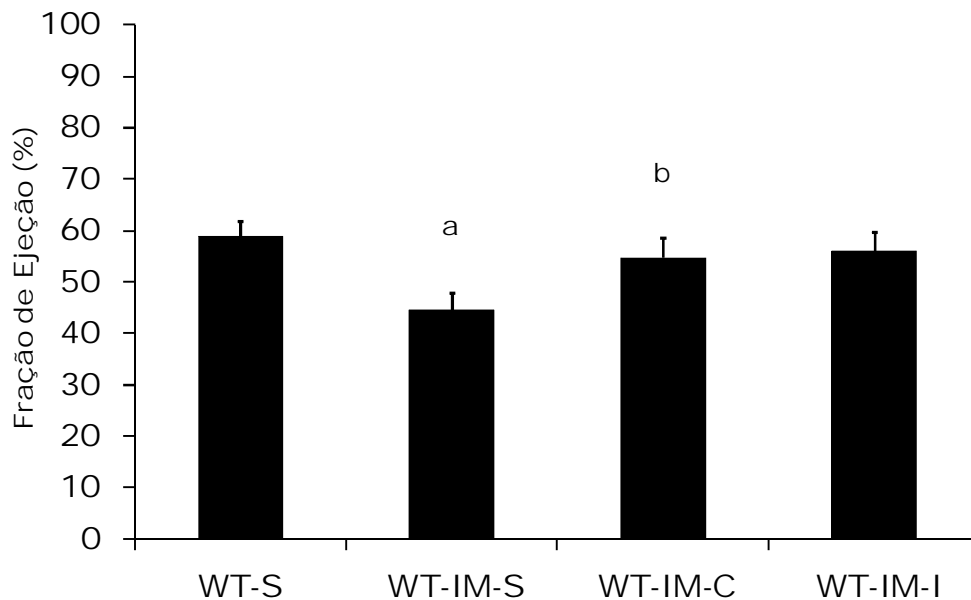
A falta de diferença entre os grupos treinados pode indicar que os diferentes modos de treinamentos promoveram repercussões semelhantes na fração de encurtamento. Também não houve diferença significativa dos grupos treinados tanto em relação ao grupo WT infartado quanto em relação ao grupo WT não infartado. Esse achado demonstra que, pelo menos em parte, ambos os modos de treinamentos físicos foram capazes de normalizar a fração de encurtamento, mesmo sem haver diferença significativa no tamanho do infarto entre os três grupos infartados.



**Figura 32:** Fração de encurtamento nos grupos selvagem (WT-S; n = 10) selvagem infartado (WT-IM-S; n = 9), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 7); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S.

Na Figura 33 observamos que a fração de ejeção do grupo WT não infartado foi de ( $59 \pm 3\%$ ), do grupo WT infartado foi de ( $45 \pm 3\%$ ), do grupo WT contínuo foi de ( $55 \pm 4\%$ ) e do grupo WT intervalado apresentou ( $56 \pm 4\%$ ).

Do mesmo modo como foi apresentado na parte II de nossos resultados, o grupo WT infartado apresentou redução significativa da fração de ejeção em relação ao grupo controle.



**Figura 33:** Fração de ejeção nos grupos selvagem (WT-S; n = 10), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 9), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 7); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

Semelhantemente à fração de encurtamento, também não houve diferença significativa entre ambos os grupos treinados indicando que os diferentes modos de treinamentos promoveram repercussões semelhantes na fração de ejeção.

O grupo WT contínuo apresentou valores significativamente superiores em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ) e embora os valores do grupo WT intervalado também tenham sido superiores em relação ao grupo WT infartado, essa superioridade não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ).

#### 6.3.4 Avaliações Hemodinâmicas

A Tabela 11 apresenta os valores das variáveis hemodinâmicas. O grupo WT intervalado apresentou frequência cardíaca reduzida ( $485 \pm 26$  bat.min<sup>-1</sup>) em relação aos demais grupos (WT-IM-C =  $532 \pm 9$  bat.min<sup>-1</sup>; WT-IM-S =  $545 \pm 8$  bat.min<sup>-1</sup>; WT-S =  $554 \pm 9$  bat.min<sup>-1</sup>;  $p \leq 0,05$ ) e não houve diferença significativa da frequência cardíaca dos demais grupos quando eles foram comparados entre si.

**Tabela 11:** Parâmetros hemodinâmicos dos grupos WT não infartado, infartados e treinados.

	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>WT-IM-C</b>	<b>WT-IM-I</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 5)</b>
<b>FC (bat.min<sup>-1</sup>)</b>	554 ± 9	545 ± 8	532 ± 9	485 ± 26 <sup>a,b,c</sup>
<b>PAS (mmHg)</b>	119 ± 2	108 ± 3	113 ± 3	118 ± 4
<b>PAD (mmHg)</b>	78 ± 3	69 ± 3 <sup>a</sup>	80 ± 3 <sup>b</sup>	86 ± 3 <sup>b,c</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	91 ± 2	82 ± 2	91 ± 3	97 ± 4

Média ± Erro padrão; WT-S = grupo selvagem não infartado; WT-IM-S = grupo selvagem infartado não treinado; WT-IM-C = grupo treinado contínuo; WT-IM-I = grupo selvagem treinado intervalado; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C.

Embora o grupo WT intervalado tenha apresentado valores de pressão arterial sistólica superior ( $p \leq 0,05$ ) WT-IM-I = 118±4mmHg) em relação aos demais grupos (WT-IM-C = 113±3mmHg; WT-IM-S = 108±3mmHg; WT-S = 119±2mmHg), não encontramos diferenças significantes entre eles, contudo a significância encontrada entre o grupo WT intervalado e o grupo WT não infartado foi de  $p = 0,08$ .

Ambos os grupos treinados apresentaram pressão arterial diastólica significantemente maior ( $p \leq 0,05$ ) do que o grupo WT infartado (WT-IM-I = 86±3mmHg; WT-IM-C = 80±3mmHg; WT-IM-S = 69±3mmHg) que apresentou pressão significantemente menor ( $p \leq 0,05$ ) do que o grupo WT (WT-S = 78±2mmHg). Entre os grupos treinados, não houve diferença significativa da pressão arterial diastólica.

O valor de pressão arterial média foi superior no grupo WT intervalado (97±3mmHg) em relação aos demais grupos (WT-IM-C = 91±3mmHg; WT-IM-S =

82±2mmHg; WT-S = 91±2mmHg), contudo, quando comparados entre si, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Vale destacar que diferentemente do que apresentamos anteriormente na parte II dos resultados, não foram observadas diferenças significantes na pressão arterial sistólica e média quando comparamos aos grupos WT infartado com o grupo WT não infartado.

### **6.3.5 Avaliações autonômicas**

#### **6.3.5.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca**

Ao analisarmos as variáveis autonômicas cardíacas (Tabela 12) verificamos intervalo de pulso de 54±6 ms<sup>2</sup> no grupo WT intervalado, de 49±4 ms<sup>2</sup> no grupo WT contínuo, de 34±8 ms<sup>2</sup> no grupo WT infartado e de 58±4 ms<sup>2</sup> no grupo WT não infartado.

O grupo WT intervalado apresentou valor significamente superior em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ) que por sua vez apresentou valor significamente reduzido em relação ao grupo WT não infartado e confirmou a diferença encontrada pela ANOVA de duas vias e apresentada previamente na Parte II de nossos resultados. Apesar de o grupo WT contínuo apresentar variância do intervalo de pulso superior em relação ao grupo WT infartado, essa superioridade não se mostrou estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ) (Figura 34).

O componente de baixa frequência expresso em valores absolutos não apresentou diferença significativa em nenhum dos grupos investigados (WT-IM-I = 8±0,4 ms<sup>2</sup>; WT-IM-C = 6±0,6 ms<sup>2</sup>; WT-IM-S = 8±2 ms<sup>2</sup>; WT-S = 8±2 ms<sup>2</sup>).

Quanto ao componente de alta frequência expresso em valores absolutos o grupo WT intervalado apresentou valor significamente superior (19±1,5 ms<sup>2</sup>) em relação ao grupo WT infartado (4±1 ms<sup>2</sup>;  $p \leq 0,05$ ) que por sua vez apresentou valores significamente reduzidos em relação ao grupo WT não infartado (22±5 ms<sup>2</sup>;  $p \leq 0,05$ ). Esse achado difere do apresentado anteriormente na Parte II dos resultados, pois pela ANOVA de duas vias não houve diferença significativa entre esses grupos. Adicionalmente, o grupo WT contínuo apresentou valor absoluto do componente de

alta frequência de  $10 \pm 1 \text{ ms}^2$  e, embora este valor tenha sido inferior tanto em relação ao grupo WT intervalado quanto em relação ao grupo WT não infartado, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,08$  e  $p = 0,06$ , respectivamente).

**Tabela 12:** Parâmetros autonômicos cardíacos dos grupos WT não infartado, infartados e treinados.

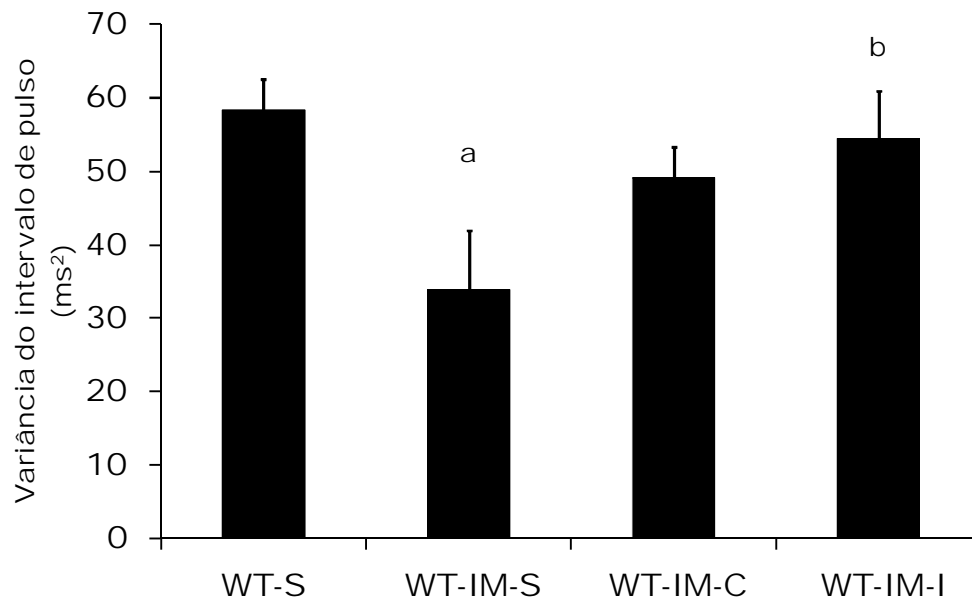
	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>WT-IM-C</b>	<b>WT-IM-I</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>Var IP (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	58±4	34±8 <sup>a</sup>	49±4,1	54±6,5 <sup>b</sup>
<b>LF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	8±2	8±2	6±0,6	8±0,4
<b>HF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	22±5	4±1 <sup>a</sup>	10±1,3	19±1,5 <sup>b</sup>
<b>%LF (n.u.)</b>	31±2	56±7 <sup>a</sup>	37±0,9 <sup>b</sup>	30±1,6 <sup>b</sup>
<b>%HF (n.u.)</b>	69±2	44±7 <sup>a</sup>	63±0,9 <sup>b</sup>	70±1,6 <sup>b</sup>
<b>LF/HF</b>	0,46±0,1	1,7±0,6 <sup>a</sup>	0,6±0,02 <sup>b</sup>	0,4±1,6 <sup>b</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado; WT-IM-C = treinado contínuo; WT-IM-I = selvagem treinado intervalado; Var IP = variância do intervalo de pulso; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF/HF = balanço simpatovagal; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

Os valores percentuais do componente de baixa frequência foi de  $30 \pm 1\%$  no grupo WT intervalado, de  $37 \pm 1\%$  no grupo WT contínuo, de  $56 \pm 7\%$  no grupo WT infartado e de  $31 \pm 2\%$  no grupo WT não infartado e o componente de alta frequência expresso em valores relativos foi de  $70 \pm 1\%$  no grupo WT intervalado, de  $63 \pm 1\%$  no grupo WT contínuo, de  $44 \pm 7\%$  no grupo WT infartado e de  $69 \pm 2\%$  no grupo WT não infartado. Ambos apresentaram diferenças significantes entre os grupos treinados em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ). Conforme identificado pela ANOVA de duas vias e já apresentado anteriormente na Parte II de nossos resultados, o grupo WT infartado apresentou aumento significativo em relação ao grupo WT não

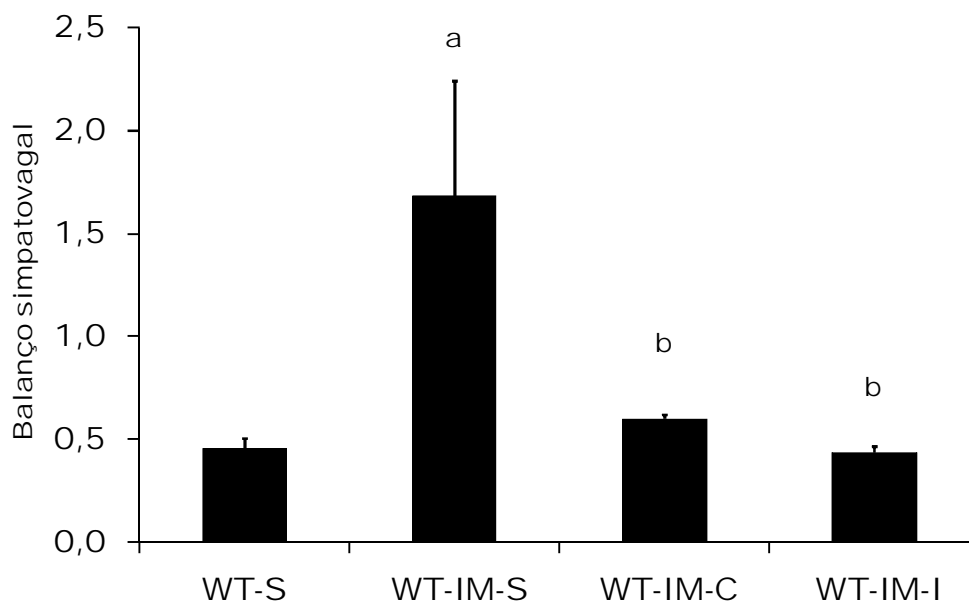


infartado ( $p \leq 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre ambos os grupos treinados quando comparados entre si e nem quando comparados com o grupo WT não infartado.



**Figura 34:** Variância total do intervalo de pulso nos grupos selvagem (WT-S;  $n = 8$ ), selvagem infartado (WT-IM-S;  $n = 6$ ), selvagem contínuo (WT-IM-C;  $n = 7$ ) e selvagem intervalado (WT-IM-I;  $n = 6$ );  $a = p \leq 0,05$  vs. WT-S;  $b = p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

A Figura 35 apresenta o balanço simpato-vagal dos grupos WT. É possível observar que o balanço simpato-vagal apresentado no grupo WT intervalado foi de  $0,4 \pm 0,03$  e no grupo WT contínuo foi de  $0,6 \pm 0,02$ . Não houve diferenças significantes entre ambos os grupos treinados quando comparados entre si e também quando comparados com o grupo WT não infartado ( $0,46 \pm 0,1$ ).



**Figura 35:** Balanço simpátovagal nos grupos selvagem (WT-S; n = 8), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

O balanço simpátovagal de ambos os grupos treinados apresentaram valores significativamente reduzidos ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo WT infartado ( $1,7 \pm 0,6$ ). Também conforme identificado pela ANOVA de duas vias e já apresentado anteriormente na Parte II de nossos resultados o grupo WT infartado apresentou balanço simpátovagal significativamente superior quando comparado com o grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ).

### 6.3.5.2 Variabilidade da Pressão Arterial

Os valores dos parâmetros autonômicos vasculares encontram-se na Tabela 13. A variância total da pressão arterial sistólica foi de  $9 \pm 2 \text{ mmHg}^2$  no grupo WT intervalado, de  $17 \pm 2 \text{ mmHg}^2$  no grupo WT contínuo, de  $18 \pm 5 \text{ mmHg}^2$  no grupo WT infartado e de  $12 \pm 1 \text{ mmHg}^2$  no grupo WT não infartado. Do mesmo modo como descrito na Parte II de nossos resultados, não houve diferença significativa da variância total da pressão arterial sistólica para nenhum dos grupos investigados.

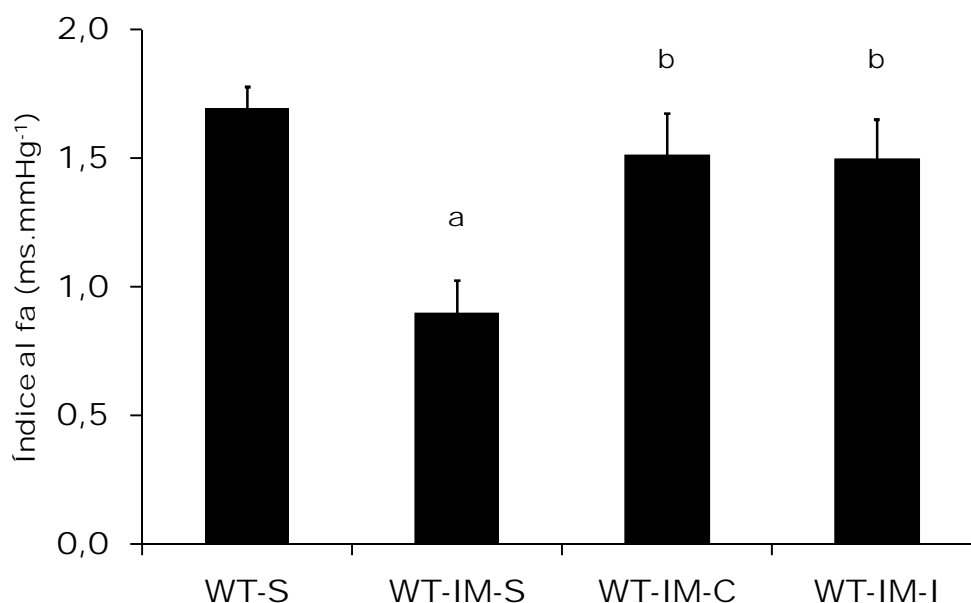
**Tabela 13:** Parâmetros autonômicos vasculares dos grupos WT não infartado, infartados e treinados.

	<b>WT-S</b>	<b>WT-IM-S</b>	<b>WT-IM-C</b>	<b>WT-IM-I</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 6)</b>
<b>Var (mmHg<sup>2</sup>)</b>	12±1	18±5	17±2	9±2
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	3±0,5	7±0,9 <sup>a</sup>	4±0,7 <sup>b</sup>	3±0,4 <sup>b</sup>
<b>Alfa (ms.mmHg)</b>	2±0,1	0,9±0,1 <sup>a</sup>	2±0,2 <sup>b</sup>	1,5±0,2 <sup>b</sup>

Média ± Erro padrão; WT-S = selvagem não infartado; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado; WT-IM-C = treinado contínuo; WT-IM-I = selvagem treinado intervalado; Var = variância da pressão arterial sistólica; LF = componente de baixa frequência; Alfa = sensibilidade barorreflexa espontânea; a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

O valor do componente de baixa frequência da pressão arterial foi de 3±0,4 mmHg<sup>2</sup> no grupo WT intervalado, de 4±0,7 mmHg<sup>2</sup> no grupo WT contínuo, de 7±0,9 mmHg<sup>2</sup> no grupo WT infartado e de 3±0,5 mmHg<sup>2</sup> no grupo WT não infartado. Ambos os grupos WT infartados treinados apresentaram redução do componente de baixa frequência da pressão arterial em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ). A diferença obtida pela ANOVA de duas vias e apresentada anteriormente na Parte II de nossos resultados se manteve pela ANOVA de uma via quando comparamos o grupo WT infartado com o grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ). Adicionalmente, não houve diferença significativa entre os grupos WT infartados treinados quando comparados entre si e também em relação ao grupo WT não infartado.

A sensibilidade barorreflexa obtida pelo índice alfa encontra-se na Figura 36 onde observa-se comportamento semelhante ao componente de baixa frequência da pressão arterial. Ambos os grupos WT infartados treinados (WT-IM-I = 1,5±0,2 ms.mmHg<sup>-1</sup>; WT-IM-C = 2±0,2 ms.mmHg<sup>-1</sup>) apresentaram aumento do índice alfa em relação ao grupo WT infartado (0,9±0,1 ms.mmHg<sup>-1</sup>;  $p \leq 0,05$ ).

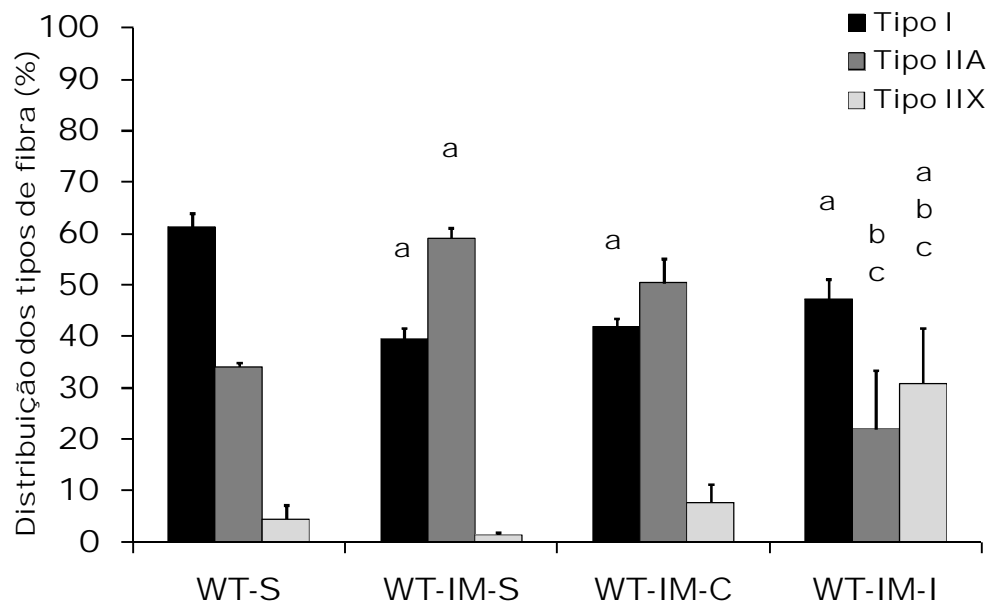


**Figura 36:** Índice alfa nos grupos selvagem (WT-S; n = 8), selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S.

A diferença obtida pela ANOVA de duas vias apresentada anteriormente na Parte II de nossos resultados se manteve pela ANOVA de uma via quando comparamos o grupo WT infartado com o grupo WT não infartado ( $2 \pm 0,1$  ms.mmHg<sup>-1</sup>;  $p \leq 0,05$ ). Não encontramos diferença significativa entre os grupos WT treinados quando comparados entre si e nem em relação ao grupo WT não infartado.

### 6.3.6 Avaliação das fibras musculares

A análise do percentual de distribuição de fibras encontradas no músculo sóleo de todos os grupos WT investigados encontram-se na Figura 37.



**Figura 37:** Distribuição relativa das fibras tipo I, tipo IIA e tipo IIX do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S; n = 8) selvagem infartado (WT-IM-S; n = 6), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 7) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 6); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C.

A distribuição percentual das fibras tipo I foi de  $47 \pm 4\%$  no grupo WT intervalado,  $42 \pm 2\%$  no grupo WT contínuo,  $39 \pm 2\%$  no grupo WT infartado e  $61 \pm 3\%$  no grupo WT não infartado. A diferença apontada pela ANOVA de duas vias apresentada na Parte II de nossos resultados se manteve na ANOVA de uma via ao compararmos os grupos WT infartado com o grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ). Adicionalmente, verificamos que todos os grupos WT infartados não apresentaram diferença significativa quando comparados entre si, mas apresentaram valores significativamente reduzidos em relação ao grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ).

A distribuição percentual das fibras tipo IIA foi de  $22 \pm 11\%$  no grupo WT intervalado,  $50 \pm 5$  no grupo WT contínuo,  $59 \pm 2\%$  no grupo WT infartado e  $34 \pm 1$  no grupo WT não infartado.

Assim como identificado nas fibras tipo I, a diferença apontada pela ANOVA de duas vias e apresentada na Parte II de nossos resultados se manteve pela ANOVA

de uma via quando comparamos os grupos WT infartado com o grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ).

Embora o grupo WT contínuo tenha apresentado valores superiores em relação ao grupo WT não infartado, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,09$ ).

Diferentemente do observado com as fibras tipo I, o grupo WT contínuo não apresentou diferença significativa na distribuição de fibras tipo IIA em relação ao grupo WT infartado.

Curiosamente, encontramos no grupo WT intervalado distribuição de fibra tipo IIA significativamente inferior em relação ao grupo WT contínuo ( $p \leq 0,05$ ) e também em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ).

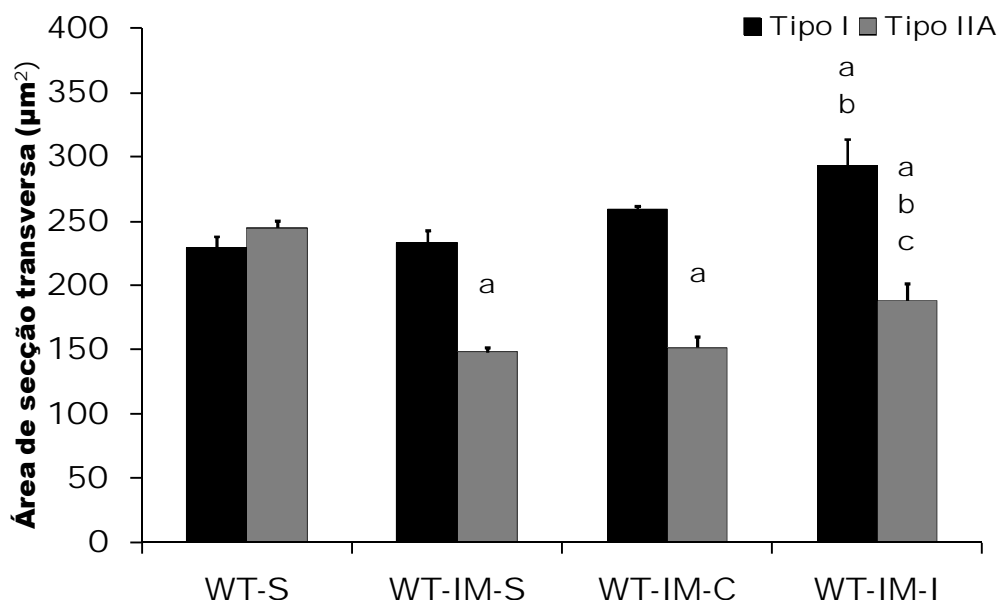
Quanto à distribuição de fibras tipo IIX o grupo WT intervalado apresentou  $31 \pm 11\%$  enquanto que os grupos WT contínuo, WT infartado e WT não infartado apresentaram, respectivamente,  $8 \pm 4\%$ ;  $1,4 \pm 0,5\%$ ;  $5 \pm 3\%$ . Assim como descrito na Parte II dos resultados, não houve diferença significativa entre o grupo WT infartado e o grupo WT não infartado.

Também não encontramos diferença significativa do grupo WT infartado contínuo em relação ao grupo WT infartado e nem em relação ao grupo WT não infartado.

O grupo WT intervalado apresentou distribuição das fibras tipo IIX significativamente superior em relação a todos os demais grupos, inclusive em relação ao grupo WT contínuo.

A Figura 38 demonstra a área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA em cada um dos grupos WT. O grupo WT intervalado apresentou  $293 \pm 21 \mu\text{m}^2$ , o grupo WT infartado treinado apresentou  $259 \pm 2 \mu\text{m}^2$ , o grupo WT infartado apresentou  $234 \pm 9 \mu\text{m}^2$  e o grupo WT não infartado apresentou  $230 \pm 8 \mu\text{m}^2$ .

Assim como já relatado na Parte II de nossos resultados não houve diferença na área de secção transversa das fibras tipo I do grupo WT infartado em relação ao grupo WT não infartado.



