

UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO - UNIFENAS  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM SAÚDE

**EFEITO DA NATAÇÃO NO PERFIL LIPÍDICO E  
NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA  
DE CAMUNDONGOS HIPERLIPIDÊMICOS**

**GERUSA DIAS SIQUEIRA VILELA TERRA**

Alfenas - MG

2010

UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO - UNIFENAS  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM SAÚDE

**EFEITO DA NATAÇÃO NO PERFIL LIPÍDICO E  
NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA  
DE CAMUNDONGOS HIPERLIPIDÊMICOS**

**GERUSA DIAS SIQUEIRA VILELA TERRA**

Dissertação apresentada à Diretoria  
de Pesquisa e Pós-Graduação da  
Universidade José do Rosário  
Vellano – UNIFENAS, como  
requisito para obtenção do título de  
Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia

Co-Orientador: Prof. Leandro dos Santos

**Alfenas – MG**

**2010**

Terra, Gerusa Dias Siqueira Vilela.

Efeito da natação no perfil lipídico e na hipertrofia ventricular.../ Gerusa Dias Siqueira Vilela Terra. – Alfenas: UNIFENAS, 2010.

54f.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia

Dissertação (Mestrado em Saúde) – Universidade José do Rosário Vellano.

1. Hipertrofia ventricular 2. Natação 3. Dislipidemias I.Título

CDU: 616.12:797.2(043)

**GERUSA DIAS SIQUEIRA VILELA TERRA**

**EFEITO DA NATAÇÃO NO PERFIL LIPÍDICO E NA  
HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA DE  
CAMUNDONGOS HIPERLIPIDÊMICOS**

A banca examinadora, abaixo-assinada, aprova a dissertação de Mestrado, elaborada por Gerusa e sob a orientação do Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Alfenas, de 2010.

---

Prof. Dr. Marcelo Rodrigo Tavares  
Banca examinadora

---

Profa. Dra Simone Botelho Pereira  
Banca examinadora

---

Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia  
Orientador

“Quando amamos e acreditamos, do fundo de nossa alma, em algo, nos sentimos mais fortes que o mundo e somos tomados de uma serenidade que vem da certeza de que nada poderá vencer a nossa fé. Esta força estranha faz com que sempre tomemos a decisão certa, na hora exata e, quando atingimos nossos objetivos, ficamos surpresos com nossa própria capacidade.”

**PAULO COELHO**

Dedico esta vitória á minha família, que é meu alicerce!

Acompanhou-me e amparou-me em dias difíceis com muito carinho e compreensão!

Marcos, Gabriel, Guilherme, minha mãe e meu pai: muito obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que sempre iluminou meus caminhos.

À minha família que sem dúvida alguma é a razão de minha vida, meu alicerce. Essa conquista é nossa!

Ao meu orientador, prof. Dr. José Antônio Dias Garcia, pela paciência, pelo apoio, incentivo e dedicação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao prof. Leandro dos Santos e aos alunos Carlos Henrique Gomes, Phillippe Vidal da Silva e Jairo Edelsio Gonçalves Pereira, pela ajuda na execução de alguns procedimentos práticos deste trabalho.

Às professoras Marlene Leite Godoy Vieira de Souza e Maria Cristina Gomes Souza Freire, pelo carinho e incentivo a participar deste novo desafio.

Aos professores do programa de pós-graduação da UNIFENAS, pelo carinho durante as aulas.

A todos os colegas de mestrado!

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tradução do estímulo hipertrófico no interior do cardiomiócito .....	21
Figura 2 - Diferenciação da hipertrofia excêntrica e concêntrica .....	23
Figura 3 - Tanque utilizado para natação .....	31
Figura 4 - Camundongos em atividade .....	31
Figura 5 - Pesagem do coração do camundongo.....	32
Figura 6 - Fotomicrografias de cortes histológicos do ventrículo esquerdo. (A) Diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo; (B) Espessura Parietal Ventricular Esquerda; (C) Depósito de colágeno no espaço intersticial; (D) Dimensão da cavidade ventricular esquerda. Coloração HE (A, B, D) e picrossírius red (C). .....	39

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Grupos experimentais e seus respectivos protocolos ..... 30
- Tabela 2 - Níveis plasmáticos de CT, HDL, LDL, VLDL e TG dos animais alimentados com dieta padrão (S), alimentados com dieta padrão e submetidos à natação (S+NAT), alimentados com dieta hiperlipídica (HL) e alimentados com dieta hiperlipídica e submetidos à natação (HL+NAT). ..... 37
- Tabela 3 - Parâmetros morfométricos dos animais alimentados com dieta padrão (S), alimentados com dieta padrão e submetidos à natação (S+NAT), alimentados com dieta hiperlipídica (HL) e alimentados com dieta hiperlipídica e submetidos à natação (HL + NAT). ..... 38