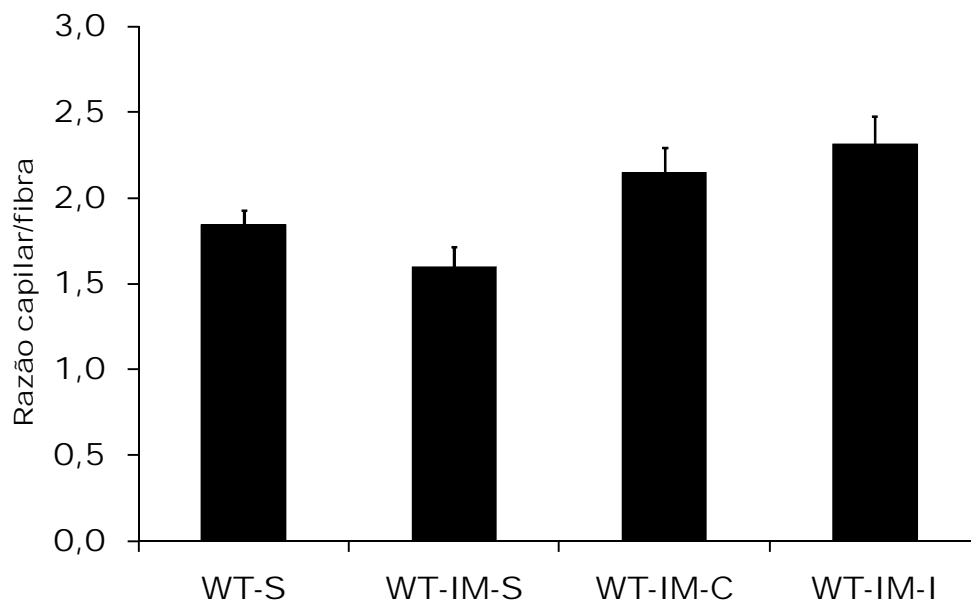
**Figura 38:** Área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S; n = 4) selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 4) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 4); a =  $p \leq 0,05$  vs. WT-S; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C.

Ao compararmos ambos os grupos treinados entre si, embora o grupo WT intervalado tenha apresentado área de secção transversa das fibras tipo I maior do que o grupo WT contínuo esta superioridade não foi significativa ( $p = 0,08$ ). Adicionalmente, o grupo WT contínuo não apresentou diferença significativa da área de secção transversa das fibras tipo I em relação ao grupo WT infartado e também em relação ao grupo WT não infartado.

Quanto às fibras tipo IIA, assim como verificado pela ANOVA de duas vias na Parte II de nossos resultados, o grupo WT infartado ( $148 \pm 4 \mu\text{m}^2$ ) apresentou área de secção transversa significativamente reduzida em relação ao grupo WT não infartado ( $245 \pm 6 \mu\text{m}^2$ ;  $p \leq 0,05$ ).

O grupo WT contínuo apresentou área de secção transversa das fibras tipo IIA de  $152 \pm 9 \mu\text{m}^2$  e sem diferença significativa em relação ao grupo WT infartado. Quando comparado com o grupo WT não infartado a área de secção transversa das fibras tipo IIA do grupo WT contínuo foi significativamente menor ( $p \leq 0,05$ ). Quanto ao grupo WT intervalado encontramos área de secção transversa das fibras tipo IIA significativamente maior ( $188 \pm 14 \mu\text{m}^2$ ) em relação ao grupo WT contínuo e também em relação ao grupo WT infartado ( $p \leq 0,05$ ). Apesar disso, o valor da área de secção transversa das fibras tipo IIA permaneceu significativamente menor no grupo WT intervalado quando comparado com o grupo WT não infartado ( $p \leq 0,05$ ).

A razão capilar fibra foi de  $2,32 \pm 0,16$  no grupo WT intervalado, de  $2,15 \pm 0,15$  no grupo WT contínuo, de  $1,60 \pm 0,12$  no grupo WT infartado e  $1,85 \pm 0,08$  no grupo WT não infartado. Não encontramos diferença significativa entre eles apesar de o grupo WT infartado apresentar valores reduzidos e de ambos os grupos treinados apresentarem valores superiores (Figura 39).



**Figura 39:** Razão capilar fibra do músculo sóleo nos grupos selvagem (WT-S; n = 4) selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 4) e selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 4).



## **6.4 Parte III B – Efeito do treinamento físico nos animais LDL-/- infartados**

Nesse capítulo tivemos por objetivo analisar o efeito do treinamento contínuo ou intervalado no infarto do miocárdio apenas nos animais LDL. Para isso fizemos as comparações pela ANOVA de uma via e os resultados estão descritos abaixo.

### **6.4.1 Avaliações Metabólicas**

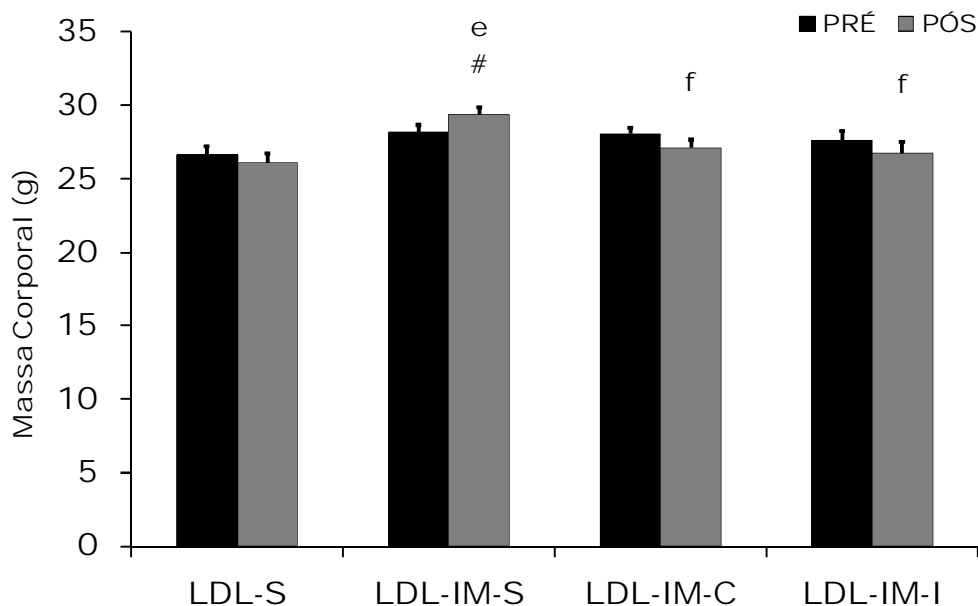
#### **6.4.1.1 Massa Corporal**

Os valores de massa corporal avaliada nos momentos pré e pós-protocolo dos animais LDL encontram-se na Figura 40.

No momento pré-protocolo encontramos massa corporal no grupo LDL não infartado de  $26,6 \pm 0,6$ g. No grupo LDL infartado a massa corporal foi de  $28 \pm 0,5$ g enquanto que os grupos LDL contínuo e o grupo LDL intervalado apresentaram massa corpórea de  $28 \pm 0,4$ g e  $27,6 \pm 0,3$ g, respectivamente.

No momento pós-protocolo encontramos massa corporal de  $26 \pm 0,6$ g no grupo LDL não infartado. No grupo LDL infartado a massa corpórea foi de  $29 \pm 0,5$ g; no grupo LDL contínuo de  $27 \pm 0,6$ g e no grupo LDL intervalado de  $27 \pm 0,7$ g.

No início do protocolo não houve diferença significativa na massa corporal entre os grupos. Somente no momento pós-protocolo o grupo LDL infartado apresentou aumento significativo de peso em relação ao seu estado inicial ( $29 \pm 0,5$ g vs.  $28 \pm 0,5$ g, respectivamente;  $p \leq 0,05$ ). Também no momento pós-protocolo ambos os grupos treinados (LDL-IM-C =  $27 \pm 0,6$ g; LDL-IM-I =  $27 \pm 0,7$ g) apresentaram massa corporal significativamente reduzida ( $p \leq 0,05$ ) quando comparados com o grupo LDL infartado ( $29 \pm 0,5$ g).



**Figura 40:** Massa corporal dos grupos LDL (LDL-S; n = 8), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 12), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 15) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 15) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; # =  $p \leq 0,05$  vs. pré.

#### 6.4.1.2 Concentração de Lípidos

Na Tabela 14 encontram-se os valores absolutos ( $\text{mg} \cdot \text{DL}^{-1}$ ) da concentração sanguínea de colesterol. O grupo LDL intervalado apresentou colesterol total de  $380 \pm 19 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$ , de  $48 \pm 3 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $190 \pm 11 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $142 \pm 8 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL contínuo apresentou colesterol total de  $353 \pm 13 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  de  $19 \pm 2 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $228 \pm 9 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $105 \pm 7 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL infartado apresentou colesterol total de  $348 \pm 7 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$ , de  $51 \pm 3 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $176 \pm 5 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $121 \pm 4 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL e o grupo LDL não infartado apresentou valores absolutos de colesterol total de  $344 \pm 12 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$ ; de  $53 \pm 4 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $178 \pm 8 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $113 \pm 4 \text{ mg} \cdot \text{DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL.

**Tabela 14:** Valores absolutos ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) das concentrações sanguíneas de colesterol total e nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

<b>Colesterol</b>	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>	<b>LDL-IM-C</b>	<b>LDL-IM-I</b>
<b>(<math>\text{mg.DL}^{-1}</math>)</b>	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 9)</b>	<b>(n = 8)</b>
<b>VLDL</b>	53±4	51±3	19±2 <sup>e,f</sup>	48±3 <sup>g</sup>
<b>LDL</b>	178±8	176±5	228±9 <sup>e,f</sup>	190±11 <sup>g</sup>
<b>HDL</b>	113±4	121±4	105±7	142±8 <sup>e,f,g</sup>
<b>TOTAL</b>	344±12	348±7	353±13	380±19

Média ± Erro padrão; LDL-S = grupo LDL não infartado; LDL-IM-S = grupo LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = grupo LDL treinado contínuo; LDL-IM-I = grupo selvagem treinado intervalado; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade. LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C.

O infarto pareceu não surtir efeito nos parâmetros lipídicos, pois não encontramos diferenças significantes entre os grupos LDL infartado e o grupo LDL não infartado em nenhuma das variáveis lipídicas investigadas.

Já o tipo de treinamento físico executado pareceu surtir diferentes efeitos nos parâmetros lipídicos, pois embora o colesterol total ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) não tenha apresentado diferença significativa entre o grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL contínuo, a concentração de colesterol absoluto nas lipoproteínas VLDL foi maior ( $p \leq 0,05$ ) no grupo LDL intervalado do que no grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou valores significativamente inferiores ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado. Adicionalmente, não houve diferença significativa na concentração de colesterol absoluto nas lipoproteínas VLDL no grupo LDL intervalado quando este foi comparado com o grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado.

A concentração de colesterol absoluto nas lipoproteínas LDL foi menor ( $p \leq 0,05$ ) no grupo LDL intervalado do que no grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou valores significativamente superiores ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado. Adicionalmente, não houve diferença significativa na concentração de colesterol absoluto nas lipoproteínas LDL no grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado.

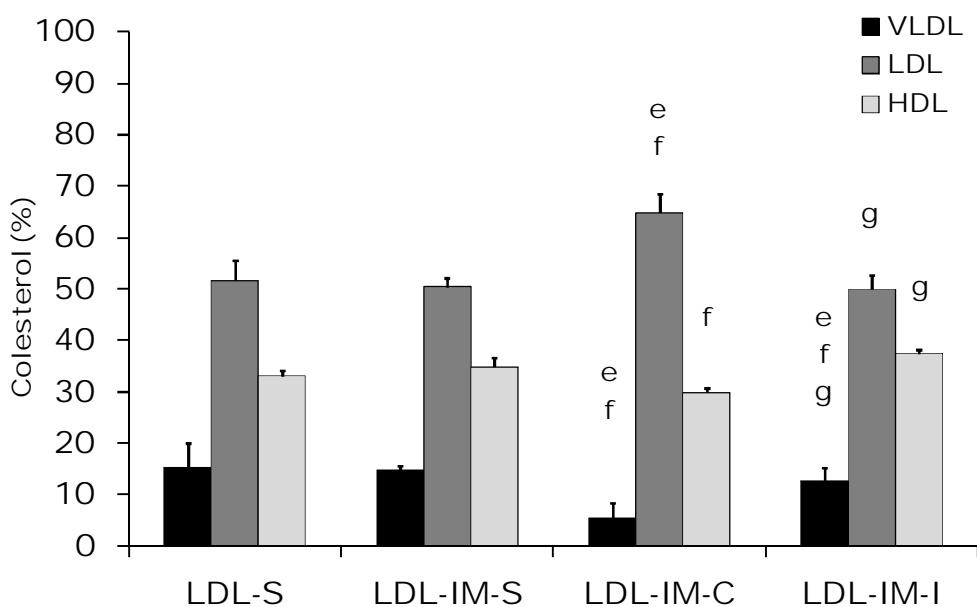
Quanto ao colesterol absoluto na lipoproteína HDL o grupo LDL intervalado apresentou valor significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação a todos os demais grupos que não apresentaram diferença significativa entre si.

Vale destacar que embora não tenha havido diferença na concentração relativa de colesterol na lipoproteína HDL entre o grupo LDL intervalado e o LDL contínuo a significância da comparação entre eles foi de  $p = 0,09$

O grupo LDL intervalado apresentou  $13 \pm 0,5\%$  de colesterol na lipoproteína VLDL,  $50 \pm 1\%$  na lipoproteína LDL e  $37 \pm 1\%$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL contínuo apresentou  $5 \pm 0,5\%$  de colesterol na lipoproteína VLDL,  $65 \pm 1\%$  na lipoproteína LDL e  $30 \pm 1\%$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL infartado apresentou  $15 \pm 1\%$  de colesterol na lipoproteína VLDL,  $50 \pm 1\%$  na lipoproteína LDL e  $35 \pm 1\%$  na lipoproteína HDL e o grupo não infartado não treinado apresentou  $15 \pm 1\%$  de colesterol na lipoproteína VLDL,  $52 \pm 1\%$  na lipoproteína LDL e  $33 \pm 1\%$  na lipoproteína HDL.

O infarto não influenciou a concentração percentual de colesterol nas lipoproteínas, pois não encontramos diferença significativa entre os grupos LDL infartado e LDL não infartado.

Na Figura 41 encontram-se os valores relativos das concentrações sanguíneas de colesterol em cada lipoproteína.



**Figura 41:** Concentração relativa de colesterol nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL no grupo LDL (LDL-S; n = 8), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 9), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 9) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 8); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C.

Quanto ao treinamento físico, a concentração percentual de colesterol na lipoproteína VLDL foi significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) no grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL contínuo e ambos os grupos treinados apresentaram redução estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) da concentração percentual de colesterol na lipoproteína VLDL em relação aos grupos LDL infartado e LDL não infartado.

Ao analisarmos a concentração percentual de colesterol na lipoproteína LDL entre os grupos, mais uma vez não houve diferença significativa entre os grupos LDL infartado e o grupo LDL não infartado, mostrando que, assim como visto também para as outras variáveis lipídicas, o infarto não interferiu neste parâmetro. O grupo LDL intervalado apresentou percentual de colesterol na lipoproteína LDL significativamente inferior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou valor significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação aos grupos LDL infartado e LDL não infartado. Não houve diferença significativa entre o grupo LDL intervalado em relação aos grupos LDL infartado e LDL não infartado.

Em relação à concentração relativa de colesterol na lipoproteína HDL verificamos que o grupo LDL intervalado apresentou valor significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo, porém sem diferença significativa em relação aos grupos LDL infartado e LDL não infartado. Adicionalmente, embora o grupo LDL contínuo tenha apresentado concentração percentual de colesterol na lipoproteína HDL menor do que os grupos LDL infartado e LDL não infartado, só houve significância estatística ( $p \leq 0,05$ ) na comparação com o grupo LDL infartado.

Na Tabela 15 encontram-se os valores absolutos ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) da concentração sanguínea de triglicérides.

**Tabela 15:** Valores absolutos ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) das concentrações sanguíneas de triglicérides total e nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

<b>Triglicérides</b> ( $\text{mg.DL}^{-1}$ )	<b>LDL-S</b> (n = 8)	<b>LDL-IM-S</b> (n = 9)	<b>LDL-IM-C</b> (n = 9)	<b>LDL-IM-I</b> (n = 8)
<b>VLDL</b>	94±5	98±1	47±4 <sup>e,f</sup>	82±7 <sup>g</sup>
<b>LDL</b>	53±2	54±2	71±5 <sup>e,f</sup>	57±4 <sup>g</sup>
<b>HDL</b>	5±1	7±1	10±2	8±1
<b>TOTAL</b>	152±6	161±2	128±6 <sup>e,f</sup>	147±8 <sup>g</sup>

Média ± Erro padrão; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL treinado contínuo; LDL-IM-I = selvagem treinado intervalado; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade. LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C.

O grupo LDL intervalado apresentou triglicérides total de  $147 \pm 7,9 \text{ mg.DL}^{-1}$ , de  $82 \pm 7 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $57 \pm 4 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $8 \pm 1 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL contínuo apresentou triglicérides

total de  $128 \pm 6,5 \text{ mg.DL}^{-1}$  de  $47 \pm 4 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $71 \pm 5 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $10 \pm 2,2 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL infartado apresentou triglicérides total de  $161 \pm 2 \text{ mg.DL}^{-1}$ , de  $98 \pm 1 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $54 \pm 1 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $7 \pm 0,9 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL e o grupo LDL não infartado apresentou valores absolutos de triglicérides total de  $152 \pm 6 \text{ mg.DL}^{-1}$ ; de  $94 \pm 4 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína VLDL, de  $53 \pm 1 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína LDL e de  $5 \pm 0,5 \text{ mg.DL}^{-1}$  na lipoproteína HDL.

Ao analisarmos a concentração absoluta de triglicérides total e na lipoproteína VLDL verificamos que o grupo LDL intervalado apresentou valor significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou significativa inferioridade ( $p \leq 0,05$ ) em relação aos grupos LDL infartado e LDL não infartado. Não encontramos diferença significativa entre o grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL infartado e grupo LDL não infartado.

Quanto aos grupos treinados não houve diferença significativa entre eles. O grupo LDL intervalado apresentou fração de encurtamento de  $30 \pm 3\%$  e o grupo LDL contínuo apresentou  $29 \pm 2\%$

Assim com visto para o colesterol, para a concentração absoluta de triglicérides ( $\text{mg.DL}^{-1}$ ) o infarto também pareceu não surtir efeito nos parâmetros lipídicos, pois não encontramos diferenças significantes entre os grupos LDL infartado e o grupo LDL não infartado em nenhuma das variáveis investigadas.

Em relação à concentração absoluta de triglicérides na lipoproteína LDL verificamos que o grupo LDL intervalado apresentou redução significativamente ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou significativa superioridade ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado e LDL não infartado. Não encontramos diferença significativa entre o grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL infartado e grupo LDL não infartado.

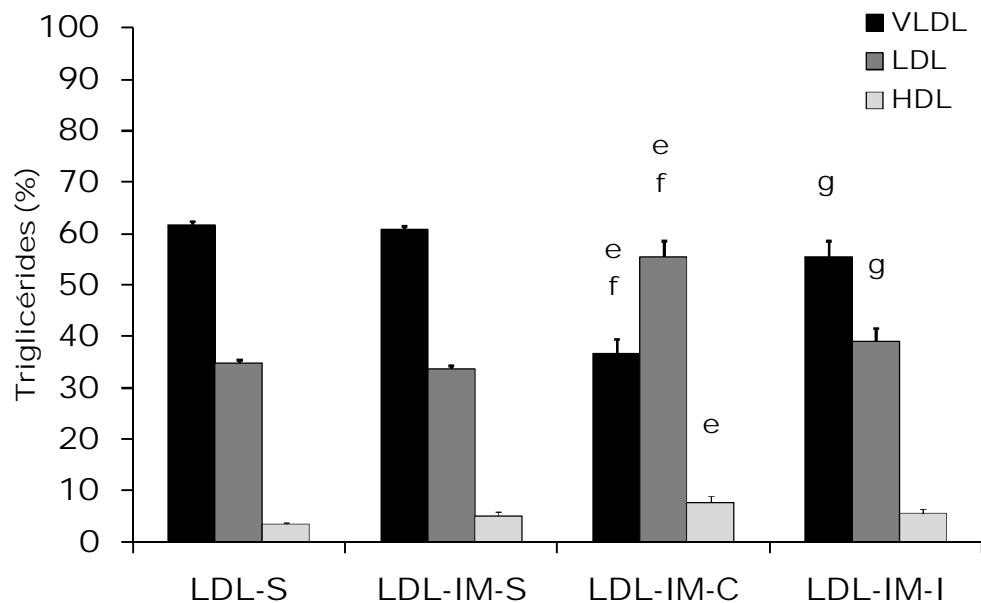
Diferentemente do observado na concentração absoluta de triglicérides total e nas lipoproteínas VLDL e LDL, a concentração absoluta de triglicérides na lipoproteína HDL não apresentou diferença significativa em nenhum dos grupos investigados.

Na Figura 42 encontram-se os valores relativos das concentrações sanguíneas de triglicérides em cada lipoproteína. O grupo LDL intervalado apresentou  $55\pm 3\%$  de triglicérides na lipoproteína VLDL,  $39\pm 2\%$  na lipoproteína LDL e  $6\pm 1\%$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL contínuo apresentou  $37\pm 2\%$  de triglicérides na lipoproteína VLDL,  $55\pm 3\%$  na lipoproteína LDL e  $8\pm 1\%$  na lipoproteína HDL. O grupo LDL infartado apresentou  $61\pm 0,6\%$  de triglicérides na lipoproteína VLDL,  $34\pm 0,7\%$  na lipoproteína LDL e  $5\pm 0,7\%$  na lipoproteína HDL e o grupo não infartado não treinado apresentou  $62\pm 0,7$  de triglicérides na lipoproteína VLDL,  $35\pm 0,6\%$  na lipoproteína LDL e  $3\pm 0,3$  na lipoproteína HDL.

Ao analisarmos a concentração relativa de triglicérides não encontramos diferença significativa entre o grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado para nenhuma das lipoproteínas investigadas. Mais uma vez esse achado mostra que o infarto também não foi capaz de influenciar este parâmetro.

Em relação ao treinamento físico verificamos que o grupo LDL intervalado apresentou valor percentual de triglicérides na lipoproteína VLDL superior ( $p\leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo que por sua vez apresentou valor inferior ( $p\leq 0,05$ ) quando comparado aos grupos LDL infartado e LDL não infartado. Não houve diferença significativa entre o grupo LDL intervalado e os grupos LDL infartado e LDL não infartado. Contudo, vale ressaltar que a significância da comparação entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL infartado foi de  $p = 0,08$ .





**Figura 42:** Concentração relativa de triglicérides nas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL nos grupos LDL (LDL-S; n = 8), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 9), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 9) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 8); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C.

Em relação ao percentual de triglicérides na lipoproteína LDL encontramos valor inferior no grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL contínuo ( $p \leq 0,05$ ) que por sua vez apresentou valor superior ( $p \leq 0,05$ ) quando comparado aos grupos LDL infartado e LDL não infartado. Também como já descrito anteriormente, não houve diferença significativa entre o grupo LDL intervalado e os grupos LDL infartado e LDL não infartado.

Por fim, ao analisarmos a concentração percentual de triglicérides na lipoproteína HDL, encontramos diferença significativa somente entre o grupo LDL contínuo quando comparado ao grupo LDL não infartado ( $p \leq 0,05$ ). Contudo, a significância da comparação entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL contínuo foi de  $p = 0,09$  e entre o grupo LDL contínuo e o grupo LDL infartado foi de  $p = 0,10$ .

### 6.4.1.3 Teste de Esforço

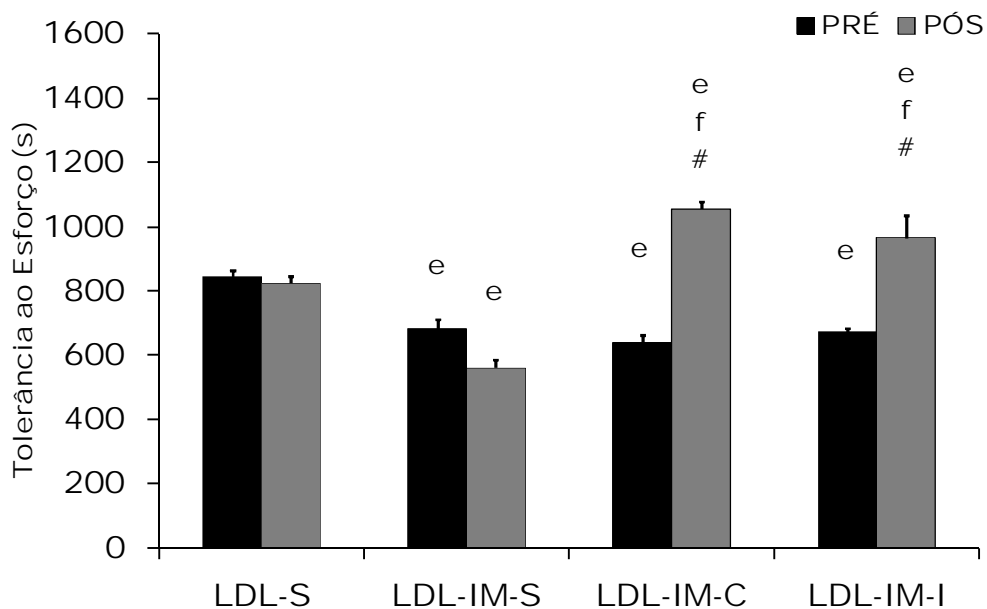
O tempo de tolerância ao esforço está apresentado na Figura 43. Encontramos valores iniciais no momento pré-protocolo no grupo LDL não infartado de  $845 \pm 18s$ , do grupo LDL infartado de  $682 \pm 28s$ , do grupo LDL contínuo de  $641 \pm 21s$  e do grupo LDL intervalado de  $673 \pm 10s$ .

No momento pós-protocolo a tolerância ao esforço no grupo LDL não infartado foi de  $824 \pm 23s$ , do grupo LDL infartado de  $561 \pm 23s$ , do grupo LDL contínuo de  $1056 \pm 23s$  e do grupo LDL intervalado de  $966 \pm 70s$ .

No momento pré-protocolo todos os grupos LDL infartados apresentaram valores significativamente reduzidos ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL não infartado.

No momento pós-protocolo o grupo LDL intervalado apresentou aumento da tolerância ao esforço próximo de 45% e o grupo LDL contínuo apresentou aumento aproximado de 65%. Ambos os grupos treinados apresentaram maior tolerância ao esforço ( $p \leq 0,05$ ) em relação aos grupos LDL não infartado e LDL infartado e também em relação às suas respectivas condições no momento pré-protocolo ( $p \leq 0,05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos treinados quando comparados entre si, mas a significância da comparação entre eles foi de  $p = 0,08$ .

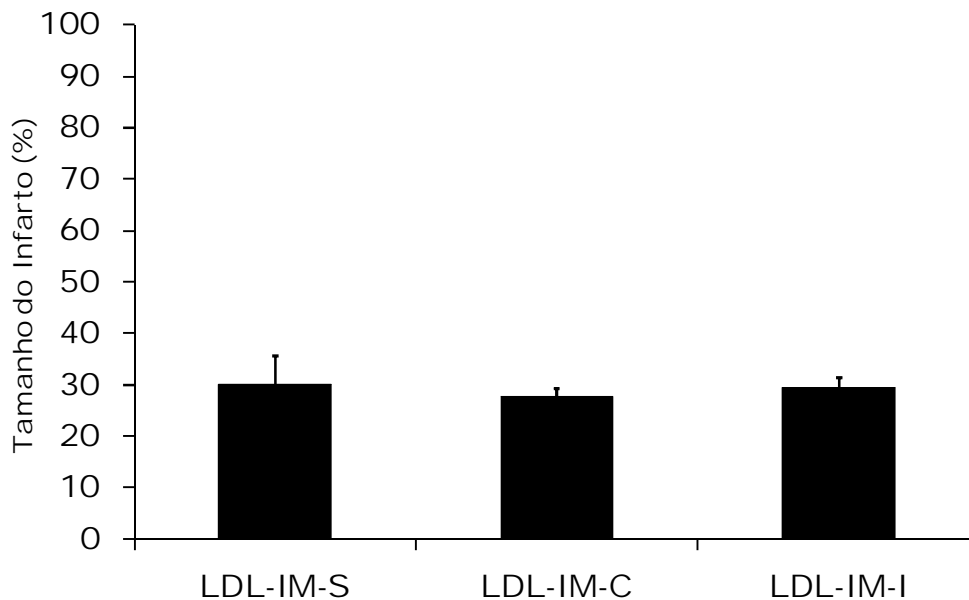
As diferenças encontradas pela ANOVA de duas vias nos momentos pré e pós do grupo LDL infartado em relação ao grupo LDL não infartado e apresentadas anteriormente na Parte II dos resultados confirmaram-se pela ANOVA de uma via, contudo a diferença entre os momentos pré e pós do grupo LDL infartado não foram significantes.