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABC-A1: ATP Binding Cassete A1

ANOVA: análise de variância

Apo: apoproteínas

Apo B100: apolipoproteína B100

ApoE: apolipoproteína E

Apo CII: apolipoproteína CII

Apo CIII: apolipoproteína CIII

ATP: adenosina trifosfato

CT: colesterol total

DCV: doenças cardiovasculares

dL: decilitro

EPM: erro padrão da média

EPR: espessura parietal relativa

EUA: Estados Unidos da América

g: gramas

HDL: lipoproteína de alta densidade

HL: grupo experimental alimentado com dieta hiperlipídica

HL+NAT: grupo experimental alimentado com dieta hiperlipídica e submetido à natação

HMG: enzima hidroximetilglutaril

HVE: hipertrofia ventricular esquerda

IDL: lipoproteínas de densidade intermediária

JPEG: método usado para comprimir imagens fotográficas

Kg: kilogramas

Km: quilômetros

L: litro

LCAT: enzima plasmática lecitina-colesterol aciltransferase

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

LDL-ox: LDL oxidada

LDLr-/-: ausência do gene do receptor de LDL

MAPK: proteínas quinases ativadoras mitogênicas

mg: miligramas

mL: mililitros

mmHg: milímetros de mercúrio

mmol: milimols

nm: nanômetros

°C: graus Celsius

QM: quilomícrons

RPM: rotações por minuto

S: grupo experimental alimentado com dieta padrão

S+NAT: grupo experimental alimentado com dieta padrão e submetido à natação

TG: triglicérides

U/L: unidades por litro

VE: ventrículo esquerdo

VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade

VO<sub>2</sub> máx: volume máximo de oxigênio

WT: animais selvagens

µm: micrômetros

## RESUMO

TERRA, Gerusa Dias Siqueira Vilela. **Efeito da natação no perfil lipídico e na hipertrofia ventricular esquerda de camundongos hiperlipidêmicos**. Orientador: Prof. Dr. José Antônio Dias Garcia, Co-Orientador: Prof. Leandro dos Santos. Alfenas: UNIFENAS, 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde).

A prática de atividade física regular, associada a hábitos alimentares saudáveis são fatores importantes na prevenção primária e no suporte terapêutico das doenças cardiovasculares, dentre as quais as dislipidemias e a hipertrofia ventricular esquerda, que representam indicadores de grande relevância no risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. O objetivo do presente estudo foi o de analisar os efeitos da natação no perfil lipídico e nas estruturas ventriculares esquerdas de camundongos hiperlipidêmicos. Foram utilizados 28 camundongos LDLr-/-, machos, divididos aleatoriamente em 4 grupos: sedentários alimentados com ração padrão (S); treinados alimentados com ração padrão (S+Nat), sedentários alimentados com ração hiperlipídica (HL) e treinados alimentados com ração hiperlipídica (HL+Nat). Os animais dos grupos treinados praticaram natação em intensidade moderada, por 60 minutos durante 60 dias consecutivos. O sangue foi coletado e o soro utilizado para análises laboratoriais de triglicérides, colesterol total e suas frações (LDL, HDL, VLDL). O coração foi removido e somente o ventrículo esquerdo foi pesado a fresco para se calcular a proporção do peso ventricular esquerdo (mg)/ peso do animal (g). Os resultados mostraram que a natação foi mais eficiente na melhora dos níveis plasmáticos de lipídeos quando acompanhada por uma dieta adequada, confirmando que a associação exercício físico com dieta equilibrada é essencial para obtenção de seus benefícios. A natação ocasionou hipertrofia ventricular esquerda excêntrica no grupo alimentado com dieta padrão e, principalmente, diminuiu o depósito de colágeno intersticial no miocárdio dos animais alimentados com dieta hiperlipídica, o que pode indicar uma melhora na função diastólica com consequente melhora da função sistólica. Concluiu-se que a prática de exercícios aeróbicos regulares induz adaptações cardíacas que melhoram o funcionamento do organismo, promovendo saúde e prevenindo doenças. Contudo é de suma importância observar que sua prática deve ser regular e associada a uma dieta adequada.