**Figura 43:** Tolerância ao esforço dos grupos LDL (LDL-S; n = 8), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 12), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 14) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 14); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C; # =  $p \leq 0,08$  vs. condição pré.

#### 6.4.2 Avaliações Ecocardiográficas

O tamanho do infarto nos grupos LDL investigados antes do início do protocolo foi entre 30 e 50%. No final do protocolo não encontramos diferenças significantes entre nenhum dos grupos (Figura 44) indicando que nenhum tipo de treinamento físico pareceu afetar esta variável. O grupo LDL intervalado apresentou tamanho de infarto de  $29 \pm 2\%$  enquanto que o grupo LDL contínuo apresentou tamanho de infarto de  $28 \pm 1\%$  e o grupo LDL infartado apresentou  $30 \pm 5\%$  de tamanho de infarto.



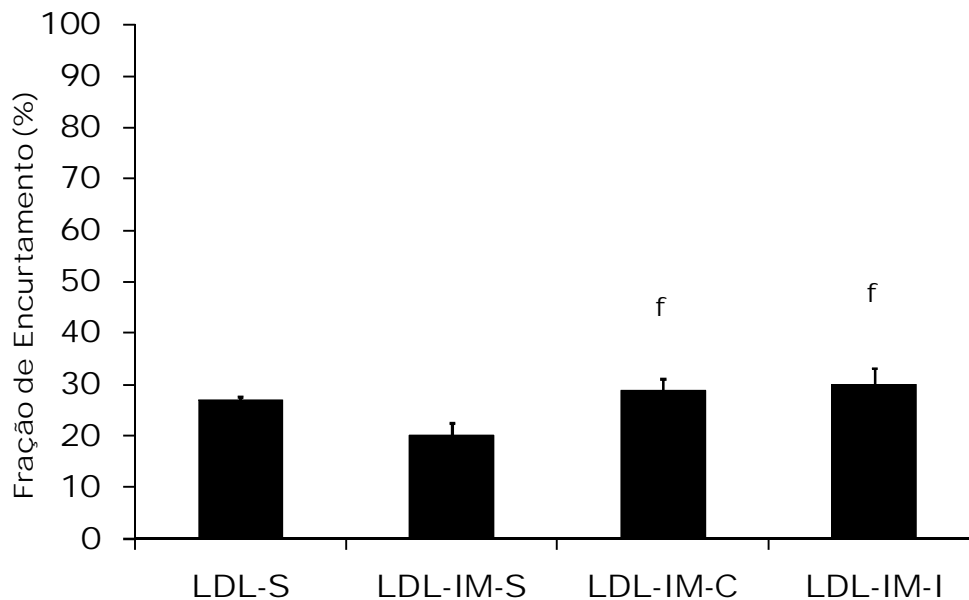
**Figura 44:** Tamanho do infarto nos grupos LDL (LDL-IM-S; n = 8), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 13) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 9).

Quanto aos grupos treinados não houve diferença significativa entre eles. O grupo LDL intervalado apresentou fração de encurtamento de  $30 \pm 3\%$  e o grupo LDL contínuo apresentou  $29 \pm 2\%$

Em relação aos grupos não treinados, o grupo LDL infartado apresentou fração de encurtamento de  $20 \pm 2$  enquanto que a fração de encurtamento do grupo LDL não infartado foi de  $27 \pm 1\%$ . Embora não tenha havido diferença significativa entre eles, vale destacar que a significância da comparação entre esses dois grupos foi de  $p = 0,06$ . Além disso, a ANOVA de duas vias descrita na parte II dos resultados indicara diferença significativa entre o grupo LDL infartado e o grupo LDL não infartado mostrando redução na fração de encurtamento provocada pelo infarto.

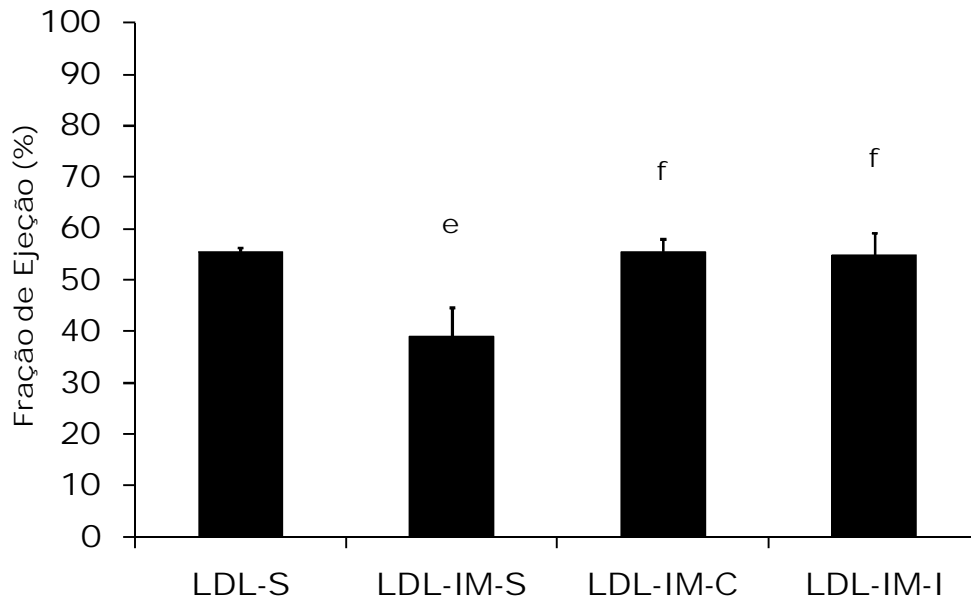
A fração de encurtamento encontra-se na Figura 45. Ambos os grupos infartados treinados apresentaram fração de encurtamento significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado, mostrando que independentemente do tipo de treinamento físico realizado a função cardíaca melhorou. Esse achado fica

ainda mais evidente pela falta de diferença significativa entre ambos os grupos LDL treinados quando comparados com o grupo LDL não infartado.



**Figura 45:** Fração de encurtamento dos grupos LDL (LDL-S; n = 7), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 7), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 13) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 9); f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

A fração de ejeção está apresentada na Figura 46. Verificamos que, semelhantemente ao observado para a fração de encurtamento, ambos os grupos treinados apresentaram valores significativamente superiores (LDL-IM-I =  $55 \pm 4\%$ ; LDL-IM-C =  $56 \pm 2\%$ ;  $p \leq 0,05$ ) quando comparados ao grupo LDL infartado (LDL-IM-S =  $39 \pm 5\%$ ), mas sem diferença significativa em relação ao grupo LDL não infartado ( $55 \pm 1\%$ ). Esse achado sugere que o treinamento físico tanto realizado de forma intervalada quanto de forma contínua mostrou-se efetivo para melhora da função cardíaca.



**Figura 46:** Fração de ejeção dos grupos, LDL (LDL-S; n = 7), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 7), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 13) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 9); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

Diferentemente do que observamos na fração de encurtamento, a diferença identificada pela ANOVA de duas vias descrita anteriormente na Parte II dos resultados para a fração de ejeção foi confirmada pela ANOVA de uma via ao compararmos o grupo LDL infartado com o grupo LDL não infartado ( $p \leq 0,05$ ). Nesse caso o infarto pareceu prejudicar mais a fração de ejeção do que a fração de encurtamento.

### 6.4.3 Avaliações Hemodinâmicas

A Tabela 16 apresenta os valores das variáveis hemodinâmicas. O grupo LDL infartado apresentou frequência cardíaca de  $551 \pm 14$  bat.min<sup>-1</sup> enquanto que o grupo LDL não infartado apresentou  $545 \pm 18$  bat.min<sup>-1</sup>. Os resultados das comparações entre esses dois grupos descritos na Parte II de nossos resultados se mantiveram na ANOVA de duas vias. Adicionalmente, o grupo LDL intervalado apresentou frequência cardíaca de  $480 \pm 22$  bat.min<sup>-1</sup> à qual não apresentou diferença significativa em relação ao grupo LDL contínuo que apresentou frequência cardíaca de  $520 \pm 13$  bat.min<sup>-1</sup>. Embora esse achado indique semelhança na efetividade dos treinos

intervalado e contínuo, verificamos valor significativamente reduzido da frequência cardíaca apenas no grupo LDL intervalado em relação a ambos os grupos não treinados.

**Tabela 16:** Parâmetros hemodinâmicos dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>	<b>LDL-IM-C</b>	<b>LDL-IM-I</b>
	<b>(n = 8)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>	<b>(n = 7)</b>
<b>FC (bat.min<sup>-1</sup>)</b>	545 ± 18	551 ± 14	520 ± 13	480 ± 22 <sup>e,f</sup>
<b>PAS (mmHg)</b>	127 ± 2	122 ± 3	125 ± 1	126 ± 1
<b>PAD (mmHg)</b>	93 ± 1	81 ± 3 <sup>e</sup>	84 ± 2 <sup>e</sup>	97 ± 3 <sup>f,g</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	105 ± 1	95 ± 2 <sup>e</sup>	97 ± 1 <sup>e</sup>	107 ± 2 <sup>f,g</sup>

Média ± Erro Padrão; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL treinado contínuo; LDL-IM-I = LDL treinado intervalado; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S; g =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-C.

A pressão arterial sistólica foi de  $126 \pm 1$  mmHg no grupo LDL intervalado, de  $125 \pm 1$  mmHg no grupo LDL contínuo, de  $122 \pm 2$  mmHg no grupo LDL infartado e de  $127 \pm 2$  mmHg no grupo LDL não infartado sem nenhuma diferença estatisticamente significante entre eles.

A pressão arterial diastólica foi de  $97 \pm 3$  mmHg no grupo LDL intervalado, de  $84 \pm 1$  mmHg no grupo LDL contínuo, de  $81 \pm 3$  mmHg no grupo LDL infartado e de  $93 \pm 1$  mmHg no grupo LDL não infartado. O valor da pressão arterial diastólica do grupo LDL infartado foi significativamente menor ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado de modo que a diferença identificada previamente pela ANOVA de duas vias e descrita na Parte II dos resultados se manteve com a ANOVA de uma via.

O grupo LDL infartado intervalado apresentou pressão arterial diastólica significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo e também em relação ao grupo LDL infartado. No entanto, não houve diferença significativa da pressão arterial diastólica entre o grupo LDL intervalado e o grupo não infartado. Já o grupo LDL contínuo não apresentou diferença na pressão arterial diastólica em relação ao grupo LDL infartado, porém ambos apresentaram pressão arterial diastólica significativamente menor ( $p \leq 0,05$ ) do que o grupo LDL não infartado.

A pressão arterial média foi de  $107 \pm 2\%$  mmHg no grupo LDL intervalado, de  $97 \pm 1$  mmHg no grupo LDL contínuo, de  $95 \pm 2$  mmHg no grupo LDL infartado e de  $105 \pm 1$  mmHg no grupo LDL não infartado e apresentou exatamente o mesmo comportamento do que a pressão arterial diastólica. Desse modo, o grupo LDL infartado intervalado apresentou valor significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL contínuo e também em relação ao grupo LDL infartado. Não houve diferença significativa entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL não infartado. O grupo LDL contínuo e o grupo LDL infartado não apresentaram diferença significativa quando comparados entre si, porém ambos apresentaram redução significativa em relação ao grupo LDL não infartado ( $p \leq 0,05$ ).

Vale ressaltar que a semelhança de comportamento entre as pressões diastólica e média não é surpreendente já que a pressão arterial média não representa obrigatoriamente uma medida fisiológica e dois terços de sua medida dependem dos valores da pressão arterial diastólica.

#### **6.4.4 Avaliação Autonômica**

##### **6.4.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca**

As variáveis autonômicas cardíacas encontram-se na Tabela 17. Verificamos que as diferenças nas variáveis autonômicas cardíacas provocadas pelo infarto e descritas anteriormente na Parte II de nossos resultados se confirmaram pela ANOVA de uma via.



Encontramos intervalo de pulso de  $55\pm 9$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL intervalado, de  $43\pm 6$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL contínuo, de  $20\pm 5$  ms<sup>2</sup> no grupo infartado não treinado e de  $45\pm 4$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL não infartado.

O componente de baixa frequência expresso em valores absolutos foi de  $14\pm 6$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL intervalado, de  $16\pm 4$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL contínuo, de  $11\pm 2$  ms<sup>2</sup> no grupo infartado não treinado e de  $12\pm 3$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL não infartado. Quando expressos em valores relativos encontramos componente de baixa frequência de  $38\pm 7$  % no grupo LDL intervalado, de  $50\pm 4$ % no grupo LDL contínuo, de  $61\pm 5$  % no grupo infartado não treinado e de  $41\pm 2$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL não infartado.

**Tabela 17:** Parâmetros autonômicos cardíacos dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>	<b>LDL-IM-C</b>	<b>LDL-IM-I</b>
	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>
<b>Var IP (ms<sup>2</sup>)</b>	45±4	20±5 <sup>e</sup>	43±6 <sup>f</sup>	55±9 <sup>f</sup>
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	12±3	11±2	16±4	14±6
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	19±5	9±3	15±3	13±4
<b>%LF (n.u.)</b>	41±2	61±5 <sup>e</sup>	50±4	38±7 <sup>f</sup>
<b>%HF (n.u.)</b>	59±2	39±5 <sup>e</sup>	50±4	62±7 <sup>f</sup>
<b>LF/HF</b>	0,7±0,06	1,7±0,3	1,1±0,2 <sup>f</sup>	0,9±0,2 <sup>f</sup>

Média ± Erro Padrão; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL treinado contínuo; LDL-IM-I = LDL treinado intervalado; Var IP = variância do intervalo de pulso; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; LF/HF = balanço simpatovagal; e = p≤0,05 vs. LDL-S; f = p≤0,05 vs. LDL-IM-S.

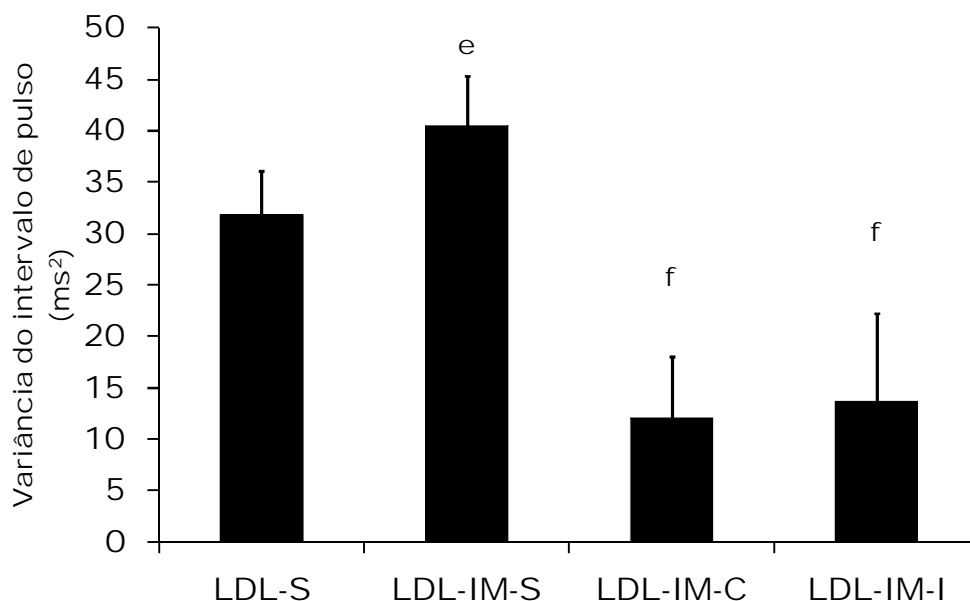
O componente de alta frequência expresso em valores absolutos foi de  $13\pm 4$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL intervalado, de  $15\pm 3$  ms<sup>2</sup> no grupo LDL contínuo, de  $9\pm 3$  ms<sup>2</sup> no

grupo infartado não treinado e de  $19 \pm 5 \text{ ms}^2$  no grupo LDL não infartado. Quando expressos em valores relativos encontramos componente de alta frequência de  $62 \pm 7 \%$  no grupo LDL intervalado, de  $50 \pm 4 \%$  no grupo LDL contínuo, de  $39 \pm 5 \%$  no grupo infartado não treinado e de  $59 \pm 2 \text{ ms}^2$  no grupo LDL não infartado.

O balanço simpatovagal encontrado no grupo LDL intervalado foi de  $0,9 \pm 0,2$ ; no grupo LDL contínuo foi de  $1,1 \pm 0,2$ ; no grupo LDL infartado foi de  $1,7 \pm 0,3$  e no grupo LDL não infartado foi de  $0,7 \pm 0,06$ .

O grupo LDL infartado apresentou variância total do intervalo de pulso significativamente inferior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL não infartado e ambos os grupos treinados apresentaram valor de intervalo de pulso significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado. Além disso, embora o grupo LDL intervalado tenha apresentado variância total do intervalo de pulso superior em relação ao grupo LDL contínuo, ambos os grupos treinados não apresentaram diferença significativa quando comparados entre si e também não houve diferença significativa desses dois grupos em relação ao grupo LDL não infartado. Em conjunto, esses resultados demonstram que o infarto foi capaz de proporcionar prejuízos significativos na variância do intervalo de pulso e que ambos os tipos de treinamentos físicos foram efetivos para normalizar a variância total do intervalo de pulso (Figura 47).

Quando expressos em valores absolutos, tanto o componente de baixa frequência quanto o componente de alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso não apresentaram diferenças significantes quando comparamos os grupos entre si. Contudo, quando relativizados em valores percentuais, o grupo LDL infartado apresentou componente de baixa frequência significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL não infartado, porém sem diferença significativa em relação ao grupo LDL contínuo que por sua vez não apresentou significância quando comparado com o grupo LDL intervalado.



**Figura 47:** Variância do intervalo de pulso dos grupos dos grupos LDL (LDL-S; n = 6), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 6) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 7); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

Embora pareça que o componente de baixa frequência percentual não tenha sido influenciado pelo tipo de treinamento físico realizado, a diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) encontrada entre o grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL infartado dá indícios de que o treinamento físico intervalado tenha trazido mais vantagens do que o treinamento contínuo. Porém, essa é uma observação que necessita de cautela, pois, como já visto anteriormente, não houve diferença significativa entre os grupos treinados e portanto não nos é permitido assumir que um tipo de treino tenha sido mais benéfico do que outro.

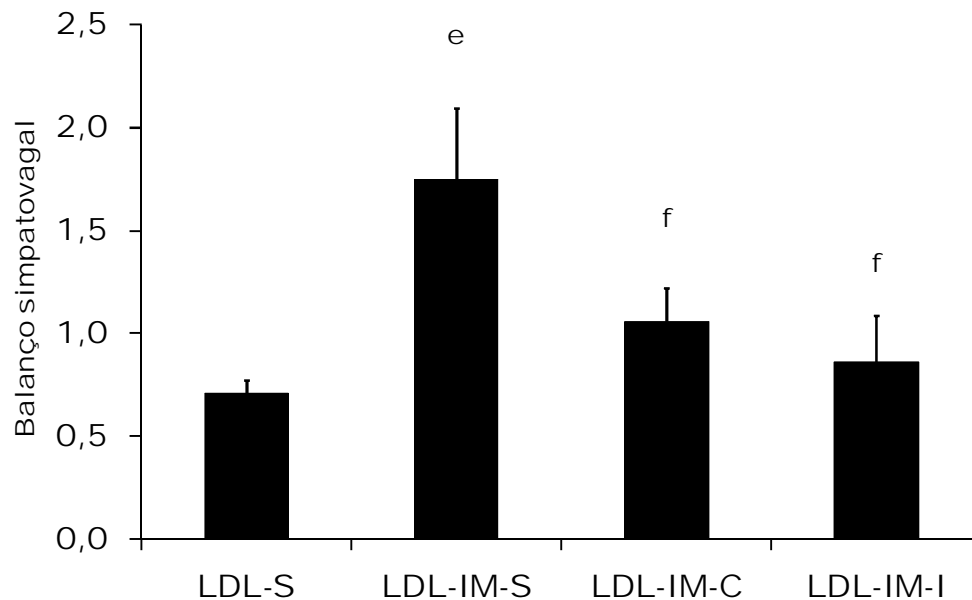
Considerando que o componente de alta frequência, quando expresso em valores percentuais, é inversamente proporcional ao componente de baixa frequência, tanto as diferenças quanto a falta de diferenças encontradas nas comparações do componente de baixa frequência percentual entre os grupos e apresentadas anteriormente tiveram exatamente o mesmo comportamento quando analisamos o componente de alta frequência percentual entre os diferentes grupos investigados. Desse modo, quando comparamos os grupos treinados entre si, embora os valores percentuais do componente de alta frequência tenha sido menor no grupo LDL

intervalado em relação ao grupo LDL contínuo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Encontramos diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre o grupo LDL intervalado em relação ao grupo LDL infartado. O grupo LDL infartado apresentou componente de baixa frequência significativamente menor ( $p \leq 0,05$ ) quando comparado com o grupo LDL não infartado. Também como já descrito anteriormente para o componente de baixa frequência percentual, não encontramos diferença significativa do grupo LDL infartado em relação ao grupo LDL contínuo.

Os valores do balanço simpatovagal estão representados na Figura 48. Semelhantemente com o que ocorreu com os componentes de alta e baixa frequência percentuais, o balanço simpatovagal entre os ambos os grupos treinados não apresentou diferença significativa quando esses foram comparados entre si e também quando comparados com o grupo LDL não infartado. Além disso, o grupo LDL infartado apresentou balanço simpatovagal significativamente aumentado em relação ao grupo LDL não infartado.

Ao contrário do observado para os componentes de baixa e alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso descritos anteriormente, ambos os grupos treinados apresentaram balanço simpatovagal significativamente menores quando comparados com o grupo LDL infartado. Vale lembrar que somente o grupo LDL intervalado havia apresentado diferença significativa nos componentes de baixa e alta frequência da variabilidade do intervalo de pulso em relação ao grupo LDL não infartado, enquanto que o grupo LDL contínuo não apresentou essa diferença em relação aos demais grupos não treinados.



**Figura 48:** Balço simpatovagal dos grupos LDL (LDL-S; n = 6), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 6) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 7); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

#### 6.4.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial

Os valores dos parâmetros autonômicos vasculares encontram-se na Tabela 18. Quanto ao componente de baixa frequência que se refere à modulação simpática vascular encontramos valor de  $2,4 \pm 0,5$  no grupo LDL intervalado, de  $1,9 \pm 0,3 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL contínuo, de  $9 \pm 1 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL infartado e  $5 \pm 0,3 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL não infartado. Ambos os grupos treinados não apresentaram diferença significativa quando comparados entre si e tampouco quando comparados com o grupo LDL não infartado. Houve diferença significativa entre ambos os grupos treinados em relação ao grupo LDL infartado e também entre o grupo LDL infartado em relação ao grupo LDL não infartado.

A variância total da pressão arterial sistólica foi de  $14 \pm 7 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL intervalado, de  $12 \pm 4 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL contínuo, de  $41 \pm 11 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL infartado e  $32 \pm 10 \text{ mmHg}^2$  no grupo LDL não infartado. Não houve diferença significativa quando os grupos foram comparados entre si, contudo vale ressaltar que a significância da comparação entre o grupo LDL intervalado e o grupo

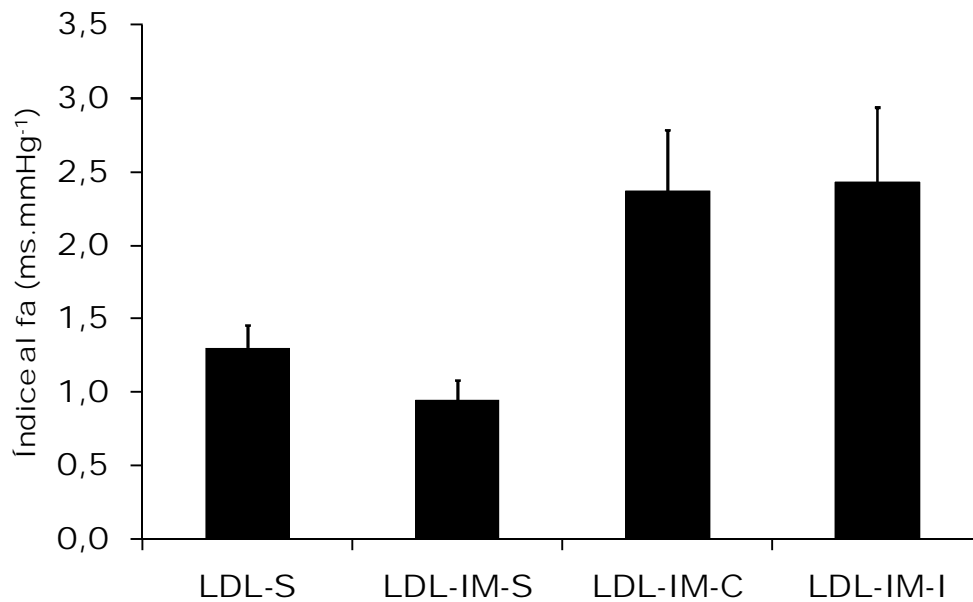
LDL infartado foi de  $p = 0,07$  e a significância da comparação entre o grupo LDL contínuo e o grupo LDL infartado foi de  $p = 0,09$ .

**Tabela 18:** Parâmetros autonômicos vasculares dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	<b>LDL-S</b>	<b>LDL-IM-S</b>	<b>LDL-IM-C</b>	<b>LDL-IM-I</b>
	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 5)</b>	<b>(n = 6)</b>	<b>(n = 7)</b>
<b>Var (mmHg<sup>2</sup>)</b>	32±10	41±11	12±4	14±7
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	5±0,3	9±1,0 <sup>e</sup>	1,9±0,3 <sup>e,f</sup>	2,4±0,5 <sup>e,f</sup>
<b>Alfa (ms.mmHg)</b>	1,3±0,2	0,9±0,1	2,4±0,4 <sup>f</sup>	2,4±0,5

Média ± Erro Padrão; LDL-S = LDL não infartado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL treinado contínuo; LDL-IM-I = LDL treinado intervalado; Var = variância da pressão arterial sistólica; LF = componente de baixa frequência; Alfa = sensibilidade barorreflexa espontânea; e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

Quanto ao índice alfa apresentado é possível observar que o grupo LDL intervalado apresentou valor de  $2,4 \pm 0,5$  ms.mmHg<sup>-1</sup>, o grupo LDL contínuo apresentou  $2,4 \pm 0,4$  ms.mmHg<sup>-1</sup>, o grupo LDL infartado apresentou  $0,9 \pm 0,1$  ms.mmHg<sup>-1</sup> e o grupo LDL não infartado apresentou  $1,3 \pm 0,2$  ms.mmHg<sup>-1</sup> (Tabela 18 e Figura 49). Embora os valores de ambos os grupos treinados tenham sido superiores em relação aos demais grupos, somente o grupo LDL contínuo mostrou-se significativamente aumentado ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado. Os demais grupos não apresentaram diferença quando comparados um com o outro. Apesar disso, é importante ressaltar que a significância da comparação entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL infartado foi de  $p = 0,07$ .

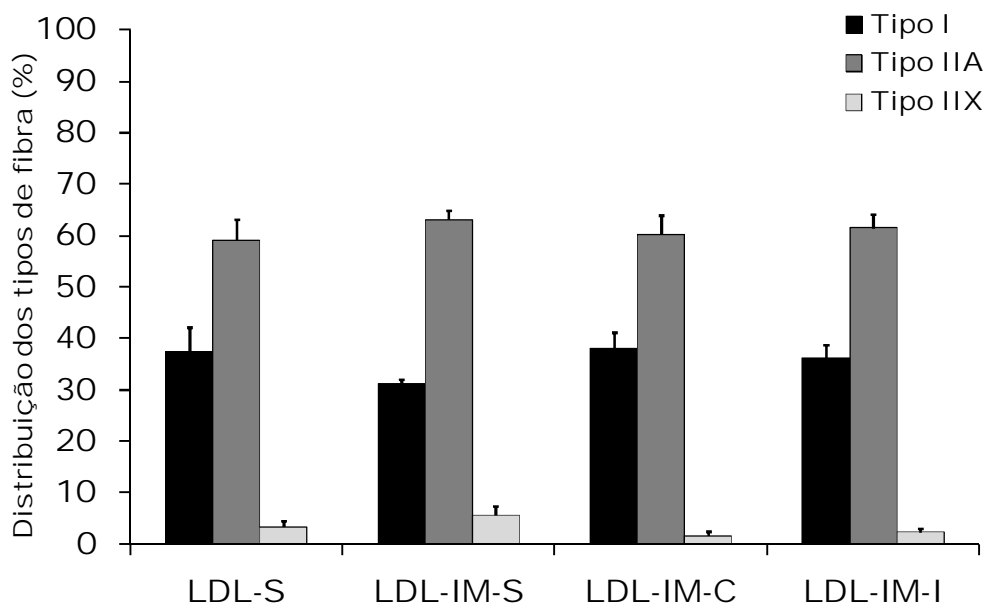


**Figura 49:** Índice alfa dos grupos dos grupos LDL (LDL-S; n = 6), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 5), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 6) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 7); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

#### 6.4.5 Avaliação das fibras musculares

A análise do percentual de distribuição de fibras encontradas no músculo sóleo de todos os grupos LDL investigados encontram-se na Figura 50. Quanto às fibras tipo I verificamos  $36 \pm 3\%$  no grupo LDL infartado treinado intervalado,  $38 \pm 3\%$  no grupo LDL infartado contínuo,  $31 \pm 1\%$  no grupo LDL infartado e  $38 \pm 5\%$  no grupo LDL não infartado.

Para as fibras tipos IIA encontramos distribuição no grupo LDL intervalado de  $62 \pm 3\%$ , de  $60 \pm 4\%$  no grupo LDL contínuo,  $63 \pm 2\%$  no grupo LDL infartado e  $59 \pm 4\%$  no grupo LDL não infartado.



**Figura 50:** Distribuição relativa das fibras musculares LDL (LDL-S; n = 4), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 4) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 4).

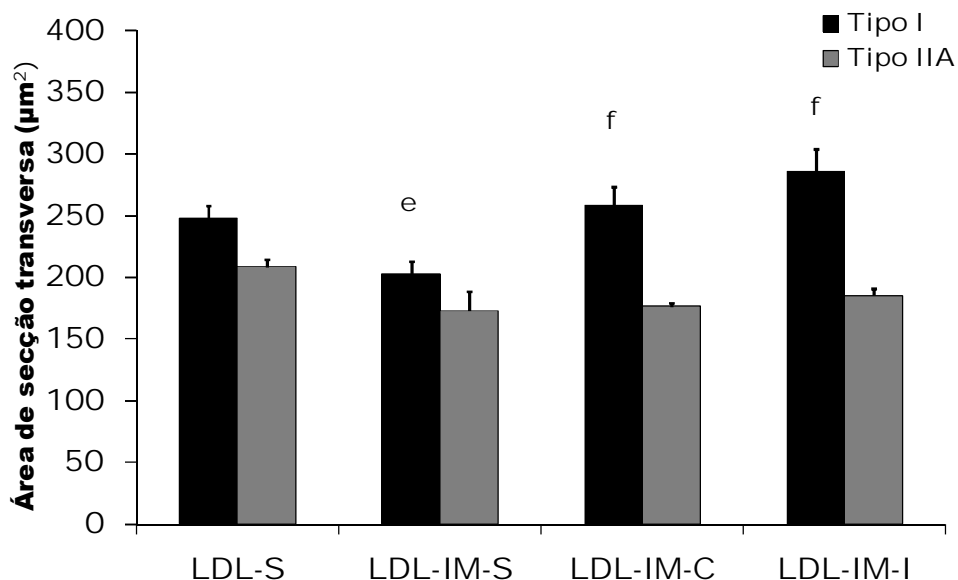
Em relação às fibras tipo IIX, o grupo LDL intervalado apresentou distribuição de  $2\pm 1\%$ , o grupo LDL contínuo de  $2\pm 1\%$ , o grupo LDL infartado de  $6\pm 2\%$  e o grupo LDL não infartado de  $3\pm 1\%$ .

Confirmando os achados da ANOVA de duas vias descritos anteriormente na Parte II de nossos resultados, não houve diferença estatisticamente significante na comparação entre os grupos LDL infartado e o grupo não infartado em nenhum dos tipos de fibras musculares investigadas. Desse modo, parece que a expressão fenotípica das fibras musculares do sóleo dos camundongos LDL independe da condição de infarto e do tipo de treinamento realizado.

Quanto à área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA, o grupo LDL intervalado apresentou, respectivamente  $286\pm 18 \mu\text{m}^2$  e  $185\pm 5 \mu\text{m}^2$ . O grupo LDL contínuo apresentou, respectivamente,  $259\pm 15 \mu\text{m}^2$  e  $177\pm 2 \mu\text{m}^2$ ; o grupo LDL infartado apresentou área de secção transversa das fibras tipo I de  $203\pm 10 \mu\text{m}^2$  e  $173\pm 15 \mu\text{m}^2$  de área de secção transversa das fibras tipo IIA. Por fim, o grupo LDL



não infartado apresentou área de secção transversa das fibras tipo I e tipo IIA de  $208 \pm 6 \mu\text{m}^2$  e  $247 \pm 10 \mu\text{m}^2$ , respectivamente (Figura 51).



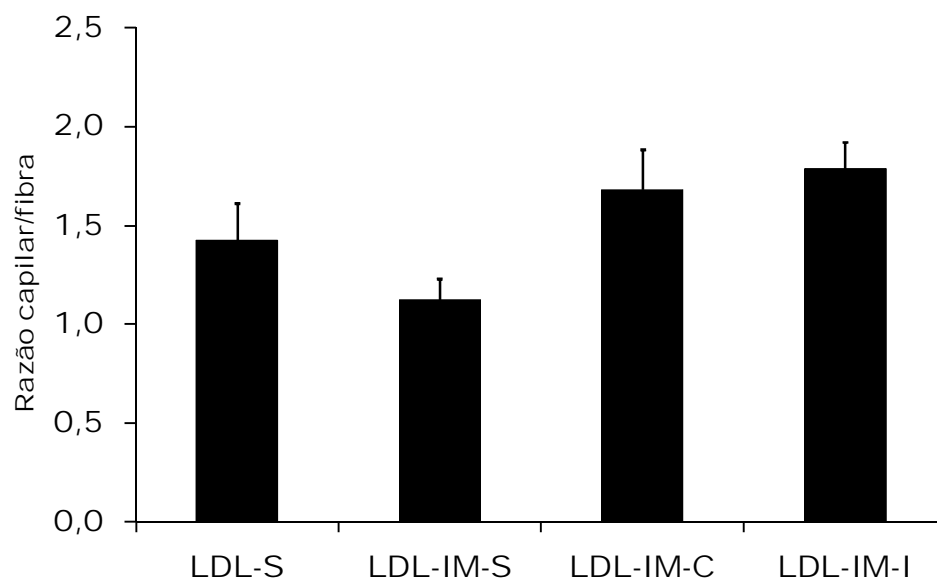
**Figura 51:** Área de secção transversa dos grupos LDL (LDL-S; n = 4), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 4) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 4); e =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-S; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

Embora não tenha havido diferença na distribuição fenotípica das fibras, a área de secção transversa das fibras tipo I dos grupos treinados fora significativamente superior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL infartado que por sua vez apresentou área de secção transversa das fibras tipo I significativamente inferior ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao grupo LDL não infartado. Nesse caso, o infarto pareceu interferir negativamente na área de secção transversa das fibras tipo I, porém o treinamento físico, independentemente do modo como foi realizado, pareceu reestabelecer os valores próximos da condição controle.

Diferentemente do que encontramos na área de secção transversa das fibras tipo I, nem o infarto e tampouco o treinamento físico pareceram interferir na área de secção transversa das fibras tipo IIA, pois não encontramos diferenças significantes entre nenhum dos grupo apesar de os valores estarem aparentemente reduzidos nos grupos LDL infartados (treinado ou não) em relação ao grupo LDL não infartado. É importante ressaltar que apesar de não encontrarmos diferenças estatisticamente

significantes nas comparações entre os grupos, a significância entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL não infartado foi de  $p = 0,09$ ; e entre o grupo LDL infartado treinado contínuo em relação ao grupo LDL não infartado foi  $p = 0,06$  e entre o grupo LDL não infartado e o grupo LDL não infartado foi de  $p = 0,06$ .

A razão capilar fibra encontrada no grupo LDL intervalado foi de  $1,8 \pm 0,1$ . No grupo LDL contínuo foi de  $1,7 \pm 0,2$ ; no grupo LDL infartado foi de  $1,1 \pm 0,1$  e no grupo LDL não infartado foi de  $1,4 \pm 0,2$  (Figura 52).



**Figura 52:** Razão capilar fibra nos grupos LDL (LDL-S;  $n = 4$ ), LDL infartado (LDL-IM-S;  $n = 4$ ), LDL contínuo (LDL-IM-C;  $n = 4$ ) e LDL intervalado (LDL-IM-I;  $n = 4$ ).

Embora os grupos treinados tenham apresentado valores superiores e o grupo LDL infartado tenha apresentado valores inferiores em relação aos demais grupos, não encontramos diferenças significantes nas comparações da razão capilar fibra feita entre os diferentes grupos. No entanto, merece destaque o fato de a significância encontrada na comparação entre o grupo LDL intervalado e o grupo LDL não infartado ter sido de  $p = 0,06$  e entre os grupos LDL contínuo e LDL infartado ter sido de  $p = 0,08$ .

## **6.5 PARTE III C – Efeito do treinamento físico nas linhagens WT e LDL-/- infartadas**

Nesta última sessão dos nossos resultados tivemos por objetivo descrever o efeito isolado do exercício sobre o infarto, porém, diferentemente da análise realizada nas Partes III A e III B descritos anteriormente, os grupos controles não fizeram parte da amostra.

Vale lembrar que conforme descrito na seção de materiais e métodos, a análise estatística aplicada neste momento foi a ANOVA de duas vias, exceto para a massa corporal e o teste de tolerância ao esforço que foram analisados pela ANOVA de medidas repetidas.

### **6.5.1 Avaliações Metabólicas**

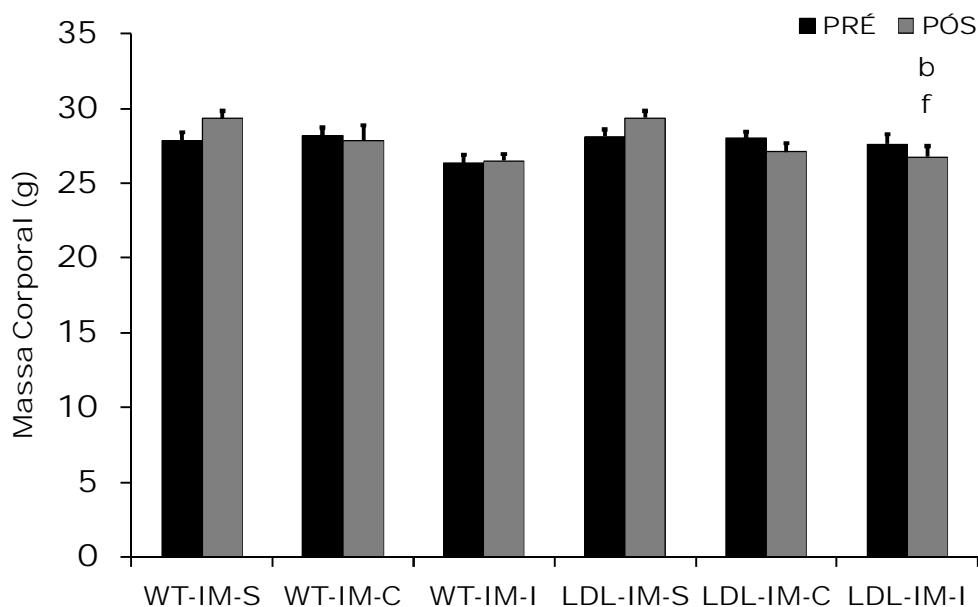
#### **6.5.1.1 Massa Corporal**

No momento pré-protocolo os grupos WT apresentaram massa corporal conforme segue: WT-IM-S =  $28 \pm 0,6$ g; WT-IM-C =  $28 \pm 0,6$ g; WT-IM-I =  $26 \pm 0,6$ g. Os valores de massa corpórea dos grupos LDL foram: LDL-IM-S =  $28 \pm 0,5$ g; LDL-IM-C =  $28 \pm 0,4$ g; LDL-IM-I =  $28 \pm 0,7$ g.

No momento pós-protocolo os grupos WT apresentaram massa corporal de WT-IM-S =  $29 \pm 0,5$ g; WT-IM-C =  $28 \pm 1,0$ g; WT-IM-I =  $26 \pm 0,5$ g e os grupos LDL apresentaram LDL-IM-S =  $29 \pm 0,5$ g; LDL-IM-C =  $27 \pm 0,6$ g; LDL-IM-I =  $27 \pm 0,8$ g.

Na Figura 53 que traz o comportamento da massa corpórea de todos os grupos nos momentos pré e pós-protocolo é possível observar que nenhum dos grupos apresentou alteração no curso temporal do protocolo, pois não encontramos diferenças significantes nas comparações intragrupos no momento pós em relação ao pré.

Ao comparar os grupos entre si verificamos que apenas o grupo LDL intervalado mostrou massa corporal inferior em relação a ambos os grupos infartados não treinados (WT-IM-S e LDL-IM-S;  $p \leq 0,05$ ).



**Figura 53:** Massa corporal dos grupos selvagem infartado (WT-IM-S; n = 10), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 12), selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 10), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 12), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 10) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 10) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo; b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S, f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

### 6.5.1.2 Teste de Esforço

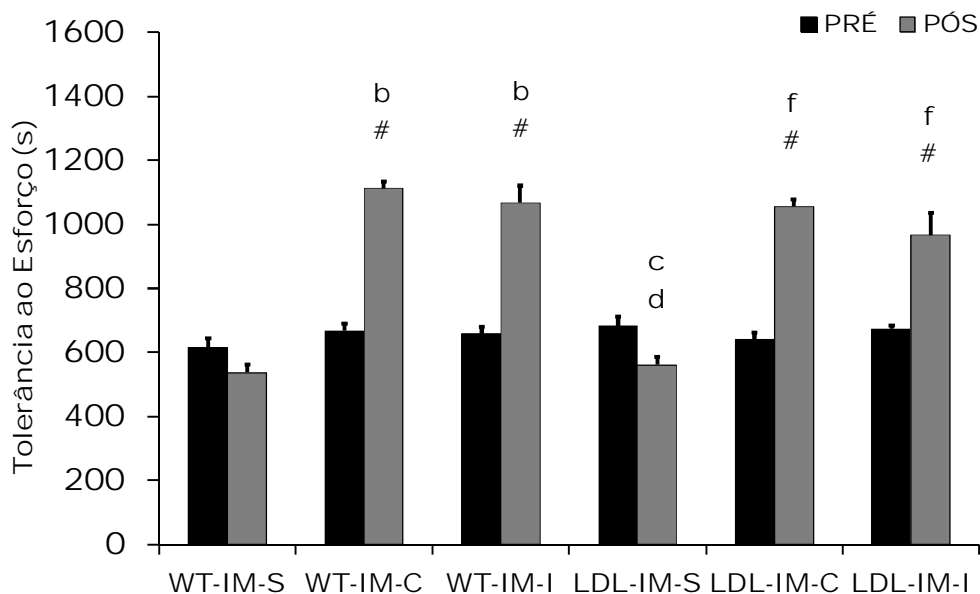
No momento pré-protocolo os grupos WT apresentaram os seguintes tempos de tolerância ao esforço: WT-IM-S =  $616 \pm 27$ s; WT-IM-C =  $668 \pm 21$ s; WT-IM-I =  $657 \pm 24$ s. Para os grupos LDL os valores foram: LDL-IM-S =  $682 \pm 28$ s; LDL-IM-C =  $641 \pm 21$ s; LDL-IM-I =  $673 \pm 11$ s.

No momento pós-protocolo os grupos WT apresentaram tempo de tolerância ao esforço de WT-IM-S =  $536 \pm 26$ s; WT-IM-C =  $1113 \pm 20$ s; WT-IM-I =  $1068 \pm 53$ s e os grupos LDL apresentaram LDL-IM-S =  $561 \pm 24$ s; LDL-IM-C =  $1056 \pm 23$ s; LDL-IM-I =  $966 \pm 70$ s (Figura 54).

Assim como observado nas seções anteriores de nossos resultados, mais uma vez não encontramos diferenças significantes na tolerância ao esforço no momento pré-protocolo.

Ao comparar os momentos pré e pós intragrupos, ambos os grupos não treinados de ambas as linhagens mantiveram o desempenho físico de modo que as oito semanas de protocolo pareceram não ser suficientes para surtir efeitos negativos no infarto ao ponto de interferir na tolerância ao esforço desses animais.

Ao contrário do ocorrido com os grupos não treinados, ambas as linhagens treinadas aumentaram o tempo durante o teste máximo no momento pós em relação ao pré ( $p \leq 0,05$ ) e no momento pós, todos os grupos treinados, tanto WT quanto LDL, não apresentaram diferença significativa no desempenho físico entre si, independentemente do tipo de treinamento físico realizado. Esse resultado sugere que o treinamento físico, mesmo quando realizado de diferentes maneiras, desde que apresente intensidade e duração semelhantes parece surtir o mesmo efeito no desempenho físico.



**Figura 54:** Tolerância ao esforço dos grupos selvagem infartado (WT-IM-S;  $n = 10$ ), selvagem contínuo (WT-IM-C;  $n = 12$ ), selvagem intervalado (WT-IM-I;  $n = 10$ ), LDL infartado (LDL-IM-S;  $n = 12$ ), LDL contínuo (LDL-IM-C;  $n = 10$ ) e LDL intervalado (LDL-IM-I;  $n = 10$ ) no início (pré) e ao final (pós) do protocolo;  $b = p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S;  $c = p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C;  $d = p \leq 0,05$  vs. WT-IM-I;  $f = p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S;  $g = p > 0,05$  vs. WT-IM-C;  $\# = p \leq 0,05$  vs. condição pré.

### 6.5.2 Avaliações Ecocardiográficas

Os resultados do tamanho do infarto, fração de encurtamento e fração de ejeção analisados pelo ecocardiograma encontram-se na Tabela 19.

Não encontramos nenhuma diferença significativa entre os grupos treinados e não treinados tanto na linhagem WT quanto na LDL.

Considerando que o início do nosso protocolo ocorreu 60 dias após a cirurgia de infarto, é provável que a cicatriz decorrente da lesão cardíaca já tenha se estabilizado neste período.

Portanto, nossos achados sugerem que a melhora obtida no teste físico parece ter ocorrido por fatores periféricos ao invés de centrais. A partir de tal achado entendemos que a escolha do tempo de início de um programa de exercício físico para a reabilitação cardíaca pode ser um fator primordial na magnitude dos seus benefícios.

**Tabela 19:** Parâmetros ecocardiográficos dos grupos WT e LDL não infartados, infartados e treinados.

	WT-IM-S (n = 9)	WT-IM-C (n = 7)	WT-IM-I (n = 7)	LDL-IM-S (n = 8)	LDL-IM-C (n = 13)	LDL-IM-I (n = 9)
<b>IAM (%)</b>	33±2	29±2	28±3	30±6	28±2	29±2
<b>SF (%)</b>	22±2	25±2	25±2	20±2	29±2	30±3
<b>FE (%)</b>	45±3	55±4	56±4	39±6 <sup>c,d</sup>	56±3 <sup>f</sup>	55±4 <sup>f</sup>

Média ± Erro Padrão; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado; WT-IM-C = selvagem infartado contínuo; WT-IM-I = selvagem infartado intervalado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL infartado contínuo; LDL-IM-I = LDL infartado intervalado; IAM = tamanho do infarto; SF = fração de encurtamento; FE = fração de ejeção.

### 6.5.3 Avaliações Hemodinâmicas

Os valores das variáveis hemodinâmicas encontradas em cada um dos grupos infartados de ambas as linhagens encontram-se na Tabela 20. É possível observar que com exceção dos grupos treinados de forma intervalada, todos os demais grupos da linhagem LDL apresentaram valor superior de pressão arterial sistólica superior quando comparados com seus respectivos pares da linhagem WT.

As pressões arteriais diastólica e média apresentaram o mesmo comportamento. Ou seja, o grupo WT infartado não treinado apresentou pressão arterial reduzida em relação aos demais o que possivelmente reflete ineficiência da bomba cardíaca. Vale lembrar que como a medida da pressão arterial média é uma variável matemática cujo componente principal é a pressão arterial diastólica (66%), é natural que elas tenham apresentado o mesmo comportamento em suas respostas.

Não encontramos diferenças significantes nos valores pressóricos dos demais grupos, exceto o grupo LDL intervalado que apresentou pressão maior do que todos os demais, tanto LDL quanto WT, independentemente da condição (treinado ou não treinado). Esse achado é relativamente curioso e nos parece que outros dados complementares são necessários para entendermos e justificarmos melhor essa diferença.

Outro aspecto curioso foi que não encontramos diferenças significantes na frequência cardíaca de repouso nem quando comparamos as linhagens WT e LDL entre si e tampouco quando comparamos os grupos treinados e não treinados dentro da mesma linhagem. Tal resultado é até certo ponto surpreendente, já que o efeito depressor da frequência cardíaca frente ao treinamento físico é um fenômeno bastante conhecido e um marcador de efeitos de treinamento. Contudo, vale lembrar que a regulação da frequência cardíaca depende da interação de diferentes mecanismos, os quais precisam ser considerados para interpretação desse resultado. Nesse sentido, mesmo não havendo diferença na frequência cardíaca, a integridade da modulação autonômica dos animais treinados pareceu estar mais preservada sugerindo que independentemente do valor absoluto da frequência cardíaca de

repouso, o treinamento mostrou efeito benéfico ao considerarmos os parâmetros autonômicos cardíacos.

**Tabela 20:** Parâmetros hemodinâmicos dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	WT-IM-S	WT-IM-C	WT-IM-I	LDL-IM-S	LDL-IM-C	LDL-IM-I
	(n = 5)	(n = 6)	(n = 5)	(n = 6)	(n = 7)	(n = 7)
<b>FC (bat.min<sup>-1</sup>)</b>	545±8	532±9	485±26	551±14	520±13	480±22
<b>PAS (mmHg)</b>	108±3	113±3	118±4	122±2	125±1	126±1
<b>PAD (mmHg)</b>	69±3	80±3 <sup>b</sup>	86±3 <sup>b</sup>	81±3 <sup>b</sup>	84±2 <sup>b</sup>	97±3 <sup>b,c,d,f,g</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	82±2	91±3 <sup>b</sup>	97±3 <sup>b</sup>	95±2 <sup>b</sup>	97±1 <sup>c</sup>	107±2 <sup>b,c,d,f,g</sup>

Média ± Erro Padrão; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado WT-IM-C selvagem infartado contínuo; WT-IM-I = selvagem infartado intervalado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL infartado contínuo; LDL-IM-I = LDL infartado intervalado; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; c = p≤0,05 vs. WT-IM-C; d = p≤0,05 vs. WT-IM-I; f = p≤0,05 vs. LDL-IM-S; g = p>0,05 vs. WT-IM-C.

#### 6.5.4 Avaliações Autonômicas

##### 6.5.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os valores das variáveis autonômicas encontram-se na Tabela 21. É possível observar que a variância total do intervalo de pulso dos animais treinados de ambas as linhagens foi significativamente maior em relação aos seus respectivos pares não treinados. Adicionalmente não houve diferença do balanço autonômico entre todos os grupos treinados quando esses foram comparados ente si. Contudo, o grupo WT infartado mostrou balanço simpatovagal superior aos seus pares WT treinados.



**Tabela 21:** Parâmetros autonômicos cardíacos dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	WT-IM-S (n = 6)	WT-IM-C (n = 7)	WT-IM-I (n = 6)	LDL-IM-S (n = 5)	LDL-IM-C (n = 6)	LDL-IM-I (n = 7)
<b>Var IP (ms<sup>2</sup>)</b>	34±8	49±4	54±6	20±5 <sup>c,d</sup>	43±6 <sup>f</sup>	55±9 <sup>f</sup>
<b>LF%</b>	56±7	37±1 <sup>b</sup>	30±2 <sup>b</sup>	61±5	50±4	38±7 <sup>f</sup>
<b>HF%</b>	44±7	63±1 <sup>b</sup>	70±2 <sup>b</sup>	39±5	50±4	62±7 <sup>f</sup>
<b>LF/HF</b>	1,7±0,6	0,6±0,02 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	1,7±0,3	1,1±0,2	0,9±0,2 <sup>f</sup>

Média ± Erro Padrão; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado WT-IM-C selvagem infartado contínuo; WT-IM-I = selvagem infartado intervalado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL infartado contínuo; LDL-IM-I = LDL infartado intervalado; Var IP = variabilidade do intervalo de pulso; LF% = componente de baixa frequência; componente de baixa alta frequência da análise espectral; LF/HF = balanço simpátovagal; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; c = p≤0,05 vs. WT-IM-C; d = p≤0,05 vs. WT-IM-I; f = p≤0,05 vs. LDL-IM-S; g = p>0,05 vs. WT-IM-C.

#### 6.5.4.2 Variabilidade da Pressão Arterial

Quanto à variabilidade da pressão arterial cujos valores encontram-se na Tabela 22, nenhum dos grupos apresentou diferenças significantes na variância total e no componente de baixa frequência. Verificamos ainda que os animais LDL treinados de forma contínua apresentaram maior índice alfa em relação aos seus respectivos pares WT e também verificamos que os animais de ambas as linhagens treinadas não apresentaram diferenças intra e nem entre grupos.

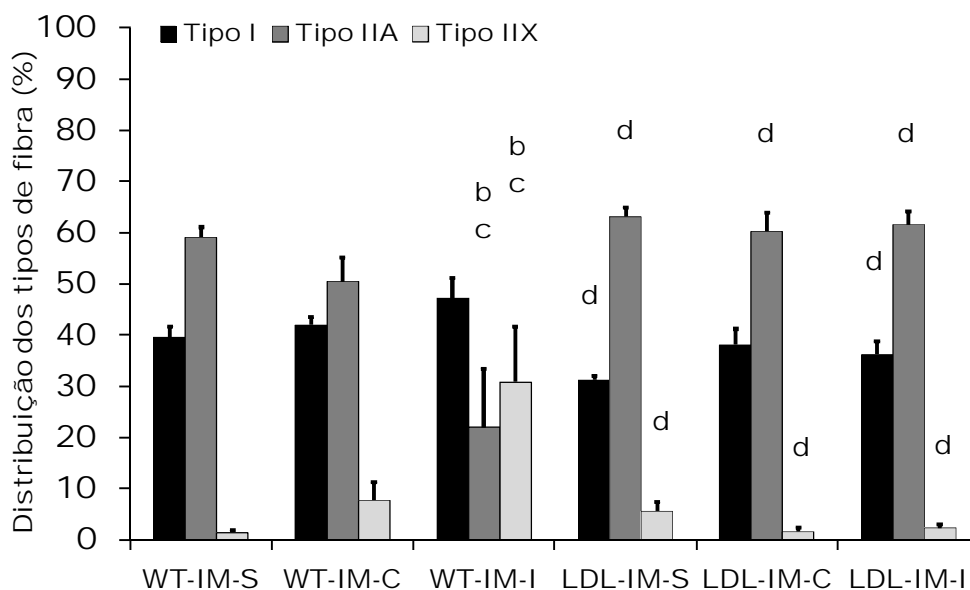
**Tabela 22:** Parâmetros autonômicos vasculares dos grupos LDL não infartado, infartado e treinados.

	WT-IM-S (n = 6)	WT-IM-C (n = 7)	WT-IM-I (n = 6)	LDL-IM-S (n = 5)	LDL-IM-C (n = 6)	LDL-IM-I (n = 7)
<b>Var (mmHg<sup>2</sup>)</b>	18±5	17±2	9±2	41±11 <sup>c,d</sup>	12±4 <sup>f</sup>	14±7 <sup>f</sup>
<b>LF (mmHg<sup>2</sup>)</b>	7±0,9	4±0,7	3±0,4	9±1,0	2±0,3 <sup>b,c,f</sup>	2±0,5 <sup>b,f</sup>
<b>Alfa (ms.mmHg)</b>	0,9±0,1	1,5±0,2	1,5±0,2	0,9±0,1	2,4±0,4 <sup>b,c,f</sup>	2,4±0,5 <sup>b,f</sup>

Média ± Erro padrão; WT-IM-S = selvagem infartado não treinado WT-IM-C selvagem infartado contínuo; WT-IM-I = selvagem infartado intervalado; LDL-IM-S = LDL infartado não treinado; LDL-IM-C = LDL infartado contínuo; LDL-IM-I = LDL infartado intervalado; Var = variabilidade da pressão arterial sistólica; LF = componente de baixa frequência; Alfa = sensibilidade barorreflexa espontânea; b = p≤0,05 vs. WT-IM-S; c = p≤0,05 vs. WT-IM-C; d = p≤0,05 vs. WT-IM-I; f = p≤0,05 vs. LDL-IM-S; g = p>0,05 vs. WT-IM-C.

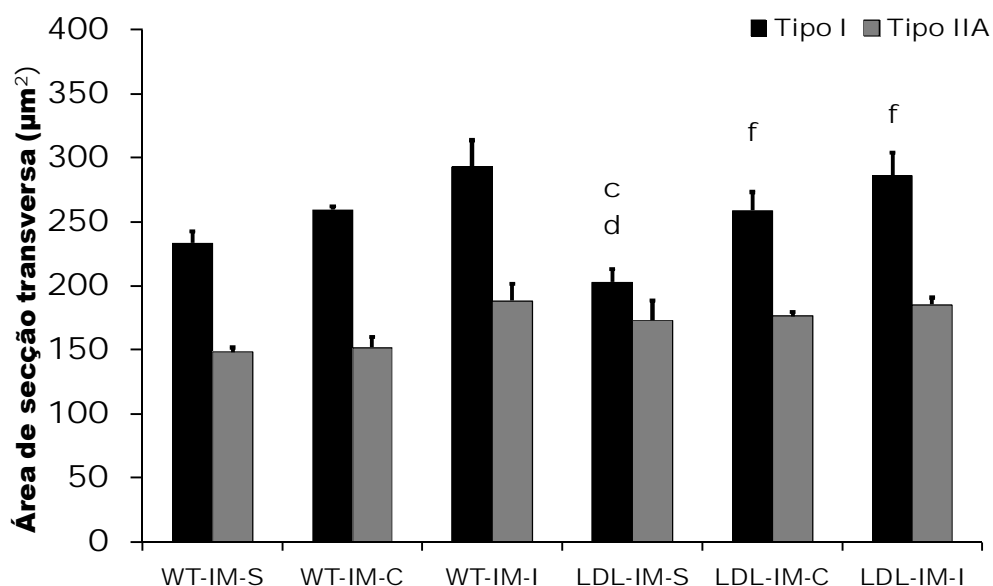
### 6.5.5 Avaliação das fibras musculares

Ao compararmos a distribuição relativa das fibras do músculo esquelético (Figura 55) verificamos que o grupo LDL intervalado apresentou menor distribuição de fibras tipo I em relação ao seu respectivo par WT e o grupo WT intervalado apresentou diferença estatisticamente significativa para todos os demais grupos na distribuição das fibras Tipo IIA e IIX. Tal dado sugere que o treinamento intervalado com estímulo de maior intensidade pode ativar mecanismos de ajustes diferenciados que justifiquem as diferenças entre esses grupos.



**Figura 55:** Distribuição relativa das fibras tipo I, tipo IIA e tipo IIX do músculo sóleo dos grupos selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 4), selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 4), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 4) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 4); b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C; d =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-I.

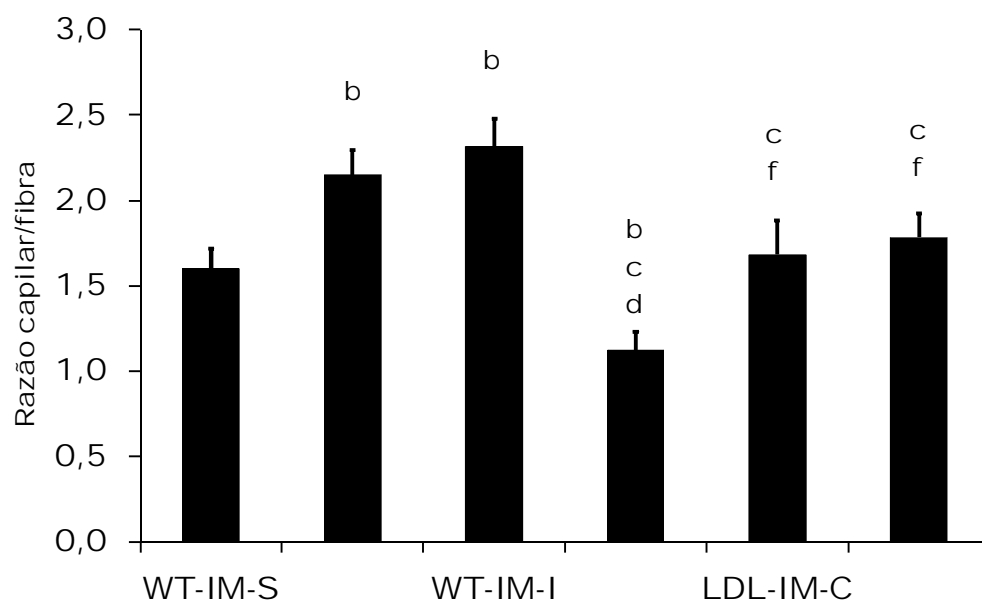
Na análise da área de secção transversa das fibras musculares (Figura 56) não verificamos diferenças entre os grupos não treinados para nenhuma das fibras. Os grupos treinados de forma contínua não apresentaram diferença na área de secção quando comparados entre si, contudo os grupos LDL treinados mostraram área de secção transversa da fibra tipo I superior em relação ao grupo LDL não treinado.



**Figura 56:** Área de secção transversa das fibras tipo I, tipo IIA e tipo IIX do músculo sóleo dos grupos selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 4), selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 4), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 4) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 4); c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C; d =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-I; f =  $p \leq 0,05$  vs. LDL-IM-S.

Interessantemente, todos os animais LDL apresentaram inferioridade na razão capilar fibra quando comparados com seus respectivos pares WT (Figura 57).

Dentro de cada linhagem, os grupos treinados não apresentaram diferenças entre si enquanto que os animais infartados não treinados também apresentaram inferioridade em relação aos seus respectivos pares treinados. Nosso achado confirma o prejuízo associado à hipercolesterolemia na distribuição capilar à qual pode ser causada por estresse oxidativo, hiperatividade simpática e disfunção endotelial.



**Figura 57:** Razão capilar/fibra do músculo sóleo dos grupos selvagem infartado (WT-IM-S; n = 4), selvagem contínuo (WT-IM-C; n = 4), selvagem intervalado (WT-IM-I; n = 4), LDL infartado (LDL-IM-S; n = 4), LDL contínuo (LDL-IM-C; n = 4) e LDL intervalado (LDL-IM-I; n = 4); b =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-S; c =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-C; d =  $p \leq 0,05$  vs. WT-IM-I.

## **7 DISCUSSÃO**

Do mesmo modo que dividimos os resultados em partes para responder cada um de nossos objetivos, a discussão dos resultados seguiu o mesmo formato. Portanto, na primeira parte discutiremos somente os resultados da comparação entre as diferentes linhagens sem a interferência do infarto e do treinamento físico.

Na segunda parte discorreremos sobre os efeitos do infarto em ambas as linhagens, porém sem abordar o efeito do treinamento físico.

Na terceira parte abordaremos primeiramente o efeito de ambos os tipos de treinamento físico no infarto do miocárdio em cada uma das linhagens separadamente. Em seguida discutiremos o efeito dos diferentes tipos de treinamentos físicos no infarto em ambas as linhagens analisadas em conjunto.

## **7.1 – PARTE I**

### **7.1.1 Comportamento das linhagens WT vs. LDL -/-**

Para as variáveis investigadas no presente trabalho verificamos que o grupo WT apresentou resultados semelhantes aos já relatados tanto por nosso laboratório quanto por outros grupos de pesquisa (De ANGELIS et al. 2004; BUENO Jr et al. 2010; MANETOS et al. 2011; BRUM et al. 2011; MEDEIROS et al. 2008a).

Com o objetivo principal de analisar possíveis diferenças entre as diferentes linhagens utilizadas verificamos que o grupo LDL apresentou manutenção do peso corporal ao longo do tempo. Quanto à massa corporal dos animais WT nossos resultados mostraram aumento de peso e corroboram com achados prévios da literatura que indicam aumento de massa corpórea durante o processo de crescimento e desenvolvimento e redução de peso durante o processo de envelhecimento (AOKI et al. 2007; YUAN et al. 2009; GOODRICK 1977; GUO e HALL 2011; WAGENER, MÜLLER e BROCKMANN, 2013).

Diferentemente do grupo WT, o grupo LDL não apresentou alteração de massa corporal em função do tempo e embora nosso estudo não tenha avaliado parâmetros relacionados com a dieta e com gasto energético, é provável que a dislipidemia tenha interferido no ganho de peso destes animais LDL, pois, com exceção dos valores absolutos de triglicérides na lipoproteína HDL, o grupo LDL apresentou maior concentração absoluta e relativa de colesterol e triglicérides, tanto total quanto em cada lipoproteína. Embora esse achado esteja em conformidade com os achados de Maxwell et. al. (2009), futuras análises que quantifiquem marcadores de fome e saciedade bem como do consumo e do gasto calórico nessa linhagem

poderão trazer contribuições que justifiquem a diferença encontrada no presente trabalho.

Para a tolerância ao esforço verificamos manutenção da capacidade física em ambas as linhagens de camundongos. Esses achados são de certa forma surpreendentes já que estudos prévios relacionam a dislipidemia com a queda de desempenho físico (MAXWELL et. al. 2009; NIEBAUER et al. 1999 ). Uma possível explicação para esta manutenção nos animais LDL é o fato de os mesmos possuírem fenótipo com maior número de fibras musculares tipo IIA. Neste caso, seria razoável especular que os animais LDL mantenham a intensidade da corrida como os animais WT, porém utilizando vias metabólicas diferentes. No presente trabalho, não realizamos nenhuma medida que pudesse elucidar esta justificativa e investigações futuras permitirão que estas questões sejam mais bem compreendidas.

Outro aspecto a ser considerado é que os estudos de associação entre desempenho físico e hipercolesterolemia fazem uso adicional de dieta rica em gordura que provoca aumento de tecido adiposo. Tal estratégia dificulta a compreensão dos mecanismos que explicam a queda de rendimento relacionada ao metabolismo de lípides já que não se pode isolar o efeito das lípides e do tecido adiposo que, *per se*, possui associação negativa com o desempenho físico.

Pelo exposto, há necessidade de se verificar o efeito isolado das dislipidemias no desempenho físico sem aumento concomitante do tecido adiposo. Acreditamos que nosso modelo pode ser utilizado para este fim, pois o fato de os animais LDL não ganharem peso adicional pode auxiliar a desvendar o prejuízo da dislipidemia sem influência da obesidade.



Vale destacar também que os estudos de Maxwell et. al. (2009) e Niebauer et al. (1999) foram realizados com fêmeas selvagens às quais foram comparadas com fêmeas com deficiência da ApoE. Nesse aspecto, embora tanto a linhagem *knockout* para o receptor LDL quanto a linhagem deficiente em ApoE desenvolvam dislipidemia, os mecanismos que afetam essas diferentes linhagens e gêneros podem ser diferenciados e as comparações devem ser feitas com ressalvas.

Não encontramos diferenças na fração de encurtamento e na fração de ejeção dos animais LDL em relação aos controles selvagens, contudo há trabalhos que demonstram alterações estruturais de remodelamento, hipertrofia e disfunção das bombas iônicas relacionadas com a hipercolesterolemia (KANG et al. 2009; SUDHAHAR et al. 2007; REN et al. 2010). Embora nossos resultados sejam diferentes desses achados da literatura, pelo menos até onde sabemos não há estudos na literatura com medida de função cardíaca de camundongos *knockout* para o receptor LDL que nos permitam estabelecer comparações com nossos achados. Um único estudo que analisou o efeito da dieta rica em colesterol demonstrou efeitos negativos sobre as funções sistólica e diastólica cardíacas foi realizado em coelhos (HUANG et al. 2004).

Alem disso, vale ressaltar que grande parte destes estudos utilizou dieta rica em gordura por um período mais prolongado do que no presente trabalho, portanto, as discrepâncias encontradas podem ter ocorrido devido às diferentes estratégias metodológicas adotadas.

Quanto aos valores pressóricos, nossos dados assemelham-se aos encontrados na literatura que apontam valores normais para os animais WT, porém superiores

para os animais LDL (EVANGELHO et. al. 2011; CAMPOS et al. 2008; TRIEU e UCKUN 1998).

Os valores de frequência cardíaca dos animais WT também assemelharam-se aos encontrados por De Angelis et. al. (2004), porém foram superiores aos encontrados por Evangelho et al. (2011). Para os animais LDL o presente estudo apontou frequência cardíaca superior em relação à encontrada por Evangelho et al. (2011), porém apresentou inferioridade em relação aos valores encontrados por Campos et. al. (2011). Com exceção dos achados de Evangelho et. al. (2011) que relataram frequência cardíaca de  $455 \pm 73$  bat.min<sup>-1</sup> nos animais *knockout* para o receptor LDL, a diferença encontrada no presente trabalho para os demais estudos pode ser explicada pelo fato de nossos animais apresentarem idade um pouco mais avançada, já que a duração total de nosso protocolo era de aproximadamente 18 semanas enquanto que dos outros estudos era por volta de 8 semanas. Além disso, a literatura mostra diferentes valores de frequência cardíaca de camundongos que podem atingir até 726 bat.min<sup>-1</sup> (GEHRMANN et al. 2000).

Quanto ao controle autonômico e sua relação com as dislipidemias, Koskinen et al. (1995) não encontraram nenhuma alteração da variabilidade da frequência cardíaca, da pressão arterial ou da sensibilidade barorreflexa em humanos hipercolesterolêmicos quando comparados ao grupo controle. Contudo, vários outros estudos apontam diferenças significantes nestes parâmetros tanto em humanos quanto em animais (WRIGHT e ANGUS et al. 1986; REIMANN et al. 2010; VASQUEZ et al. 2012; RAMAN et al. 2011; HANS et al. 2009).

Até onde sabemos, o primeiro estudo que analisou a modulação autonômica de camundongos com dislipidemia foi feito por Evagelho et al. (2011). Os autores verificaram maior modulação simpática vascular nos animais *knockout* para o receptor LDL quando comparados aos controles selvagens e também encontraram associação positiva entre a concentração de colesterol e a modulação simpática cardiovascular. Isso corrobora com os achados do presente estudo que verificou que além do prejuízo hemodinâmico, que o grupo LDL apresentou redução da variabilidade da frequência cardíaca, maior balanço simpátovagal, aumento da variabilidade da pressão arterial, **aumento do componente de baixa frequência** da pressão arterial sistólica e redução da sensibilidade barorreflexa espontânea demonstrada pelo índice alfa.

Sobre os parâmetros musculares, verificamos que o grupo LDL apresentou expressão fenotípica de fibras musculares bastante diversificada em relação ao grupo selvagem. Desse modo, os animais LDL mostraram maior percentual de fibras tipo IIA do que as fibras tipo I e, além disso, as fibras tipo IIA também apresentaram maior área de secção transversa. Como já discutido anteriormente, essa diferença fenotípica das fibras musculares entre as linhagens pode compensar possíveis prejuízos causados pela dislipidemia e justificar a manutenção da tolerância ao esforço.

Embora haja certa dificuldade de comparar nossos resultados devido a escassez de dados na literatura sobre os parâmetros musculares de animais dislipidêmicos, se considerarmos que outros autores (D'ANTONA et al. 2009; KAMINSKI e ANDRADE 2001; NISOLI et al. 2003; STAMLER e MEISSNER et al. 2001) também demonstram importantes funções musculares dependentes de oxido

nítrico (excitação-acoplamento-contração, regulação do fluxo sanguíneo local, diferenciação de miócitos, suprimento de energia e biogênese mitocondrial) e que a disfunção endotelial é uma prejuízo comum nos animais *knockout* para o receptor LDL, não seria absurdo assumir que os animais *knockout* para o receptor LDL apresentem algum tipo de modificação de suas unidades motoras e, conseqüentemente, do fenótipo de suas fibras musculares.

Ressaltamos que apesar de este raciocínio ser plausível, o fato de não realizamos nenhuma medida para testar esta hipótese torna esse argumento apenas especulativo e futuros estudos poderão avançar sobre esta questão.

## **7.2 – PARTE II**

### **7.2.1 – Efeito do infarto do miocárdio em cada uma das linhagens.**

Neste capítulo da discussão analisaremos o efeito isolado do infarto em cada uma das linhagens investigadas.

Verificamos que tanto os animais WT infartados quanto os LDL infartados não apresentaram prejuízo no ganho de peso. Contudo, ao analisarmos outros estudos, observamos que a literatura apresenta resultados controversos sobre a massa corporal de animais infartados, pois enquanto alguns trabalhos nem se quer mencionam a variável massa corporal em seus achados (KANNO et al. 2002; RÅMUNDDAL et al. 2009) outros relatam aumento (PELZER et al. 2005; GOULD et al. 2002; LUJAN et al. 2013), redução (JEGGER et al. 2006; NAGHSHIN et al. 2012) ou ainda nenhuma diferença significativa após o infarto (ZHABYEYEV et al. 2013; LIU et al. 2013; GLADYSHEVA et al. 2013; JOHNEN et al. 2012; MONTECUCCO et al. 2012; MAO et al. 2013; BUENO Jr et al. 2010).

Entre os possíveis mecanismos que justificam as diferenças encontradas entre os estudos podemos destacar as diferentes espécies e linhagens utilizadas em cada um dos experimentos. Além disso, o tempo de seguimento (GOULD et al. 2002), a interferência da dieta rica em gordura que é normalmente utilizada em estudos com modelos de hipercolesterolemia (OUWENS et al. 2005) e também a composição corporal dos animais podem ser fatores que dificultam comparações e interpretações e, mesmo havendo manutenção do peso corporal, não significa que os componentes de massa magra e massa gorda deixaram de sofrer alterações (NAKATA et al. 2008)

O tempo de tolerância ao esforço sofreu importante redução em ambos os grupos infartados em relação aos seus controles não infartados e também em função do tempo (pré vs. pós). Nesse aspecto nossos dados corroboram com os encontrados por Koh et al. (2003) que verificaram declínio de  $16\pm 7\%$  na tolerância ao esforço de ratos após 12 semanas de infarto. Tal achado não nos trouxe surpresa, pois sabendo que o desempenho físico depende da interação entre os sistemas cardiovascular, respiratório e muscular (WASSERMAN et al. 1964) e que a doença cardiovascular compromete todos estes sistemas, (POOLE et al. 2012; AGAPITOU et al. 2013; OKITA et al. 2013; MAURER et al. 2013; HALBE e SWEITZER et al. 2011) a queda de rendimento físico nos animais infartados já era esperada.

Bigi et al. (2001) demonstraram em pacientes infartados que o débito cardíaco no limiar anaeróbico abaixo de 7,3 L/min estava positivamente associado com evento cardíaco indicando que a intolerância ao esforço pode ser um importante marcador de mortalidade e que o treinamento físico é uma ferramenta importante para a reabilitação de pacientes portadores de doenças cardiovasculares. Negrão e Middlekauff (2008) afirmam que a intolerância ao esforço é uma manifestação clínica bastante comum em pacientes com disfunção ventricular e que ela se correlaciona com o grau de disfunção cardíaca e a severidade da doença.

A área de infarto foi semelhante em ambos os grupos infartados, os quais também apresentaram declínio da função cardíaca quando comparados com seus respectivos grupos controles não infartados. Esse resultado era esperado já que estudos prévios demonstram que o infarto provoca diminuição da função ventricular e, cronicamente, pode levar à insuficiência cardíaca (PONS et al. 2003; YAN et

al. 2002; KANNO et al. 2002; LUTGENS et al. 1999; PATTEN et al. 1998; RODRIGUES et al. 2011).

Os animais LDL infartados apresentaram maior prejuízo da fração de encurtamento e da fração de ejeção quando comparados aos animais WT normocolesterolêmicos infartados o que contrapõem aos achados de Girod et al. (1999) que relatam haver efeito protetor da hipercolesterolemia crônica na lesão de reperfusão em animais LDL. Apesar desse contraponto, nossos achados corroboram com outros estudos que encontraram efeito negativo da hipercolesterolemia na função e na estrutura cardíaca (KANG et al. 2009; MOREIRA et al. 2012; CSONT et al. 2007; PERMAN et al. 2011; TERSHAKOVEC et al. 1998; MARTÍNEZ et al. 2013; WANG et al 1998).

Em um estudo bastante elegante conduzido por Van Craeyveld et al. (2012) verificou-se que a redução dos lipídeos circulantes após infarto foi capaz de reduzir o tamanho do infarto, promoveu efeito benéfico sobre o remodelamento ventricular, sobre a função cardíaca e aumentou a sobrevivência independentemente da qualidade da circulação coronária.

As alterações hemodinâmicas provocadas pelo infarto já são bem conhecidas na literatura (PFEFFER et al. 1979; HANRATH et al. 1975; NAUGHTON et al. 2000). De fato a pressão arterial e a frequência cardíaca podem aumentar, manter ou diminuir de acordo com a magnitude dos prejuízos causados pelo infarto do miocárdio. Entre os fatores que podem direcionar as respostas hemodinâmicas encontram-se o local do infarto, o tamanho da área afetada, a presença ou ausência de fatores associados com o remodelamento cardíaco patológico e, principalmente, o curso temporal da doença (BAYAT et al. 2002; WALKER et al. 2010).

O infarto do miocárdio exige importantes alterações fisiológicas, pois para compensar a isquemia pós-infarto, espera-se aumento de agentes inflamatórios, aumento da ativação simpática cardíaca e vascular, aumento da força de contração do miocárdio, aumento da frequência cardíaca e dos valores pressóricos (LACERDA et al. 2007; MOSTARDA et al. 2010; RODRIGUES et al. 2013; JORGE et al. 2011). Mas se agudamente essas respostas são vantajosas por auxiliarem na manutenção da homeostase garantindo a circulação sanguínea para todos os territórios corporais, a ativação crônica destes mecanismos pode provocar prejuízos na maquinaria contrátil, nos receptores adrenérgicos, causar hipertrofia cardíaca, remodelamento patológico e consequente disfunção cardíaca que poderá culminar em insuficiência cardíaca (PINAMONTI et al 2010; MAY et al. 2013).

No presente trabalho não verificamos diferença na frequência cardíaca dos animais infartados em relação aos seus respectivos controles. Tal achado corrobora com achados de Tsutsumi et al. (2008) que não encontraram diferenças significantes na frequência cardíaca de camundongos com insuficiência cardíaca induzida por infarto pela mesma cirurgia realizada no presente estudo. Vale ressaltar que as variáveis hemodinâmicas do presente trabalho foram avaliadas 120 dias após a cirurgia de infarto e, portanto, refletem ajustes crônicos. Resultados semelhantes foram encontrados em cães em estudo clássico realizado por Kumar et al. (1970) que verificaram recuperação da função ventricular 7 dias após infarto e também em ratos após 15 dias de infarto (MILL et al. 1991).

De fato, a magnitude das alterações hemodinâmicas provocadas pelo infarto parece depender não somente do prejuízo causado pelo infarto, *per se*, mas também



do tempo de ativação dos mecanismos utilizados pelo organismo para compensar os prejuízos causados pela isquemia.

Em relação aos valores pressóricos verificamos que tanto os animais LDL infartados quanto não infartados apresentaram maior pressão arterial média em relação aos seus respectivos selvagens controles o que corrobora com dados prévios da literatura (HAYAKAWA et al. 1999). Entre os mecanismos responsáveis por esse aumento pressórico destacam-se disfunção endotelial, maior estresse oxidativo e disfunção autonômica e barorreflexa (CAMPOS et al. 2008; TRIEU e UCKUN, 1998; STROES et al. 1995)

Adicionalmente, verificamos que o grupo LDL infartado apresentou pressão arterial média superior quando comparado ao grupo WT infartado, porém ambos os grupos WT e LDL infartados apresentaram valores pressóricos inferiores em relação aos seus controles não infartados. Nossos achados corroboram com os demonstrados por Pfeffer et al. (1979), De Angelis et al. (2001) e Lutgens et al. (1999) que não encontraram diferença na frequência cardíaca de ratos infartados, porém encontraram redução da pressão arterial, possivelmente por ineficiência da bomba cardíaca.

Verificamos que os animais infartados apresentaram diminuição do componente de alta frequência (HF) em relação aos não infartados enquanto que o componente de baixa frequência foi aumentado nos grupos infartados, caracterizando a hiperatividade simpática pós-infarto do miocárdio, com o aumento do balanço autonômico (MOSTARDA et al 2010).

É importante considerar também que o prejuízo adicional causado pelo infarto nos animais LDL pode estar relacionado com a hipercolesterolemia que sabidamente aumenta o estresse oxidativo, leva à disfunção endotelial, contribui com

a inflamação e promove disfunção autonômica (De OLIVEIRA et al. 2011; EVANGELHO et al. 2011).

Outro parâmetro autonômico que também merece destaque é o controle barorreflexo da circulação. Considerado um dos mecanismos mais importantes de controle momento a momento da pressão arterial, ele é a chave para a homeostase fisiológica hemodinâmica. De fato, o controle da pressão arterial pelo barorreflexo é fundamental, pois estudos mostraram que o prejuízo da função barorreflexa é um fator de risco independente para morte súbita em pacientes pós-infarto do miocárdio (LA ROVERE et al., 1998).

O índice alfa que reflete a sensibilidade espontânea do barorreflexo também mostrou-se prejudicado nos grupos LDL infartados e não infartados em relação ao grupo WT não infartado sendo que ambos os grupos infartados apresentaram maior magnitude de prejuízo quando comparados aos seus respectivos controles não infartados. Em conjunto nossos resultados sugerem uma perfusão inadequada dos órgãos e é indicativo de maior lesão de órgãos alvo (MIAO e SU, 2006).

O prejuízo da regulação adequada da frequência cardíaca durante mudanças na pressão arterial tem sido atribuído a algumas alterações na atividade cardíaca parassimpática (RONDON et al., 2006). No presente estudo, observamos importante diminuição da variabilidade do intervalo de pulso e do índice alfa após o infarto em ambas as linhagens WT e LDL, caracterizando uma importante disfunção autonômica. No entanto, o grupo LDL infartado apresentou, ainda, aumento da variabilidade da pressão arterial, o que não foi visto no grupo WT infartado. Verificamos também aumento do componente de baixa frequência da pressão arterial

sistólica em ambos os grupos LDL com prejuízo de maior magnitude no grupo LDL infartado.

Vale lembrar que a atividade simpática periférica pode ser regulada diferencialmente em diversos territórios obedecendo a regulação de vários fatores neuro-humorais ajustados local ou sistemicamente, por meio de reflexos comandados por diferentes receptores (HUANG et al., 2009; LACERDA et al. 2007).

O infarto do miocárdio também provoca adaptações crônicas não só do músculo cardíaco como também do músculo esquelético. Alterações mitocondriais que reduzem a capacidade oxidativa muscular esquelética podem ter efeito considerável na intolerância ao esforço (ROYER et al., 2007). Rolim et al. (2006) demonstraram que 5 semanas de oclusão coronariana em ratos provocaram redução no consumo máximo de oxigênio e no débito cardíaco, o que limita o transporte de oxigênio para a musculatura esquelética promovendo um desbalanço entre a oferta e a necessidade de oxigênio diante dos incrementos do teste de esforço máximo. Além disso, mudanças no tipo de fibra muscular (do tipo I para o tipo II) e a redução da massa muscular, além da reduzida vasodilatação periférica, podem contribuir para o decréscimo da capacidade de esforço em indivíduos com insuficiência cardíaca (NEGRÃO e MIDDLEKAUFF, 2008).

Em nosso estudo, corroborando com achados da literatura (NAGATOMO et al. 2009; WANG e PESSIN 2013), verificamos uma diminuição das fibras musculares esqueléticas do tipo I e aumento das fibras do tipo II nos animais infartados, tanto WT quanto LDL. Vale ressaltar que os animais LDL já apresentavam um padrão de fibras musculares diferente dos animais WT, com predomínio das fibras do tipo II.

Diferentemente dos animais WT, o infarto nos LDL provocou diminuição da razão capilar fibra o que pode representar uma menor capacidade de distribuição de fluxo sanguíneo para a musculatura ativa. Em paralelo, os animais LDL infartados apresentaram diminuição das áreas de secção transversa tanto das fibras do tipo I quanto das fibras do tipo II quando comparados ao LDL não infartado, enquanto o grupo WT apresentou diminuição da área de secção transversa em relação ao WT sem infarto somente para as fibras do tipo II.

Nossos resultados sugerem que a intolerância ao esforço verificada nos animais LDL parece ser determinada mais por alterações da musculatura esquelética do que por mudanças centrais.

### **7.3 – PARTE III**

#### **7.3.1 – Efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado no infarto do miocárdio em cada uma das linhagens WT e LDL-/-.**

Nessa última parte da discussão abordaremos os efeitos do treinamento físico contínuo ou intervalado após o infarto do miocárdio.

Na massa corporal nenhum dos treinamentos físicos realizados pareceu surtir efeito nos animais WT, pois não encontramos diferenças significantes nem intragrupo (pré vs. pós) e nem entre grupos. Já para os LDL ambos os grupos LDL treinados apresentaram redução de massa corpórea em relação ao grupo LDL infartado. A falta de diferença significativa entre os animais que treinaram de forma contínua ou intervalada de ambas as linhagens investigadas sugere que os dois tipos de treinamentos físicos tenham surtido o mesmo efeito para essa variável. Tal fato não é surpreendente ao considerarmos que ambos os tipos de treinamentos mantiveram a mesma média de intensidade, duração, trabalho mecânico e, pelo menos em teoria, o mesmo gasto calórico. Além disso, é provável que os animais infartados tenham acumulado líquido (De SMET et al., 2003) ao mesmo tempo em que tenderam a perder massa magra (RUSH et al., 2005).

Também seria razoável assumir que mesmo mantendo o peso, os animais treinados tenham melhorado sua composição corporal já que é sabido que o exercício físico promove redução de tecido adiposo e aumento de massa muscular (GOH e LADIGES 2013). Portanto, a manutenção de peso dos animais WT infartados não treinados e o ganho de peso dos animais LDL infartados não treinados, não obrigatoriamente reflete um quadro saudável.

No presente trabalho tivemos a limitação de não avaliar a composição corporal e consumo alimentar dos animais. Acreditamos que esse aspecto deva ser considerado em futuras investigações já que estudos anteriores demonstram efeito do peso corporal no controle metabóreflexo e neurovascular (TROMBETTA et al. 2003).

Embora não tenha sido nosso objetivo, estudos recentes têm sugerido um papel importante dos hormônios associados à fome e à saciedade sobre disfunções cardíacas de animais infartados (MAO et al. 2012; MAO et al. 2013; YUAN et al. 2012; SMITH et al. 2006; ABE et al. 2007; HUANG et al. 2009; YUAN et al. 2009; MCGAFFIN et al. 2011). Horvath et al. (2001), por exemplo, descreveram o papel da grelina no balanço energético enquanto Lin et al. (2004) demonstraram atenuação da pressão arterial por ação da grelina no núcleo do trato solitário. Nesta mesma linha, Mao et al. (2013) verificaram em camundongos grelina-*knockout* infartados que a administração de grelina exógena reduzia a ativação simpática com concomitante melhora da função cardíaca. Investigando os efeitos de hormônios reguladores do balanço energético, Yan et al. (2012) demonstraram em camundongos treinados normalização dos níveis circulantes de insulina e leptina mesmo quando estes consumiam dieta rica em gordura. Krawczewski et al. (2011) também verificaram que o exercício físico influenciou a redução de peso corporal de camundongos treinados e também melhorou a ação da leptina na circuitaria hipotalâmica para regulação da homeostase energética.

Apesar de os dados supracitados indicarem uma importante interação entre dislipidemia, sinalização neuroendócrina, modulação autonômica, homeostase energética e funções cardiovasculares às quais podem ser direta ou indiretamente

afetadas pelo treinamento físico não é do nosso conhecimento a existência de estudos que tenham descrito os mecanismos responsáveis pela interação desses fatores. Entendemos, portanto, que novos estudos precisam ser realizados com o objetivo de descrever parte dos mecanismos responsáveis pela interação desses elementos, especialmente nas condições de infarto e dislipidemia.

Para o perfil lipídico, estudado somente nos animais LDL, verificamos que o tipo de treinamento físico executado surtiu efeito em diferentes magnitudes. Ao final de nosso protocolo encontramos valores de colesterol total próximo de  $350 \text{ mg.DL}^{-1}$  nos grupos LDL sedentários os quais são reconhecidamente prejudiciais para saúde cardiovascular (OHASHI et al., 2003). Assim, como já discutido anteriormente em nosso trabalho, entendemos que a utilização dos animais *knockout* para o receptor LDL se justifica como modelo experimental, pois sua condição permite mimetizar situações envolvidas no desenvolvimento das doenças relacionadas às dislipidemias e, dessa forma, podem colaborar para desvendar parte de seus mecanismos.

Com exceção do colesterol total verificamos que o grupo LDL contínuo apresentou valores de HDL aumentado e de LDL reduzido quando comparado ao grupo LDL intervalado, indicando que o treinamento contínuo proporcionou efeitos mais benéficos nesta variável do que o treinamento intervalado.

Com exceção da concentração absoluta de triglicérides na HDL, o grupo LDL contínuo apresentou aumento da concentração absoluta de triglicérides na LDL em relação a todos os demais grupos LDL e redução na VLDL e nos triglicérides total. Para a concentração relativa de triglicérides em cada lipoproteína, apenas o HDL não apresentou diferença entre os grupos LDL contínuo e intervalado.

Merece destaque o fato de o grupo LDL contínuo ter apresentado maior LDL e menor HDL do que o grupo LDL intervalado, pois é sabido que a HDL está envolvida na produção de óxido nítrico, no reparo endotelial e também em funções anti-inflamatórias, anti-apoptóticas e antitrombóticas (BESLER et al. 2012). Nesse aspecto, o treinamento intervalado pareceu ser mais vantajoso do que o contínuo, pois altas concentrações de LDL colesterol aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares já que a oxidação dessas lipoproteínas ativam processos imunogênicos com consequente disfunção endotelial, placa de ateroma e doença arterial coronariana podendo culminar em infarto do miocárdio (MEISINGER et al. 2005; ARSENAULT et al. 2009; ROSENGREN et al. 1990; HANSSON, 2005).

Em um estudo conduzido por Vinagre et al. (2007), demonstrou-se de forma bastante elegante que o exercício físico pode promover aumento ou melhora da atividade dos receptores de LDL. No caso dos animais LDL utilizados em nosso estudo, eles não apresentam maquinaria genética para aumentar a expressão dos receptores LDL sendo provável que outras vias de síntese e de excreção lipídica estejam moduladas conforme a especificidade do treinamento, pois enquanto atividades mais intensas utilizam a glicose como substrato energético preferencial, para atividades mais leves utiliza-se mais ácidos graxos (MANETTA et al 2005; BROOKS e MERCIER et al. 1994; JEUKENDRUP e WALLIS, 2005).

Embora a compreensão do metabolismo de lípidos seja importante para melhor entendimento das doenças cardiovasculares, não foi objetivo do presente trabalho investigar o metabolismo lipídico frente ao treinamento físico e, portanto, as vias responsáveis por sua regulação poderão ser investigadas futuramente por outros trabalhos.



Outro ponto sobre o treinamento físico que merece destaque é que os achados da literatura não apresentam consenso sobre as respostas lipoproteicas frente à prática de treinamento físico, pois enquanto alguns estudos relatam melhora do perfil lipídico com a prática de exercício físico (MUSA et al. 2009; KODAMA et al. 2007; KELLEY e KELLEY, 2006), outros estudos não verificam nenhuma alteração (ZMUDA et al. 1998; KELLEY et al. 2012; NYBO et al. 2010).

Nossos resultados diferiram dos achados de Crouse et al. (1997) que não encontraram diferenças no perfil lipídico de homens que realizaram treino contínuo ou intervalado com mesmo gasto calórico e também dos resultados encontrados por Meilhac et al. (2001) que não demonstraram nenhuma alteração no colesterol total em camundongos LDL alimentados com dieta padrão. Em contrapartida, nossos achados assemelharam-se ao observados por outros estudos que observaram melhora no perfil lipídico de camundongos hipercolesterolêmicos após a realização de treinamento físico aeróbio (MEISSNER et al. 2011; NAPOLI et al. 2004; HEEREN et al. 2009).

Recentemente, um estudo realizado com humanos verificou que oito semanas de exercício intervalado realizado em alta intensidade reduziu o colesterol total e aumentou o HDL de pacientes hipertensos quando comparados ao grupo controle (LAMINA et al. 2012). Também utilizando treinamento intervalado, Gremeaux et al. (2012) demonstraram melhora do perfil lipídico e da razão triglicérides/HDL em pacientes obesos que fizeram o treinamento em conjunto com um programa intervencionista de mudança no estilo de vida.

As discrepâncias encontradas entre diferentes estudos pelo menos em parte, se justificam pela influência de fatores genéticos, idade, gênero, dieta, tipo e tempo de treinamento praticado sobre o metabolismo lipídico (HEEREN et al. 2009).

Até onde sabemos a literatura ainda não dispõe de informações acerca do efeito do treinamento físico intervalado sobre o perfil lipídico de camundongos *knockout* LDL infartados, pois a grande parte dos estudos realizados com modelos experimentais de dislipidemia analisa prioritariamente o efeito do treinamento aeróbico, mas sem a condição de infarto. Desse modo, embora nosso estudo apresente a originalidade desta informação, assumimos que comparações com outras formas de exercício físico ficam até certo ponto limitadas e, por este motivo sugerimos que estudos adicionais sejam realizados.

Conforme o esperado, ambos os modelos de treinamento induziram aumento na capacidade física em relação aos grupos sedentários tanto no grupo WT quanto no LDL. Como já demonstrado anteriormente por Rodrigues et al. (2007), a velocidade máxima atingida no teste de esforço máximo apresenta importante correlação positiva ( $r= 0,83$ ) com o  $VO_{2máx}$  e, dessa forma, quanto maior a velocidade atingida no teste de esforço máximo, maior o  $VO_2$  e, conseqüentemente, maior capacidade física.

Em nosso laboratório, De Angelis et al., (2004) verificaram com pioneirismo a efetividade do treinamento físico contínuo sobre a capacidade física e a modulação autonômica de camundongos WT. Também em nosso laboratório, Jorge et al., (2011), Rodrigues et al., (2012) e Barboza et al., (2012) demonstraram que o treinamento físico aeróbico aumentou a tolerância ao esforço, melhorou a função

cardíaca, reduziu a mortalidade e melhorou a modulação autonômica cardiovascular de animais submetidos ao infarto.

A partir de nossos achados podemos afirmar que tanto o treinamento contínuo quanto o intervalado foram igualmente eficazes em aumentar a capacidade física dos animais normo e hipercolesterolêmicos contrastando dos achados de Niebauer et al. (1999) que verificaram prejuízo da capacidade física de camundongos hiper em relação aos normocolesterolêmicos. Parte da discordância encontrada entre o estudo de Niebauer et al. (1999) e o nosso, pode ser explicada pelos diferentes modelos de dislipidemia utilizados em cada estudo, pois enquanto nós utilizamos os animais LDL<sup>-/-</sup>-eles utilizaram o modelo ApoE<sup>-/-</sup> os quais podem apresentar pequenas diferenças entre si. Além disso, enquanto nós analisamos oito semanas de treinamento, Niebauer et al. (1999) analisaram somente quatro.

Entre os fatores que explicam a melhora da capacidade física encontram-se adaptações cardiorrespiratórias, autonômicas e músculo esqueléticas. Já está bem documentado na literatura que o treinamento aeróbico é capaz de produzir ajustes morfológicos e funcionais do coração e aumentar seu desempenho (MORAES-SILVA et al., 2013; MOSTARDA et al. 2010). Mais recentemente, tem-se sugerido que o treinamento físico realizado com menor duração e maior intensidade apresenta benefícios superiores ao treinamento físico aeróbico contínuo (MAIORANA, 2012 ; MOHOLDT, et al., 2012; WISLØFF, et al., 2007; ROGNMO, et al., 2012).

No presente trabalho, em ambas as linhagens investigadas, não encontramos diferenças de função cardíaca quando comparamos os grupos treinados entre si. Adicionalmente, o grupo treinado apresentaram diferença significativa em relação ao seu respectivo controle não infartado sugerindo que o treinamento físico recuperou a fração de ejeção e a fração de encurtamento para valores próximos dos níveis basais.

Apesar de não encontrarmos benefícios superiores do treinamento intervalado em relação ao treino contínuo conforme sugerido por Helgerud et al. (2007), Moholdt et al. (2012); Wisløff et al. (2007) vale destacar que sem fazer a curva Kaplan-Meier, não observamos mortalidade significativamente superior entre os grupos.

Consideramos que este é um aspecto bastante importante para a prescrição de treinamento físico, pois como a aderência é fundamental para o sucesso de um programa de longo prazo, se o treino intenso oferecesse riscos adicionais ao praticante ele se tornaria inviável.

Existem relatos na literatura de que muitos pacientes preferem o treino mais intenso com menor duração do que um treinamento moderado e mais prolongado (BARTLETT et al. 2011; KEMI e WISLOFF 2010). Apesar disso, vale lembrar que a prescrição desse tipo de atividade para pacientes de risco, ainda deve ser feita com cautela e de preferência com avaliação de todos os riscos.

Outro aspecto que precisa ser levado em conta é que nem todos os estudos com treinamento intervalado mostraram-se superiores em relação ao contínuo. Hafstad et al. (2013), por exemplo, assim como no presente trabalho, não identificaram diferenças significantes nas funções cardíacas de camundongos obesos ao comparar treinamento intervalado de alta intensidade com treino moderado.

Em outro estudo conduzido por Meyer et al. (1996), em pacientes com insuficiência cardíaca, não se verificou diferenças marcantes no trabalho cardíaco, nas variáveis metabólicas e nas catecolaminas circulantes após realização de três tipos de treinamentos intervalados distintos [50% (30/60 s); 70% (15/60s) e 80% (10/60 s)]. Assim como nós, Meyer et al. (1996) utilizaram carga de até 80% do máximo enquanto que os estudos que geralmente apresentaram resultados mais vantajosos para o treino intervalado foram realizados em intensidades próximas ou superiores ao  $VO_{2máx}$ . Esse é um fator muito importante a ser considerado, pois para compararmos os efeitos de diferentes tipos de treinamentos é necessário ter certeza que eles se assemelham em trabalho mecânico ou em gasto calórico.

Entre os mecanismos que justificam a melhora da função cardíaca com a prática do treinamento físico destacam-se melhora do transiente de  $Ca^{2+}$ , (ERICSSON et al. 2010; ROLIM et al. 2008; BUENO Jr et al. 2010) hipertrofia cardíaca fisiológica (MEDEIROS et al. 2008a), economia de energia dos

cardiomiócitos (HAFSTAD et al. 2011), aumento do *stiffness* arterial (RAKOBOWCHUK et al. 2013), redução do estresse oxidativo (IRIGOYEN et al. 2005; BERTAGNOLI et al. 2008), redução dos níveis circulantes de angiotensina II (PEREIRA et al. 2009), melhora da função endotelial com maior produção de óxido nítrico (SILVA et al. 2011) e melhora da modulação autonômica cardiovascular (MOSTARDA et al. 2010).

Encontramos em nosso estudo prejuízo autonômico nos animais infartados destreinados em relação aos demais grupos. Nos animais WT, tanto para os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca quanto da variabilidade da pressão arterial, os grupos treinados não apresentaram diferenças significantes entre si e tampouco em relação aos seus respectivos grupos controles não infartados. Resultados semelhantes foram encontrados para os animais LDL e mais uma vez nossos dados sugerem que ambos os treinamentos físicos foram equanimemente capazes de atenuar a disfunção autonômica permitindo que a modulação dos animais treinados reestabelecesse valores próximos do grupo controle.

Em um estudo conduzido em nosso laboratório, Moraes-Silva et al. (2010) demonstraram que a integridade do reflexo barorreceptor é fundamental para que o treinamento físico aeróbio promova adaptações benéficas nos sistemas cardiovascular e autonômico. Ao considerarmos que o infarto induziu prejuízo na função autonômica e o treinamento físico promoveu melhora destes parâmetros, podemos inferir que todos os grupos treinados apresentaram melhora da modulação autonômica. É verdade que não observamos diferença estatística do índice alfa nos animais LDL treinados, contudo, não podemos descartar a possibilidade de melhora da sensibilidade barorreflexa com o treinamento físico nestes animais já que mesmo sem diferença significativa os valores absolutos dos grupos treinados foram

superiores do grupo infartado não treinado. Outro aspecto importante é lembrar que o índice alfa é uma medida indireta da atividade espontânea barorreflexa e, portanto, este pode não ser o melhor método de medição da sensibilidade barorreflexa já que os animais LDL, *per se*, apresentam um prejuízo deste parâmetro (CAMPOS et al. 2008; EVANGELHO et al. 2011).

O argumento de que a sensibilidade espontânea barorreflexa não é a melhor medida para os animais LDL se fortalece com os achados de Heeren et al. (2009) que demonstraram melhora na sensibilidade barorreflexa avaliada por infusão de drogas vasoativas em fêmeas LDL ooforectomizadas quando estas foram submetidas ao treinamento físico aeróbico.

Descrições prévias de que a sensibilidade da via aferente barorreflexa aumenta significativamente com o treinamento físico podem ser consideradas como um dos mecanismos responsáveis pelas adaptações neurogênicas induzidas pelo treinamento físico (NEGRÃO et al. 1993; BRUM et al., 2000, KRIEGER et. al. 1999).

Estudos mais recentes têm consolidado a importância do treinamento físico na melhora da sensibilidade baro e quimiorreflexa, tanto quando realizado de forma contínua (MARTINEZ et al. 2011; RONDON et al. 2006a; ROVEDA et al. 2003; RONDON et al. 2006b, FRAGA et al. 2007) quanto intervalada (MUNK et al. 2010; GUIRAUD et al. 2013, KAIKKONEN et al. 2012).

Com a melhora da via aferente barorreceptora frente ao treinamento físico, maior seria a frequência de descarga dos aferentes e, portanto, maior o número de informações recebidas pelo sistema nervoso central em unidade de tempo. Em

consequência, o aumento da variabilidade da frequência cardíaca e a diminuição da variabilidade da pressão arterial melhorariam a modulação autonômica periférica possibilitando melhor controle da pressão arterial sistêmica.

É importante lembrar que a modulação autonômica de camundongos é assunto um tanto quanto controverso, pois enquanto alguns estudos constataram predominância simpática na modulação autonômica de repouso de camundongos acordados (DESAI et al. 1997; ISHI et al. 1996) outros verificaram maior contribuição parassimpática (SWOAP et al. 2008). As discrepâncias encontradas entre os diferentes estudos podem ser explicadas parcialmente pelas condições do ambiente de medição (ruídos, odores, luminosidade e, principalmente, temperatura), pelo tipo de instrumento utilizado para obtenção da medida (eletrocardiograma, pressão caudal ou pressão intra arterial), pelo tipo de anestésico utilizado na cirurgia de canulação, bem como seu possível efeito residual e também pelo tipo de dieta realizada (BERNSTEIN et al. 2003).

De fato, a literatura apresenta relatos de frequência cardíaca basal de camundongos entre  $387 \text{ bat.min}^{-1}$  (EVANGELHO et al 2011) e  $726 \text{ bat.min}^{-1}$  (GEHRMANN et al. 2000) e, por este motivo, recomenda-se que comparações entre diferentes estudos devam ser feitas com ressalvas.

Nossos achados foram similares aos encontrados por De Angelis et. al. (2004) que também verificaram melhora dos parâmetros autonômicos em camundongos WT treinados, contudo sem a condição de infarto. Resultados semelhantes foram encontrados por Mizuno et al. (2011) que também verificaram aumento da modulação vagal em camundongos submetidos ao treinamento físico aeróbio e

também aos encontrados por Laterza et al., (2007) que observaram, em pacientes hipertensos, adaptações barorreflexas às quais induziram redução da atividade simpática e aumento da modulação vagal cardiovascular quando estes foram submetidos ao treinamento físico aeróbico.

Ressaltamos que Soeki et al. (2008) demonstraram redução da atividade simpática cardíaca modulada por grelina com concomitante prevenção de remodelamento cardíaco de ratos infartados. Mais uma vez sugere-se que os mecanismos centrais reguladores da fome também podem interferir na modulação autonômica cardiovascular e precisam ser considerados em estudos realizados com doenças cardíacas.

Em nosso estudo, ambos os grupos WT e LDL treinados de forma intervalada apresentaram redução da frequência cardíaca de repouso em relação a seus pares não treinados. Essa redução provavelmente esteja associada ao aumento da modulação vagal, e à redução da modulação simpática após o período de treinamento físico. Essa melhora da modulação cardíaca pós-treinamento pode também estar associada ao aumento da variância do intervalo de pulso, já que o aumento da variabilidade da frequência cardíaca está relacionado a uma resposta neural de aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático (TASK FORCE, 1996; SANCHES et al. 2009; DANSON et al. 2003; De ANGELIS et al. 2004). Adicionalmente, não se pode descartar que tenham ocorrido ajustes na frequência cardíaca intrínseca, pois estudos preliminares descreveram o efeito benéfico do treinamento físico para essa variável (EVANGELISTA et al 2005; VORLUNI e VOLIANITIS 2010).



No presente trabalho não realizamos a medida da frequência cardíaca intrínseca, pois para isso seria necessário realizar o duplo bloqueio farmacológico aumentando a complexidade de execução do protocolo. Entretanto, esse seria um aspecto interessante a ser analisado e estudos futuros podem contemplar essa questão.

O exercício físico pode ser utilizado como tratamento não medicamentoso para reverter parte das disfunções provocadas pelo infarto, contudo, para isso é preciso certo cuidado para que ele não se torne um risco desnecessário para o paciente. Em um estudo realizado por Gaudron et al. (1994), os autores descreveram de forma bastante elegante o efeito do treinamento físico nas variáveis hemodinâmicas quando este foi iniciado precoce (4 dias) ou tardiamente (21 dias) após a cirurgia de ligadura de tamanho grande ou pequeno. Em nenhuma das condições houve diferença significativa nos valores pressóricos dos animais infartados, independentemente do tamanho do infarto e do tempo de início de treinamento. Contudo, devido às adaptações morfométricas mais agressivas quando o exercício foi iniciado tardiamente ele foi considerado como maior risco do que o treino iniciado precocemente.

De fato, quanto mais precoce a intervenção for iniciada, maiores serão as chances de se atenuar os prejuízos causados pelo infarto, pois a cicatrização da área isquêmica pode aumentar o depósito de colágeno no coração e conseqüentemente tornar a bomba menos eficiente (JORGE et al. 2010)

No grupo WT utilizado em nosso estudo encontramos resultados hemodinâmicos semelhantes ao de Gaudron et al. (1994), pois não houve diferença

significante nos valores pressóricos entre os grupos treinados quando comparados entre si e nem quando estes foram comparados um contra o outro.

No grupo LDL os animais infartados não treinados apresentaram pressão arterial média reduzida em relação ao grupo controle enquanto que os grupos LDL não infartado e LDL infartado treinado intervalado apresentaram valores superiores em relação aos demais grupos infartados. Apesar disso, não encontramos diferenças significantes entre o grupo LDL controle e LDL intervalado, porém nossos dados corroboram parcialmente com os achados de Trieu e Uckun (1998) que também verificaram maior pressão arterial nos animais LDL.

Nosso resultado sugere que os diferentes tipos de treinamento físico aplicados no presente estudo promoveram efeitos hemodinâmicos em diferentes magnitudes de acordo com cada linhagem. Desse modo, como os animais LDL já apresentavam disfunções basais importantes em relação ao grupo selvagem, é possível que o exercício físico não tenha sido capaz de reverter todos os efeitos deletérios do infarto.

Como já abordado anteriormente, entre os fatores que podem impedir o efeito benéfico do exercício físico, especialmente nos animais LDL, destacam-se as mudanças da circuitaria neural que promovem aumento da modulação simpática, hipertrofia cardíaca e remodelamento patológicos, maior estresse oxidativo cerebral e cardíaco com consequente disfunção endotelial à qual pode provocar rarefação capilar, aumento pressórico e risco para evento cardiovascular (PALATINI et al. 2006; CHRISTENSEN et al. 2009; HEEREN et al. 2009; CAMPOS et al. 2008;

TRIEU e UCKUN, 1998; STROES et al. 1995; CHOWDHARY et al., 2000; TRAVAGLI e GILLIS, 1994; PEHLIVANIDIS et al. 2001).)

De fato, a redução de fluxo sanguíneo pode afetar diferentes territórios corporais e para desvendar os mecanismos que explicariam com maior profundidade os efeitos isolados ou combinados da hipercolesterolemia no infarto do miocárdio, se faz necessário a realização de novos estudos.

Para os animais WT, todos os grupos infartados apresentaram redução da expressão fenotípica das fibras tipo I em relação ao grupo não infartado. O grupo WT intervalado apresentou menor distribuição fenotípica de fibras tipo IIA e maior distribuição de fibras IIX quando comparados com os demais grupos.

Quanto a área de secção transversa dos animais WT, somente o grupo intervalado demonstrou aumento em ambos os tipos de fibras quando comparados aos grupos não treinados e, adicionalmente, apresentou maior área de secção transversa da fibra tipo IIA quando coparado com o grupo LDL contínuo.

Para os animais LDL não houve diferença da distribuição fenotípica de nenhum tipo de fibra muscular em relação aos grupos o que reforça a ideia de que nem o infarto e nem o treinamento físico foram capazes de surtir efeito na musculatura destes animais.

É possível que a própria dislipidemia exerça influência nas unidades motoras e não possibilite que o infarto e o treinamento promovam alterações morfológicas nas fibras do músculo esquelético desses camundongos. Apesar disso, os grupos treinados apresentaram maior área de secção transversa das fibras tipo I em relação ao grupo LDL infartado não treinado, porém sem diferença em relação ao grupo

LDL não infartado. Para a área de secção transversa das fibras tipo IIA e para a razão capilar fibra não encontramos diferença entre os grupos.

Uma possível justificativa para a diferença encontrada entre os grupos WT treinados pode estar relacionada ao grupo muscular que nós analisamos, pois sabendo que as adaptações morfofuncionais esqueléticas são específicas aos estímulos, e que alguns grupos musculares possuem distribuição de fibras diferenciadas, é possível que o treino contínuo e o treino intervalado tenham gerado adaptações em músculos com sensibilidade específica ao tipo de treino realizado.

Um estudo que investigou o efeito de 10 semanas de treino intenso em ratas, por exemplo, não relatou qualquer alteração no músculo sóleo. Os autores demonstraram maior hipertrofia no músculo vasto lateral, enquanto que o percentual de fibras tipo I (contração lenta) foi maior no plantar e no vasto lateral profundo (LUGINBUHL et al., 1984).

No presente estudo, o mesmo pode ter ocorrido na razão capilar fibra, pois mudanças adaptativas vasculares também podem variar de acordo com o tipo de treinamento realizado. Segundo Laughlin et al. (2008) o controle vascular ocorre tanto no músculo gastrocnêmio quanto no sóleo, porém, o aumento das arteríolas e da densidade capilar ocorre com maior prevalência no músculo gastrocnêmio. Talvez por essa razão não encontramos diferenças significantes na razão capilar fibra de ambas as linhagens de animais, independentemente do infarto e do tipo de treinamento realizado.

Em estudo recente, Moreira et al. (2013) não verificaram alterações nas adaptações músculo esqueléticas quando compararam ratos infartados submetidos a

um protocolo de treino intenso com outro protocolo de treino intervalado. Contudo, para algumas variáveis funcionais ambos os grupos treinados foram melhores do que os não treinados.

Haram et. al. (2009) verificaram efeitos superiores do treinamento intenso na melhora metabólica, hemodinâmica, da capacidade física, na síntese de óxido nítrico e na redução de risco cardiovascular em ratos com síndrome metabólica quando estes foram comparados ao grupo que realizou treinamento moderado contínuo.

Wisloff et al. (2007) demonstraram efeitos superiores do treinamento intervalado de alta intensidade na função cardíaca, muscular e na capacidade física em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados ao grupo com insuficiência cardíaca que praticou treinamento moderado contínuo.

Vale ressaltar que parte das adaptações decorrentes do treinamento físico depende de processos moleculares de sinalização e que este também parece ser dependente do tipo de treinamento físico realizado (KOHN et al. 2011). Nesse aspecto, no presente estudo parte das semelhanças encontradas na magnitude dos efeitos do treino contínuo e do intervalado podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo modo como o treino intervalado foi aplicado. É sabido que as vias de sinalização para síntese proteica para hipertrofia muscular são diferentes das vias para síntese de proteínas metabólicas. Neste sentido, embora o estímulo tenha ocorrido a 80% da velocidade máxima por 4 min, o intervalo de recuperação com a mesma duração a uma carga de 40% pode ter induzido adaptações denominadas de concorrentes (WILSON et al., 2012). Sendo assim, não seria absurdo considerar que

mesmo que o treino intenso produzisse respostas adaptativas específicas para esta tarefa, a recuperação pode ter atenuado este efeito.

Diferentemente dos animais WT, o treinamento físico não provocou alterações no perfil muscular esquelético dos LDL, exceto pelo aumento da área de secção transversa das fibras do tipo I e IIA do grupo intervalado. A ausência de maiores alterações na musculatura esquelética pode ser justificada pelo fato de os LDL já apresentarem importantes adaptações nos músculos esqueléticos, conforme discutido no capítulo anterior. Dessa forma, é possível que nenhum dos treinamentos utilizados no presente estudo seja capaz de reverter um padrão que já é geneticamente estabelecido, uma vez que o modelo estudado apresenta hipercolesterolemia de origem genética. Talvez a hiperatividade simpática dos animais LDL esteja associada com as mudanças fenotípicas do músculo esquelético, pois segundo Bacurau et al. (2009), mudanças morfológicas encontradas no músculo esquelético de camundongos com insuficiência cardíaca associam-se positivamente com a atividade simpática destes animais.

### **7.3.2 – Efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado nos animais de ambas as linhagens infartadas.**

Quanto à massa corporal somente o grupo LDL intervalado apresentou menor peso do que o grupo LDL não treinado, sugerindo que esse tipo de treinamento tenha sido mais efetivo do que o contínuo. Os demais grupos não apresentaram diferença significativa de massa corporal na comparação intra grupos, nem na comparação entre grupos e tampouco entre os momentos pré e pós.

Como visto anteriormente em nossa discussão é possível que um estímulo mais intenso altere mecanismos de fome e saciedade e esses possam modular o consumo alimentar ou o gasto calórico basal desses animais de forma diferenciada (VERHAGEN et al. 2011; POPOVIC et al. 2005).

Como nenhum grupo apresentou diferença no momento pós-treinamento em relação ao momento pré-treino, medidas metabólicas, de composição corporal e de consumo alimentar poderão auxiliar em estudos futuros para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no controle de peso desses animais hipercolesterolêmicos.

Após o período de treinamento físico, todos os animais treinados demonstraram maior tolerância do que os animais não treinados, independentemente da linhagem e do tipo de treinamento físico realizado. Adicionalmente, a capacidade física desses animais foi superior em relação à condição pré-treinamento. Apesar de não significativa, os valores absolutos da tolerância ao esforço dos animais infartados não treinados foram menores no momento pós-protocolo do que na condição pré sugerindo que, em função do tempo e sem intervenção terapêutica, o infarto pode proporcionar prejuízos em magnitudes cada vez maiores (CAI et al. 2003).

Como visto anteriormente em nossas outras análises estatísticas, em ambas as linhagens os dois tipos de treinamentos físicos induziram aumento na capacidade física em relação aos animais infartados sedentários o que corrobora com achados prévios da literatura (MEDEIROS et al. 2008b; BRUM et al. 2011).

Interessantemente não encontramos diferença na magnitude de efeito entre os tipos de treinamento sugerindo mais uma vez que a equalização de intensidade e

duração se mostram determinantes para a magnitude das respostas frente ao exercício já que o treino intervalado parece provocar efeitos adicionais em relação ao contínuo, somente quando realizado em intensidades próximas ou acima do  $VO_{2\text{máx}}$  (MEYER et al. 2013; GUIRAUD et al. 2012).

Ao contrário dos achados de VANZELLI et al. (2010) e PEREIRA et al. (2009), não encontramos alteração do tamanho de infarto e nem a função cardíaca em função do treinamento físico realizado. Conforme discutido anteriormente, lembramos que nosso protocolo de treinamento iniciou-se com sessenta dias após a ligadura da coronária sugerindo que os mecanismos moleculares para reversão da lesão cardíaca já teriam ultrapassado seu tempo ótimo (HAYKOWSKY et al. 2011; De WAARD et al. 2007).

Apesar de não encontrarmos melhoria da função cardíaca observamos que os animais treinados, especialmente do grupo WT, recuperaram seus níveis pressóricos. Esse achado sugere que o treinamento físico, mesmo não melhorando a função cardíaca, pareceu proporcionar melhora em fatores periféricos os quais podem interferir nos valores pressóricos e também nos seus mecanismos de regulação.

De fato, estudos prévios demonstram benefícios do treinamento físico sobre a redução do estresse oxidativo, atenuação do sistema renina angiotensina e aumento de capilarização (FERREIRA et al. 2008; FERREIRA et al. 2011; BACURAU et al. 2009).

Outro mecanismo de regulação da pressão arterial é a modulação autonômica. Em ambas as linhagens os animais não treinados apresentaram balanço simpátovagal semelhante. Com exceção dos animais LDL treinados de forma contínuo,



verificamos que os demais grupos treinados reduziram o balanço simpátovagal em relação aos seus respectivos controles não treinados. Além disso, não houve diferença quando os grupos treinados foram comparados entre si, sugerindo que ambas as formas de treinamento surtiram os mesmos efeitos.

O índice alfa que representa a sensibilidade barorreflexa foi semelhante entre os animais da mesma linhagem independentemente do treinamento físico realizado. Contudo, os animais LDL treinados mostraram índice alfa superior em relação ao seu controle não treinado. Talvez os prejuízos causados pela hipercolesterolemia na circuitaria central sejam mais sensíveis aos estímulos do treinamento físico e em conjunto com as outras alterações periféricas possibilitam maior magnitude de resposta nos animais LDL frente à prática de treinamento físico e talvez tanto os ajustes autonômicos quanto os de controle da massa corpórea estejam associados aos moduladores centrais (SOEKI et al., 2008; SCHWENKE et al. 2012).

Quanto à massa muscular verificamos que somente o treinamento físico intervalado foi capaz de promover alterações na distribuição de fibras musculares dos animais WT, porém sem surtir qualquer efeito nos animais LDL. É plausível considerar que as alterações provocadas pela hipercolesterolemia nas unidades motoras dos animais LDL se mantenham inalteradas, mesmo com a prática de exercício físico. Além disso, a área de secção transversa de ambas as fibras musculares foi semelhante nos animais WT que não sofreu nenhuma modificação com os treinamentos físicos realizados. Os animais LDL treinados mostraram área de secção transversa das fibras tipo I superior em relação ao LDL não treinado, porém sem diferença entre os diferentes tipos de treinamentos.

Na capilaridade vascular da musculatura, ambos os grupos WT e LDL treinados aumentaram a razão capilar fibra em relação aos seus pares não treinados. Quando as linhagens treinadas foram comparadas entre si, ambos os grupos LDL apresentaram capilaridade inferior em relação ao grupo WT intervalado, porém não houve diferença entre os animais treinados da mesma linhagem. O grupo LDL não treinado também apresentou menor capilaridade indicando prejuízo adicional do infarto nesta linhagem quando comparada ao WT.

Apesar das diferenças encontradas na distribuição e na área de secção transversa das fibras e na capilaridade das linhagens, os grupos treinados não apresentaram diferença significativa de desempenho físico o que pode parecer até certo ponto contraditório. Contudo, muitos estudos relatam que o treinamento físico, além das alterações fenotípicas, também proporciona alterações metabólicas e nos mecanismos moduladores de hipertrofia ou atrofia (CUNHA et al. 2012; BRUM et al. 2011; BUENO JR et al. 2010; VOLTARELLI et al. 2012; YOSHIDA et al. 2012; TADAISHI et al. 2011; MATSAKAS et al. 2012; RODRÍGUEZ-BIES et al. 2010).

## 8 CONCLUSÃO

O presente trabalho teve por objetivo responder as seguintes perguntas: 1 – Quais as diferenças existentes entre os animais WT e LDL<sup>-/-</sup>? 2 – Qual o efeito do infarto do miocárdio nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup>? e 3 – Qual o efeito do treinamento físico contínuo ou intervalado realizados após indução de infarto nos animais WT e LDL<sup>-/-</sup>?

Sobre a primeira questão não houve diferença de massa corporal, da tolerância ao esforço, da função e da frequência cardíaca, do percentual de fibras IIX, na área de secção transversa das fibras tipo I na razão capilar fibra entre os grupos LDL<sup>-/-</sup> e WT, porém o grupo LDL<sup>-/-</sup> apresentou maior concentração sanguínea de colesterol e triglicérides, pressão arterial aumentada, maior disfunção autonômica cardíaca e vascular, maior percentual e área de secção transversa das fibras tipo IIA.

Quanto à segunda questão, o infarto promoveu ajustes semelhantes em ambas as linhagens de modo que houve aumento de peso pós-protocolo e da intolerância ao esforço, redução da função cardíaca e da pressão arterial, disautonomia cardiovascular em ambas as linhagens infartadas, porém somente o grupo WT infartado apresentou redução do percentual de fibras tipo I, aumento das fibras tipo II e declínio da área de secção transversa das fibras tipo IIA em relação ao seu controle não infartado ao passo que o grupo LDL<sup>-/-</sup> infartado demonstrou pressão arterial superior em relação ao grupo WT infartado.

Sobre a questão três os resultados observados no grupo WT isolado mostrou que nenhum dos tipos de treinamento interferiu na massa corporal, no tamanho do infarto, na pressão arterial e na razão capilar fibra. Contudo, ambos os treinamentos

proporcionaram aumento da tolerância ao esforço, da função cardíaca e do controle autonômico cardiovascular em relação ao grupo WT infartado não treinado. Adicionalmente, o grupo WT intervalado mostrou bradicardia em relação a todos os demais grupos WT e, quando comparado com o grupo WT contínuo, mostrou redução das fibras tipo IIA e aumento das fibras tipo IIX além de maior área de secção transversa das fibras tipo IIA.

Os grupos LDL-/- analisados de forma separada mostraram queda de peso em ambos os grupos treinados. Além disso, houve menor colesterol na VLDL e na LDL no grupo intervalado em relação ao grupo LDL contínuo e também maior HDL no grupo intervalado em relação aos demais grupos LDL-/. Quanto aos triglicérides, o grupo intervalado apresentou menor concentração relativa na LDL, porém foi superior na VLDL e na HDL. Na tolerância ao esforço ambos os grupos treinados mostraram aumento semelhante e o mesmo ocorreu para a função cardíaca, balanço autonômico, no componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica e área de secção transversa das fibras tipo II A. O grupo LDL intervalado apresentou valores pressóricos superiores em relação aos demais grupos LDL infartados.

Apesar de os efeitos do infarto e do treinamento físico nas duas linhagens serem semelhantes, os animais LDL apresentaram maior pressão arterial, maior disautonomia e maior magnitude de prejuízo muscular esquelético. Além disso, ambos os tipos de treinamento físico surtiram efeitos semelhantes entre si, porém algumas variáveis como pressão arterial média e razão capilar fibra apresentaram maior magnitude de alteração nos animais LDL treinados do que nos animais WT treinados.

Quanto ao infarto do miocárdio, surpreendeu o fato de não haver grandes diferenças entre as linhagens, pois é sabido que a disfunção endotelial associada à hipercolesterolemia pode colocar os animais LDL numa situação de desvantagem.

Embora pequenas diferenças nos dois tipos de treinamentos físicos tenham sido encontradas no presente estudo, o treinamento físico isocalórico e isovolumétrico, quando bem prescrito, parece ser benéfico contra doenças relacionadas à hipercolesterolemia e ao infarto do miocárdio.

Estudos adicionais poderão investigar não somente os mecanismos que justificam as diferenças encontradas entre as duas linhagens, mas também os efeitos de outros tipos de treinamentos físicos para prevenção e tratamento de fatores de risco e de doenças cardiovasculares.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 May;292(5):H2387-96.
2. Abel ED, Sweeney G. Modulation of the cardiovascular system by leptin. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2097-103.
3. ACSM Position Stand on The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and Flexibility in Adults. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1998; 30(6): 975-991.
4. Agapitou V, Dimopoulos S, Kapelios C, Karatzanos E, Manetos C, Georgantas A, Ntalianis A, Terrovitis J, Karga H, Nanas S. Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Apr;32(4):431-6.
5. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):932-40.
6. Aoki F, Honda S, Kishida H, Kitano M, Arai N, Tanaka H, Yokota S, Nakagawa K, Asakura T, Nakai Y, Mae T. Suppression by licorice flavonoids of abdominal fat accumulation and body weight gain in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007 Jan;71(1):206-14.

7. Araújo CG, Carvalho Td, Castro CL, Costa RV, Moraes RS, Oliveira Filho JA, Guimarães JI. Standardization of equipment and technics for supervised cardiovascular rehabilitation. *Arq Bras Cardiol.* 2004 Nov;83(5):448-52.
8. Aronow WS. Treatment after myocardial infarction. *Compr Ther.* 2007 Spring;33(1):39-47.
9. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, Després JP, Shah PK, Kastelein JJ, Wareham NJ, Boekholdt SM, Khaw KT. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 29;55(1):35-41.
10. Bacurau AV, Jardim MA, Ferreira JC, Bechara LR, Bueno CR Jr, Alba-Loureiro TC, Negrao CE, Casarini DE, Curi R, Ramires PR, Moriscot AS, Brum PC. Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J Appl Physiol.* 2009 May;106(5):1631-40.
11. Baldo MP, Teixeira AK, Rodrigues SL, Mill JG. Acute arrhythmogenesis after myocardial infarction in normotensive rats: influence of high salt intake. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar;50(3-4):473-7.
12. Barbour, K.A., Miller, N.H. 2008. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 13, 81-89.
13. Barboza CA, Rocha LY, Mostarda CT, Figueroa D, Caperuto EC, De Angelis K, Irigoyen MC, Rodrigues B. Ventricular and autonomic benefits of exercise

- training persist after detraining in infarcted rats. *Eur J Appl Physiol*. 2013 May;113(5):1137-46.
14. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci*. 2011 Mar;29(6):547-53.
  15. Bayat H, Swaney JS, Ander AN, Dalton N, Kennedy BP, Hammond HK, Roth DM. Progressive heart failure after myocardial infarction in mice. *Basic Res Cardiol*. 2002 May;97(3):206-13.
  16. Bernstein D. Exercise assessment of transgenic models of human cardiovascular disease. *Physiol Genomics*. 2003 May 13;13(3):217-26.
  17. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A, Irigoyen MC, Rigatto K. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008 Nov;21(11):1188-93.
  18. Besler C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med*. 2012 Apr;4(4):251-68.
  19. Bigi R, Desideri A, Rambaldi R, Cortigiani L, Sponzilli C, Fiorentini C. Angiographic and prognostic correlates of cardiac output by cardiopulmonary exercise testing in patients with anterior myocardial infarction. *Chest*. 2001 Sep;120(3):825-33.
  20. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol*. 1994 Jun;76(6):2253-61.



21. Brum PC, Bacurau AV, Medeiros A, Ferreira JC, Vanzelli AS, Negrão CE. Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res.* 2011 Sep;44(9):827-35.
22. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 2000 Dec;36(6):1018-22.
23. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacurau AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca<sup>2+</sup> handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiol.* 2010 Sep;109(3):702-9.
24. Cai D, Xaymardan M, Holm JM, Zheng J, Kizer JR, Edelberg JM. Age-associated impairment in TNF-alpha cardioprotection from myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Aug;285(2):H463-9.
25. Campos C, Bertagnolli M, Evangelho J, Tusset C, Belló-Klein A, Irigoyen MC, Rigatto K. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in the LDL receptor knockout mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2008 Aug;60(4-5):329-35.
26. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, Gibson CM, Pollack CV Jr, Ornato JP, Zalenski RJ, Penney J, Tiefenbrunn AJ, Greenland P. NRMI Investigators. Atherosclerotic risk factors and their association with hospital mortality among patients with first myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2012 Nov 1;110(9):1256-61.
27. Chicco AJ. Exercise training in prevention and rehabilitation: which training mode is best? *Minerva Cardioangiol.* 2008 Oct;56(5):557-70.

28. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000;36:264–9
29. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1999 Jul;145(1):181-6.
30. Chung, C.J., Schulze, P.C. 2011. Exercise as a nonpharmacologic intervention in patients with heart failure. *The Physician and sportsmedicine* 39, 37-43.
31. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet*. 1990;335(8681):63-6.
32. Conn EH, Williams RS, Wallace AG Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1982;49(2):296-300.
33. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS, Tolson H. Training intensity, blood lipids, and apolipoproteins in men with high cholesterol. *J Appl Physiol*. 1997 Jan;82(1):270-7.
34. Csont T, Bereczki E, Bencsik P, Fodor G, Görbe A, Zvara A, Csonka C, Puskás LG, Sántha M, Ferdinandy P. Hypercholesterolemia increases myocardial oxidative and nitrosative stress thereby leading to cardiac dysfunction in apoB-100 transgenic mice. *Cardiovasc Res*. 2007 Oct 1;76(1):100-9.
35. Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixão NA, Campos JC, Ferreira JC, Leal ML, Negrão CE, Moriscot AS, Wisløff U, Brum PC. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One*. 2012;7(8):e41701.

36. Danson EJ, Paterson DJ. Enhanced neuronal nitric oxide synthase expression is central to cardiac vagal phenotype in exercise-trained mice. *J Physiol*. 2003 Jan 1;546(Pt 1):225-32.
37. D'Antona G, Mascaro A, Monopoli A, Miglietta D, Ongini E, Bottinelli R. Kaminski Nitric oxide prevents atorvastatin-induced skeletal muscle dysfunction and alterations in mice. *Muscle Nerve*. 2013 Jan;47(1):72-80.
38. De Angelis K, Leirner AA, Irigoyen MC, Cestari IA. Nonstimulated cardiomyoplasty improves hemodynamics in myocardial-infarcted rats. *Artif Organs*. 2001 Nov;25(11):939-43.
39. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WR, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, Irigoyen MC. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *J Appl Physiol*. 2004 Jun;96(6):2174-8.
40. De Angelis KL, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LR, Gadonski G, Lacchini S, Fernandes TG, Irigoyen MC. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res*. 2000 Jun;33(6):635-41.
41. De Oliveira J, Hort MA, Moreira EL, Glaser V, Ribeiro-do-Valle RM, Prediger RD, Farina M, Latini A, de Bem AF. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Neuroscience*. 2011 Dec 1;197:99-106.
42. De Smet HR, Menadue MF, Oliver JR, Phillips PA. Increased thirst and vasopressin secretion after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Nov;285(5):R1203-11.

43. De Waard MC, Van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, Dekkers DH, Schoonderwoerd K, Schuurbiers HC, de Crom R, Stienen GJ, Sipido KR, Lamers JM, Duncker DJ. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circ Res.* 2007 Apr 13;100(7):1079-88.
44. Desai KH, Sato R, Schauble E, Barsh GS, Kobilka BK, Bernstein D. Cardiovascular indexes in the mouse at rest and with exercise: new tools to study models of cardiac disease. *Am J Physiol.* 1997 Feb;272(2 Pt 2):H1053-61.
45. Ericsson M, Andersson KB, Amundsen BH, Torp SH, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM, Ellingsen Ø. High-intensity exercise training in mice with cardiomyocyte-specific disruption of Serca2. *J Appl Physiol.* 2010 May;108(5):1311-20.
46. Ericsson M, Sjøland C, Andersson KB, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM, Ellingsen Ø. Exercise training before cardiac-specific Serca2 disruption attenuates the decline in cardiac function in mice. *J Appl Physiol.* 2010 Dec;109(6):1749-55.
47. European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines; EACPR, Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J; Document Reviewers, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(16):1967-74;
48. Evangelho JS, Casali KR, Campos C, De Angelis K, Veiga AB, Rigatto K. Hypercholesterolemia magnitude increases sympathetic modulation and

- coagulation in LDLr knockout mice. *Auton Neurosci*. 2011 Jan 20;159(1-2):98-103.
49. Evangelista FS, Martuchi SE, Negrão CE, Brum PC. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Jul;38(7):1141-6.
50. Fantino M. Role of lipids in the control of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Mar;14(2):138-44.
51. Ferreira JC, Bacurau AV, Bueno CR Jr, Cunha TC, Tanaka LY, Jardim MA, Ramires PR, Brum PC. Aerobic exercise training improves Ca<sup>2+</sup> handling and redox status of skeletal muscle in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010 Apr;235(4):497-505.
52. Ferreira JC, Bacurau AV, Evangelista FS, Coelho MA, Oliveira EM, Casarini DE, Krieger JE, Brum PC. The role of local and systemic renin angiotensin system activation in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Jan;294(1):R26-32.
53. Ferreira JC, Moreira JB, Campos JC, Pereira MG, Mattos KC, Coelho MA, Brum PC. Angiotensin receptor blockade improves the net balance of cardiac Ca<sup>(2+)</sup> handling-related proteins in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *Life Sci*. 2011 Mar 28;88(13-14):578-85.
54. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, Rotta DR, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jun-Jul;9(6-7):630-6.
55. Fuster JJ, Castillo AI, Zaragoza C, Ibáñez B, Andrés V. Animal models of atherosclerosis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;105:1-23.)

56. Gao XM, Dart AM, Dewar E, Jennings G, Du XJ. Serial echocardiographic assessment of left ventricular dimensions and function after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res.* 2000 Jan 14;45(2):330-8.)
57. Gao XM, Ming Z, Su Y, Fang L, Kiriazis H, Xu Q, Dart AM, Du XJ. Infarct size and post-infarct inflammation determine the risk of cardiac rupture in mice. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 6;143(1):20-8.
58. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):402-12.
59. Gehrman J, Hammer PE, Maguire CT, Wakimoto H, Triedman JK, Berul CI. Phenotypic screening for heart rate variability in the mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 Aug;279(2):H733-40.
60. Giada F, Biffi A, Agostoni P, Anedda A, Belardinelli R, Carlon R, Carù B, D'Andrea L, Delise P, De Francesco A, Fattiroli F, Guglielmi R, Guiducci U, Pelliccia A, Penco M, Perticone F, Thiene G, Vona M, Zeppilli P; Joint Italian Societies' Task Force on Sports Cardiology. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 May;9(5):529-44.
61. Girod WG, Jones SP, Sieber N, Aw TY, Lefer DJ. Effects of hypercholesterolemia on myocardial ischemia-reperfusion injury in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Nov;19(11):2776-81.
62. Gladysheva IP, Wang D, McNamee RA, Houg AK, Mohamad AA, Fan TM, Reed GL. Corin overexpression improves cardiac function, heart failure, and

survival in mice with dilated cardiomyopathy. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):327-32.

63. Goh J, Ladiges WC. A novel long term short interval physical activity regime improves body composition in mice. *BMC Res Notes*. 2013 Feb 19;6:66.
64. Goodrick CL. Body weight change over the life span and longevity for C57BL/6J mice and mutations which differ in maximal body weight. *Gerontology*. 1977;23(6):405-13.
65. Gould KE, Taffet GE, Michael LH, Christie RM, Konkol DL, Pocius JS, Zachariah JP, Chaupin DF, Daniel SL, Sandusky GE Jr, Hartley CJ, Entman ML. Heart failure and greater infarct expansion in middle-aged mice: a relevant model for postinfarction failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Feb;282(2):H615-21.
66. Gremeaux V, Drigny J, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Gayda M. Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Nov;91(11):941-50.
67. Guiraud T, Labrunee M, Gaucher-Cazalis K, Despas F, Meyer P, Bosquet L, Gales C, Vaccaro A, Bousquet M, Galinier M, Sénard JM, Pathak A. High-Intensity Interval Exercise Improves Vagal Tone and Decreases Arrhythmias in CHF. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Apr 15.
68. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*. 2012 Jul 1;42(7):587-605.

69. Guo J, Hall KD. Predicting changes of body weight, body fat, energy expenditure and metabolic fuel selection in C57BL/6 mice. *PLoS One*. 2011 Jan 5;6(1):e15961.
70. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, Hagve M, Khalid AM, Wisløff U, Larsen TS, Aasum E. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. *J Appl Physiol*. 2011 Nov;111(5):1235-41.
71. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High and moderate intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2013 Mar 14.
72. Halbe JK, Sweitzer NK. Determinants of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2547-8;
73. Hämäläinen N, Pette D. The histochemical profiles of fast fiber types IIB, IID, and IIA in skeletal muscles of mouse, rat, and rabbit. *J Histochem Cytochem*. 1993 May;41(5):733-43.
74. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for



the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.

75. Hanrath P, Bleifeld W, Mathey D. Assessment of left ventricular function and hemodynamic reserve by volume loading in acute myocardial infarction. *Eur J Cardiol*. 1975 Aug;3(2):99-106.
76. Hans CP, Feng Y, Naura AS, Zerfaoui M, Rezk BM, Xia H, Kaye AD, Matrougui K, Lazartigues E, Boulares AH. Protective effects of PARP-1 knockout on dyslipidemia-induced autonomic and vascular dysfunction in ApoE mice: effects on eNOS and oxidative stress. *PLoS One*. 2009 Oct 13;4(10):e7430.
77. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005; 352(16):1685–1695.
78. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, Gilligan LJ, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Wisløff U. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res*. 2009 Mar 1;81(4):723-32.
79. Harthmann AD, De Angelis K, Costa LP, Senador D, Schaan BD, Krieger EM, Irigoyen MC. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2007 May 30;133(2):115-20.
80. Hayakawa H, Raij L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens*. 1999 May;17(5):611-9.

81. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, Warburton D, Jones L, Clark AM. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011 Apr 4;12:92.
82. Heeren MV, De Sousa LE, Mostarda C, Moreira E, Machert H, Rigatto KV, Wichl RB, Irigoyen MC, De Angelis K. Exercise improves cardiovascular control in a model of dislipidemia and menopause. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2):200-4.
83. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44.
84. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, Simonsen T, Helgesen C, Hjorth N, Bach R, Hoff J. Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Apr;39(4):665-71.

85. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance: a hypothalamic perspective. *Endocrinology*. 2001;142:4163–4169.
86. Huang BS, Leenen FH. The brain renin-angiotensin-aldosterone system: a major mechanism for sympathetic hyperactivity and left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep*. 2009 Jun;6(2):81-8.
87. Huang CX, Yuan MJ, Huang H, Wu G, Liu Y, Yu SB, Li HT, Wang T. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. *Peptides*. 2009 Dec;30(12):2286-91.
88. Huang Y, Walker KE, Hanley F, Narula J, Houser SR, Tulenko TN. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):97-102.
89. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, Consolim-Colombo F, Belló-Klein A, De Angelis K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):998-1003.
90. Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL, Gerard RD, Hammer RE, Herz J. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):883-93.
91. Ishii K, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability. *Lab Anim*. 1996 Oct;30(4):359-64.

92. Jegger D, Mallik AS, Nasratullah M, Jeanrenaud X, da Silva R, Tevaearai H, von Segesser LK, Stergiopoulos N. The effect of a myocardial infarction on the normalized time-varying elastance curve. *J Appl Physiol*. 2007 Mar;102(3):1123-9.
93. Jeukendrup AE, Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med*. 2005 Feb;26 Suppl 1:S28-37.
94. Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF- $\beta$  superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE(-/-) mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Nov-Dec;21(6):499-505.
95. Johns TN, Olson BJ. Experimental myocardial infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg*. 1954 Nov;140(5):675-82.;
96. Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT, Malfitano C, Loureiro TC, Medeiros A, Curi R, Brum PC, Lacchini S, Montano N, De Angelis K, Irigoyen MC. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):904-12.;
97. Kaikkonen P, Hynynen E, Mann T, Rusko H, Nummela A. Heart rate variability is related to training load variables in interval running exercises. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Mar;112(3):829-38.
98. Kaminski HJ, Andrade FH. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. *Neuromuscul Disord*. 2001 Sep;11(6-7):517-24.

99. Kang BY, Wang W, Palade P, Sharma SG, Mehta JL. Cardiac hypertrophy during hypercholesterolemia and its amelioration with rosuvastatin and amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Oct;54(4):327-34.
100. Kanno S, Lerner DL, Schuessler RB, Betsuyaku T, Yamada KA, Saffitz JE, Kovacs A. Echocardiographic evaluation of ventricular remodeling in a mouse model of myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Jun;15(6):601-9.
101. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend.* 2006;3(1):61-70.
102. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisløff U, Ellingsen Ø. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res.* 2005 Jul 1;67(1):161-72.
103. Kemi OJ, Wisloff U. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010 Jan-Feb;30(1):2-11.
104. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987 Feb 1;59(4):256-62.
105. Klocke R, Tian W, Kuhlmann MT, Nikol S. Surgical animal models of heart failure related to coronary heart disease. *Cardiovasc Res.* 2007 Apr 1;74(1):29-38.;
106. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007 May 28;167(10):999-1008.

107. Koh SG, Brenner DA, Korzick DH, Tickerhoof MM, Apstein CS, Saupe KW. Exercise intolerance during post-MI heart failure in rats: prevention with supplemental dietary propionyl-L-carnitine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Jan;17(1):7-14
108. Kohn TA, Essén-Gustavsson B, Myburgh KH. Specific muscle adaptations in type II fibers after high-intensity interval training of well-trained runners. *Scand J Med Sci Sports.* 2011 Dec;21(6):765-72.
109. Koike MK, Consolim-Colombo FM, Ida F, Moreira ED, Krieger EM. Baroreceptor function after myocardial infarction in rats. In: Scientific Meeting of the international Society of Hypertension (abstract). 1996; 16. Glasgow: p. 478.
110. Koskinen P, Kupari M, Virolainen J, Stjernvall J, Jolkkonen J, Tuomilehto J, Tikkanen MJ. Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in hypercholesterolaemia. *Clin Physiol.* 1995 Sep;15(5):483-9.
111. Krawczewski Carhuatanta KA, Demuro G, Tschöp MH, Pfluger PT, Benoit SC, Obici S. Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity. *Endocrinology.* 2011 Jul;152(7):2655-64.
112. Krieger EM, Brum PC, Negrão CE State-of-the-Art lecture: influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1999 Oct;34(4 Pt 2):720-3.
113. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478-84.
114. Labarthe, D.R., Dunbar, S.B. 2012. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond. *Circulation* 125, 2667-2676.

115. Lacerda JE, Consolim-Colombo FM, Moreira ED, Ida F, Silva GJ, Irigoyen MC, Krieger EM. Influence of cardiopulmonary reflex on the sympathetic activity during myocardial infarction. *Auton Neurosci*. 2007 May 30;133(2):128-35.
116. Lamina S, Okoye GC. Therapeutic effect of a moderate intensity interval training program on the lipid profile in men with hypertension: a randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract*. 2012 Jan-Mar;15(1):42-7.
117. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1298-306.
118. Laughlin MH, Roseguini B. Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 7:71-88.
119. Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME. Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. *Circulation*. 1979 Dec;60(7):1519-26.
120. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):219-29.
121. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da IC no Brasil. *Rev Bras de Hipertensão*. 2001;8(4):383-92.

122. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004 May;43(5):977-82.
123. Liu YH, Lu M, Xie ZZ, Hua F, Xie L, Gao JH, Koh YH, Bian JS. Hydrogen sulfide prevents heart failure development via inhibition of renin release from mast cells in the isoproterenol treated rats. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Apr 15.
124. Luginbuhl AJ, Dudley GA, Staron RS. Fiber type changes in rat skeletal muscle after intense interval training. *Histochemistry*. 1984;81(1):55-8.
125. Lujan HL, DiCarlo SE. Cardiac output, at rest and during exercise, before and during myocardial ischemia, reperfusion, and infarction in conscious mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Feb 15;304(4):R286-95.
126. Lutgens E, Daemen MJ, de Muinck ED, Debets J, Leenders P, Smits JF. Chronic myocardial infarction in the mouse: cardiac structural and functional changes. *Cardiovasc Res*. 1999 Mar;41(3):586-93.
127. MacDonald MJ, Currie KD. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin Sci (Lond)*. 2009 Feb;116(4):315-6.
128. Maiorana A. Interval training confers greater gains than continuous training in people with heart failure. *J Physiother*. 2012;58(3):199.
129. Manetos C, Dimopoulos S, Tzani G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, Agapitou V, Ntalianis A, Terrovitis J, Nanas S. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Dec;30(12):1403-8.



130. Manetta J, Brun JF, Prefaut C, Mercier J. Substrate oxidation during exercise at moderate and hard intensity in middle-aged and young athletes vs sedentary men. *Metabolism*. 2005 Nov;54(11):1411-9.
131. Mann DL, Foale RA, Gillam LD, Schoenfeld D, Newell J, Weyman AE. Early natural history of regional left ventricular dysfunction after experimental myocardial infarction. *Am Heart J*. 1988 Mar;115(3):538-46.
132. Mao Y, Tokudome T, Otani K, Kishimoto I, Miyazato M, Kangawa K. Excessive sympathoactivation and deteriorated heart function after myocardial infarction in male ghrelin knockout mice. *Endocrinology*. 2013 May;154(5):1854-63.
133. Mao Y, Tokudome T, Otani K, Kishimoto I, Miyazato M, Kangawa K. Excessive sympathoactivation and deteriorated heart function after myocardial infarction in male ghrelin knockout mice. *Endocrinology*. 2013 May;154(5):1854-63.
134. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Middlekauff HR, Negrão CE, Rondon MU. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011 Dec;58(6):1049-56.
135. Martínez G, Rigotti A, Acevedo M, Navarrete C, Rosales J, Giugliano RP, Corbalán R. Cholesterol Levels and the Association of Statins With In-Hospital Mortality of Myocardial Infarction Patients Insights From a Chilean Registry of Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2013 Mar 14. doi: 10.1002/clc.22110. [Epub ahead of print].

136. Matsakas A, Macharia R, Otto A, Elashry MI, Mouisel E, Romanello V, Sartori R, Amthor H, Sandri M, Narkar V, Patel K. Exercise training attenuates the hypermuscular phenotype and restores skeletal muscle function in the myostatin null mouse. *Exp Physiol*. 2012 Jan;97(1):125-40.
137. Maurer MS, Schulze PC. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: shifting focus from the heart to peripheral skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 10;60(2):129-31.
138. Maxwell AJ, Niebauer J, Lin PS, Tsao PS, Bernstein D, Cooke JP. Hypercholesterolemia impairs exercise capacity in mice. *Vasc Med*. 2009 Aug;14(3):249-57.
139. May CN, Yao ST, Booth LC, Ramchandra R. Cardiac sympathoexcitation in heart failure. *Auton Neurosci*. 2013 Apr;175(1-2):76-84.
140. McGaffin KR, Witham WG, Yester KA, Romano LC, O'Doherty RM, McTiernan CF, O'Donnell CP. Cardiac-specific leptin receptor deletion exacerbates ischaemic heart failure in mice. *Cardiovasc Res*. 2011 Jan 1;89(1):60-71.
141. Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS, Rosa KT, Mattos KC, Casarini DE, Irigoyen MC, Krieger EM, Krieger JE, Negrão CE, Brum PC. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol*. 2008 Jan;104(1):103-9.
142. Medeiros A, Vanzelli AS, Rosa KT, Irigoyen MC, Brum PC. Effect of exercise training and carvedilol treatment on cardiac function and structure in mice with

- sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(9):812-7.
143. Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K, Santanam N, Parthasarathy S. Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2001;21:1681–8.
144. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation.* 2005 Aug 2;112(5):651-7.
145. Meissner M, Lombardo E, Havinga R, Tietge UJ, Kuipers F, Groen AK. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis.* 2011 Oct;218(2):323-9.
146. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, Lisheng L; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011 Feb;40(1):139-46.
147. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, Essfeld D, Roskamm H. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training. *Eur Heart J.* 1996 Jul;17(7):1040-7.
148. Meyer P, Gayda M, Juneau M, Nigam A. High-intensity aerobic interval exercise in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013 Jun;10(2):130-8.
149. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, Urhausen A, Williams MA; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; American

Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012 Nov-Dec;32(6):327-50.)

150. Miao CY, Xie HH, Zhan LS, Su DF. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *J Hypertens.* 2006 Jun;24(6):1125-35.
151. Mill JG, Vassallo DV, Leite CM. Time course of changes in heart rate and sympathetic tone after coronary artery ligation in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(8):855-8.
152. Minami K, Hasegawa M, Ito H, Nakamura A, Tomii T, Matsumoto M, Orita S, Matsushima S, Miyoshi T, Masuno K, Torii M, Koike K, Shimada S, Kanemasa T, Kihara T, Narita M, Suzuki T, Kato A. Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J Pharmacol Sci.* 2009 Sep;111(1):60-72.
153. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, Gjerde L, Myklebust G, Walderhaug L, Brattbakk L, Hole T, Graven T, Stølen TO, Amundsen BH, Mølmen-Hansen HE, Støylen A, Wisløff U, Slørdahl SA. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2012 Jan;26(1):33-44.
154. Montecucco F, Braunersreuther V, Lenglet S, Delattre BM, Pelli G, Buatois V, Guilhot F, Galan K, Vuilleumier N, Ferlin W, Fischer N, Vallée JP, Kosco-Vilbois M, Mach F. CC chemokine CCL5 plays a central role impacting infarct

- size and post-infarction heart failure in mice. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(15):1964-74.
155. Moraes-Silva IC, Mostarda CT, Moreira ED, Silva KA, Dos Santos F, De Angelis K, Farah VD, Irigoyen MC. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. *J Appl Physiol*. 2013 Jan 17. [Epub ahead of print].
156. Moreira EL, de Oliveira J, Dutra MF, Santos DB, Gonçalves CA, Goldfeder EM, de Bem AF, Prediger RD, Aschner M, Farina M. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease? *Toxicol Sci*. 2012 Dec;130(2):373-82.
157. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, Wisloff U, Brum PC. High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *J Appl Physiol*. 2013 Feb 21.
158. Morris JN, Crawford MD. Coronary Heart Disease and Physical Activity of Work *Br Med J*. 1958;2:1485-96.
159. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;ii:1053-1057,1111-1120.
160. Mostarda C, Rodrigues B, Vane M, Moreira ED, Rosa KT, Moraes-Silva IC, Lacchini S, Casarini DE, De Angelis K, Irigoyen MC. Autonomic impairment after myocardial infarction: role in cardiac remodelling and mortality. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Apr;37(4):447-52.
161. Mulder M, Jansen PJ, Janssen BJ, van de Berg WD, van der Boom H, Havekes LM, de Kloet RE, Ramaekers FC, Blokland A. Low-density lipoprotein receptor-knockout mice display impaired spatial memory associated with a

decreased synaptic density in the hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2004 Jun;16(1):212-9.

162. Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2010 Nov 19;145(2):312-4.
163. Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J.* 2009 Nov;158(5):734-41.
164. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997 May 17;349(9063):1436-42.
165. Musa DI, Adeniran SA, Dikko AU, Sayers SP. The effect of a high-intensity interval training program on high-density lipoprotein cholesterol in young men. *J Strength Cond Res.* 2009 Mar;23(2):587-92.
166. Nagatomo F, Gu N, Fujino H, Takeda I, Tsuda K, Ishihara A. Skeletal muscle characteristics of rats with obesity, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Oct;16(5):576-85.
167. Naghshin J, Rodriguez RH, Davis EM, Romano LC, McGaffin KR, O'Donnell CP. Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure. *J Appl Physiol.* 2012 Sep 1;113(5):791-8.
168. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Sabanai K, Tanimoto A, Nagasaki M, Tasaki H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y, Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation.* 2008 Apr 29;117(17):2211-23.

169. Napoli C, Williams-Ignarro S, De Nigris F, Lerman LO, Rossi L, Guarino C, Mansueto G, Di Tuoro F, Pignalosa O, De Rosa G, Sica V, Ignarro LJ. Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 8;101(23):8797-802.
170. Naughton J, Dorn J, Oberman A, Gorman PA, Cleary P. Maximal exercise systolic pressure, exercise training, and mortality in myocardial infarction patients. *Am J Cardiol*. 2000 Feb 15;85(4):416-20.
171. Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol*. 1993 Aug;265(2 Pt 2):R365-70.
172. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Tsao PS, Kosek J, Bernstein D, Cooke JP. Impaired aerobic capacity in hypercholesterolemic mice: partial reversal by exercise training. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):H1346-54.
173. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science*. 2003 Feb; 299(5608):896-9.
174. Nybo L, Sundstrup E, Jakobsen MD, Mohr M, Hornstrup T, Simonsen L, Bülow J, Randers MB, Nielsen JJ, Aagaard P, Krstrup P. High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Oct;42(10):1951-8.

175. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure-- skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J*. 2013;77(2):293-300.
176. Okraiee K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):7-15
177. Ouwens DM, Boer C, Fodor M, de Galan P, Heine RJ, Maassen JA, Diamant M. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia*. 2005 Jun;48(6):1229-37.
178. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens*. 2006 Jul;24(7):1375-81.
179. Patten RD, Aronovitz MJ, Deras-Mejia L, Pandian NG, Hanak GG, Smith JJ, Mendelsohn ME, Konstam MA. Ventricular remodeling in a mouse model of myocardial. *Am J Physiol*. 1998 May;274(5 Pt 2):H1812-20.
180. Pearte, C.A., Furberg, C.D., O'Meara, E.S., Psaty, B.M., Kuller, L., Powe, N.R., Manolio, T. Characteristics and baseline clinical predictors of future fatal versus nonfatal coronary heart disease events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006.113, 2177-2185.
181. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Bouloukos VJ, Kontopoulos AG. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001 Aug;157(2):463-9.
182. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, Oliveira EM, Krieger JE, Brum PC. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of



- sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Apr;105(6):843-50.
183. Perman JC, Boström P, Lindbom M, Lidberg U, StÅhlman M, Hägg D, Lindskog H, Scharin Täng M, Omerovic E, Mattsson Hultén L, Jeppsson A, Petursson P, Herlitz J, Olivecrona G, Strickland DK, Ekroos K, Olofsson SO, Borén J. The VLDL receptor promotes lipotoxicity and increases mortality in mice following an acute myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2625-40.
184. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*. 1979 Apr;44(4):503-12.
185. Piepoli, M.F., Conraads, V., Corra, U., Dickstein, K., Francis, D.P., Jaarsma, T., McMurray, J., Pieske, B., Piotrowicz, E., Schmid, J.P., Anker, S.D., Solal, A.C., Filippatos, G.S., Hoes, A.W., Gielen, S., Giannuzzi, P., Ponikowski, P.P. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Heart Failure* 2011 13, 347-357.
186. Pinamonti B, Merlo M, Nangah R, Korcova R, Di Lenarda A, Barbati G, Sinagra G.P. The progression of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in hypertrophic cardiomyopathy: clinical and prognostic significance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Sep;11(9):669-77.
187. Pons S, Fornes P, Hagege AA, Heudes D, Giudicelli JF, Richer C. Survival, haemodynamics and cardiac remodelling follow up in mice after myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003 Jan-Feb;30(1-2):25-31.

188. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Mar 1;302(5):H1050-63.
189. Popovic V, Duntas LH. Leptin TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise. *Horm Metab Res*. 2005 Sep;37(9):533-7.
190. Rakobowchuk M, Harris E, Taylor A, Cubbon RM, Birch KM. Moderate and heavy metabolic stress interval training improve arterial stiffness and heart rate dynamics in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Apr;113(4):839-49.
191. Raman KG, Gandley RE, Rohland J, Zenati MS, Tzeng E. Early hypercholesterolemia contributes to vasomotor dysfunction and injury associated atherogenesis that can be inhibited by nitric oxide. *J Vasc Surg*. 2011 Mar;53(3):754-63.
192. Råmunddal T, Lindbom M, Scharin-Täng M, Stillemark-Billton P, Boren J, Omerovic E. Overexpression of apolipoprotein-B improves cardiac function and increases survival in mice with myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jul 31;385(3):336-40.
193. Reimann M, Julius U, Haink K, Lippold B, Tselmin S, Bornstein SR, Reichmann H, Rüdiger H, Ziemssen T. LDL apheresis improves deranged cardioagal modulation in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2010 Nov;213(1):212-7.
194. Ren L, Li Y, Li Y, Tang R, Hu D, Sheng Z, Liu N. The inhibitory effects of rosiglitazone on cardiac hypertrophy through modulating the renin-angiotensin

- system in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Cell Biochem Funct.* 2010 Jan;28(1):58-65.
195. Rocco DD, Okuda LS, Pinto RS, Ferreira FD, Kubo SK, Nakandakare ER, Quintão EC, Catanozi S, Passarelli M. Aerobic exercise improves reverse cholesterol transport in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Lipids.* 2011 Jul;46(7):617-25.
196. Rodrigues B, Figueroa DM, Fang J, Rosa KT, Llesuy S, De Angelis K, Irigoyen MC. Short-term diabetes attenuates left ventricular dysfunction and mortality rates after myocardial infarction in rodents. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(8):1437-42.
197. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT, Rosa KT, Medeiros A, Malfitano C, de Souza AL Jr, Viegas KA, Lacchini S, Curi R, Brum PC, De Angelis K, Irigoyen MC. Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. *J Card Fail.* 2012 Sep;18(9):734-44.
198. Rodrigues B, Mostarda CT, Jorge L, Barboza CA, Grans CF, De Angelis K, Irigoyen MC. Impact of myocardial infarction on cardiac autonomic function in diabetic rats. *J Diabetes Complications.* 2013 Jan-Feb;27(1):16-22.
199. Rodríguez-Bies E, Santa-Cruz Calvo S, Fontán-Lozano A, Peña Amaro J, Berral de la Rosa FJ, Carrión AM, Navas P, López-Lluch G. Muscle physiology changes induced by every other day feeding and endurance exercise in mice: effects on physical performance. *PLoS One.* 2010 Nov 9;5(11):e13900.
200. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ,

- Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220.
201. Rognmo Ø, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Mølsted P, Myhr NE, Grimsmo J, Wisløff U. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation*. 2012 Sep 18;126(12):1436-40.
202. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM, Krieger JE, Negrão CE, Brum PC. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca<sup>2+</sup> handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics*. 2007 May 11;29(3):246-52.
203. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, Rondon MU, Mattos KC, Coelho MA, Silva GJ, Brum PC, Fiorino P, Irigoyen MC, Krieger EM, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Dec;291(6):H2801-6.
204. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006 Sep;19(9):951-7.
205. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990 Dec 1;301(6763):1248-51.
206. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on

sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):854-60.

207. Rush JW, Green HJ, Maclean DA, Code LM. Oxidative stress and nitric oxide synthase in skeletal muscles of rats with post-infarction, compensated chronic heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2005 Nov;185(3):211-8.
208. Sanches IC, Sartori M, Jorge L, Irigoyen MC, De Angelis K. Tonic and reflex cardiovascular autonomic control in trained-female rats. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Oct;42(10):942-8.
209. Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Cragg PA, Shirai M, Kangawa K. One dose of ghrelin prevents the acute and sustained increase in cardiac sympathetic tone after myocardial infarction. *Endocrinology*. 2012 May;153(5):2436-43.
210. Sidney S, Rosamond WD, Howard VJ, Luepker RV. The "heart disease and stroke statistics--2013 update" and the need for a national cardiovascular surveillance system. *National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention. Circulation*, 2013. 1;127(1):21-3.
211. Silva BM, Neves FJ, Negrão MV, Alves CR, Dias RG, Alves GB, Pereira AC, Rondon MU, Krieger JE, Negrão CE, DA Nóbrega AC. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and adaptation of parasympathetic modulation to exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Sep;43(9):1611-8.
212. Simonini A, Long CS, Dudley GA, Yue P, McElhinny J, Massie BM. Heart failure in rats causes changes in skeletal muscle morphology and gene expression that are not explained by reduced activity. *Circulation research* 79: 128-713 136, 1996.

213. Smith CC, Mocanu MM, Davidson SM, Wynne AM, Simpkin JC, Yellon DM. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects. *Br J Pharmacol.* 2006 Sep;149(1):5-13.
214. Soares, P.P., Nobrega A.C., Ushizima, M.R., Irigoyen, M.C.. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton. Neurosci.*, 113 (2004), pp. 24–31.).
215. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Jan;294(1):H426-32.
216. Sposito, A.C., Caramelli, B., Fonseca, F.A., Bertolami, M.C., Afiune Neto, A., Souza, A.D., Lottenberg, A.M., Chacra, A.P., Faludi, A.A., Loures-Vale, A.A., Carvalho, A.C., Duncan, B., Gelonese, B., Polanczyk, C., Rodrigues Sobrinho, C.R., Scherr, C., Karla, C., Armaganijan, D., Moriguchi, E., Saraiva, F., Pichetti, G., Xavier, H.T., Chaves, H., Borges, J.L., Diamant, J., Guimaraes, J.I., Nicolau, J.C., dos Santos, J.E., de Lima, J.J., Vieira, J.L., Novazzi, J.P., Faria Neto, J.R., Torres, K.P., Pinto Lde, A., Bricarello, L., Bodanese, L.C., Introcaso, L., Malachias, M.V., Izar, M.C., Magalhaes, M.E., Schmidt, M.I., Scartezini, M., Nobre, M., Foppa, M., Forti, N.A., Berwanger, O., Gebara, O.C., Coelho, O.R., Maranhao, R.C., dos Santos Filho, R.D., Costa, R.P., Barreto, S., Kaiser, S., Ihara, S., Carvalho, T., Martinez, T.L., Relvas, W.G., Salgado, W. 2007. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 88 Suppl 1, 2-19.
217. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev* 2001; 1: 209–237.
218. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Frisbee JC. Altered mechanisms of endothelium-dependent dilation in skeletal muscle arterioles with genetic

hypercholesterolemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Sep;293(3):R1110-9.

219. Støylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen Ø. Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF--rationale and design. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Aug;19(4):813-21.
220. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346:467-71.
221. Sudhahar V, Kumar SA, Sudharsan PT, Varalakshmi P. Protective effect of lupeol and its ester on cardiac abnormalities in experimental hypercholesterolemia. *Vascul Pharmacol.* 2007 Jun;46(6):412-8.
222. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation.* 1988;78(3):506-15.
223. Swoap SJ, Li C, Wess J, Parsons AD, Williams TD, Overton JM. Vagal tone dominates autonomic control of mouse heart rate at thermoneutrality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Apr;294(4):H1581-8
224. Tadaishi M, Miura S, Kai Y, Kano Y, Oishi Y, Ezaki O. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 $\alpha$ -b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. *PLoS One.* 2011;6(12):e28290.
225. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
226. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart

disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004 May 15; 116 (10): 682-92.

227. Tershakovec AM, Jawad AF, Stallings VA, Cortner JA, Zemel BS, Shannon BM. Age-related changes in cardiovascular disease risk factors of hypercholesterolemic children. *J Pediatr* 1998;132:414–20.
228. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012. Oct;33(20):2551-67.
229. Travagli RA, Gillis RA. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus. *Am J Physiol.* 1994 Jan;266(1 Pt 1):G154-60.
230. Trieu VN, Uckun FM. Male-associated hypertension in LDL-R deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jun 18;247(2):277-9.
231. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrão CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Sep;285(3):H974-82.
232. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2008 Mar 1;77(4):713-21.
233. Vainionpaa, A., Korpelainen, R., Kaikkonen, H., Knip, M., Leppaluoto, J., Jamsa, T. 2007. Effect of impact exercise on physical performance and cardiovascular risk factors. *Medicine and science in sports and exercise* 39, 756-763.



234. Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts SC, De Geest B. Low-density lipoprotein receptor gene transfer in hypercholesterolemic mice improves cardiac function after myocardial infarction. *Gene Ther.* 2012 Aug;19(8):860-71.;
235. Vasquez EC, Peotta VA, Meyrelles SS. Cardiovascular autonomic imbalance and baroreflex dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Cell Physiol Biochem.* 2012;29(5-6):635-46.
236. Verhagen LA, Egecioglu E, Luijendijk MC, Hillebrand JJ, Adan RA, Dickson SL. Acute and chronic suppression of the central ghrelin signaling system reveals a role in food anticipatory activity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 May;21(5):384-92).
237. Vilahur G, Juan-Babot O, Peña E, Oñate B, Casaní L, Badimon L. Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Mar;50(3):522-33.
238. Vinagre CG, Ficker ES, Finazzo C, Alves MJ, de Angelis K, Irigoyen MC, Negrão CE, Maranhão RC. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. *J Appl Physiol.* 2007 Oct;103(4):1166-71.
239. Vincent A, Lattuca B, Merlet N, Sportouch-Dukhan C, Barrere-Lemaire S. New insights in research about acute ischemic myocardial injury and inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013 Mar 1;12(1):47-54.
240. Voltarelli VA, Bacurau AV, Bechara LR, Bueno CR Jr, Bozi LH, Mattos KC, Salemi VM, Brum PC. Lack of  $\beta$ 2-AR improves exercise capacity and skeletal muscle oxidative phenotype in mice. *Scand J Med Sci Sports.* 2012 Dec;22(6):e125-32.

241. Vorluni L, Volianitis S. Interaction of cardiac and muscle mechanical afferents on baroreflex control of the sinus node during dynamic exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2010 Jun;20(3):434-40.
242. Wagener A, Müller U, Brockmann GA. The age of attaining highest body weight correlates with lifespan in a genetically obese mouse model. *Nutr Diabetes*. 2013 Mar 18;3:e62.
243. Walker LA, Walker JS, Ambler SK, Buttrick PM. Stage-specific changes in myofilament protein phosphorylation following myocardial infarction in mice. *Mol Cell Cardiol*. 2010 Jun;48(6):1180-6.
244. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*. 1964 Dec;14:844-52.
245. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):572-84.
246. Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, Wilson SM, Loenneke JP, Anderson JC. Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *J Strength Cond Res*. 2012 Aug;26(8):2293-307.
247. Wisløff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, Currie S, Smith G, Ellingsen O. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res*. 2001 Jun;50(3):495-508.
248. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø,

- Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007 Jun 19;115(24):3086-94.
249. Wright CE, Angus JA. Effects of hypertension and hypercholesterolemia on vasodilatation in the rabbit. *Hypertension*. 1986 May;8(5):361-71.
250. Yan L, DeMars LC, Johnson LK. Long-term voluntary running improves diet-induced adiposity in young adult mice. *Nutr Res*. 2012 Jun;32(6):458-65.
251. Yang F, Liu YH, Yang XP, Xu J, Kapke A, Carretero OA. Myocardial infarction and cardiac remodeling in mice. *Exp Physiol*. 2002 Sep;87(5):547-55.
252. Yoshida Y, Jain SS, McFarlan JT, Snook LA, Chabowski A, Bonen A. Exercise-, and Training-induced Upregulation of Skeletal Muscle Fatty Acid Oxidation are not Solely Dependent on Mitochondrial Machinery and Biogenesis. *J Physiol*. 2012 Nov 19. 179(1-3):39-42.
253. Yuan MJ, He-Huang, Hu HY, Li-Quan, Hong-Jiang, Huang CX. Myocardial angiogenesis after chronic ghrelin treatment in a rat myocardial infarction model. *Regul Pept*. 2012 Nov 10;179(1-3):39-42.
254. Yuan MJ, Huang CX, Tang YH, Wang X, Huang H, Chen YJ, Wang T. A novel peptide ghrelin inhibits neural remodeling after myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol*. 2009 Sep 15;618(1-3):52-7.
255. Yuan R, Tsaih SW, Petkova SB, Marin de Evsikova C, Xing S, Marion MA, Bogue MA, Mills KD, Peters LL, Bult CJ, Rosen CJ, Sundberg JP, Harrison DE, Churchill GA, Paigen B. Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels. *Aging Cell*. 2009 Jun;8(3):277-87.

256. Zhabeyev P, Gandhi M, Mori J, Basu R, Kassiri Z, Clanachan A, Lopaschuk GD, Oudit GY. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload. *Cardiovasc Res*. 2013 Mar 15;97(4):676-85.
257. Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Bausserman LL, Saratelli A, Spannaus-Martin DJ, Herbert PN, Thompson PD. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis*. 1998 Mar;137(1):215-21.

*“O fim das coisas é melhor do que o seu  
início, e o paciente é melhor que o  
orgulhoso.”*

Eclesiástes 7:8