Palavras-chaves: 1.Hipertrofia ventricular 2.Natação 3.Dislipidemias

## ABSTRACT

TERRA, Gersa Dias Siqueira Vilela. **Effect of swimming on the lipid profile and left ventricular hypertrophy in hyperlipidemic mice**. Advisor: Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia. Co-advisor: Prof. Leandro dos Santos. Alfenas: UNIFENAS, 2010. Dissertation (Master's degree in Health Care)

Regular physical activity combined with healthy eating habits are important factors in primary prevention and therapeutic support in cardiovascular diseases, such as dyslipidemia and left ventricular hypertrophy, which are outstanding risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. This study assessed the effects of swimming on the lipid profile and left ventricular structures in hyperlipidemic mice. Twenty-eight male LDLr<sup>-/-</sup> mice were randomly separated into 4 groups: sedentary, fed a standard diet (S); exercising, fed a standard diet (E+Nat); sedentary, fed a hyperlipidic diet (S+HL); and exercising, fed a hyperlipidic diet (E+HL). The exercising mice swam daily for 60 minutes during 60 days. Blood was collected for measuring the plasma levels of triglycerides, total cholesterol and its fractions (LDL, HDL, VLDL). The heart was removed and the left ventricle was weighed fresh to calculate the ratio left-ventricle weight (mg)/body weight (g). The results showed that swimming was more effective in improving lipid plasma levels when combined with a balanced diet, thereby confirming that it is essential to associate physical exercise and diet. Swimming resulted in eccentric left ventricular hypertrophy in the standard-diet group and decreased interstitial collagen deposition in the myocardium of the high-fat-diet animals, which may indicate an improved diastolic function with consequent improvement in the systolic function. It was concluded that regular aerobic exercise induce cardiac adaptations that improve whole body physiology by promoting health and preventing diseases. However, it is extremely important to note that exercise should be regular and associated with an adequate diet.

Keywords: 1. ventricular hypertrophy 2. swimming 3. dyslipidemia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1.</b>	<b>METABOLISMO DOS LIPÍDEOS.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Dislipidemias.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2</b>	<b>HIPERTROFIA CARDÍACA.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Tipos de Hipertrofia Cardíaca.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.1.1</b>	<b>Hipertrofia Cardíaca Concêntrica.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.1.2</b>	<b>Hipertrofia cardíaca excêntrica .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>EXERCÍCIO FÍSICO .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Exercício físico e perfil lipídico .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Exercício físico e sistema cardiovascular .....</b>	<b>26</b>
<b>4.3.3</b>	<b>Exercício físico e hipertrofia cardíaca .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4</b>	<b>MODELO ANIMAL .....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>

<b>5.1</b>	<b>CUIDADOS ÉTICOS .....</b>	<b>30</b>
<b>5.2</b>	<b>ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>30</b>
<b>5.3</b>	<b>DETERMINAÇÕES SÉRICAS.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3.1</b>	<b>Determinação de Triglicerolemia.....</b>	<b>33</b>
<b>5.3.2</b>	<b>Determinação de Colesterolemia .....</b>	<b>33</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Determinação de colesterol HDL.....</b>	<b>34</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Determinação de colesterol VLDL e LDL.....</b>	<b>34</b>
<b>5.4</b>	<b>ANÁLISES MORFOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS.....</b>	<b>34</b>
<b>5.5</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>6.1</b>	<b>RESULTADOS DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LIPÍDEOS .....</b>	<b>36</b>
<b>6.2</b>	<b>RESULTADOS DOS PARÂMETROS MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de morte em todo o mundo. Seu crescimento significativo alerta para o profundo impacto nas classes menos favorecidas e para a necessidade de intervenções eficazes, de baixo custo e de caráter preventivo.

Dados brasileiros mostram que as doenças cardiovasculares são responsáveis pela principal alocação de recursos públicos em hospitalizações e foram a terceira causa de permanência hospitalar prolongada em 2006.

Esta crescente incidência originou uma busca incessante pelos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das doenças cardiovasculares, de forma a reduzir os eventos cardiovasculares, aumentando a sobrevida dos pacientes. Dislipidemias, tabagismo e hipertensão arterial são exemplos de fatores de risco modificáveis importantes relacionados ao desenvolvimento da placa de aterosclerose e hipertrofia ventricular esquerda.

A mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física regular são modificações do estilo de vida que podem melhorar de forma significativa os fatores de risco das DCV, sendo, além disso, intervenções de custo moderado, quando comparadas com tratamentos medicamentosos e dependentes de alta tecnologia.

O exercício físico tem sido recomendado na prevenção e tratamento das DCV devido às fortes evidências demonstradas, tais como aumento da sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial, melhora da função cardiorrespiratória, dentre outros.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar os efeitos da natação no perfil lipídico e nas estruturas ventriculares esquerdas de camundongos hiperlipidêmicos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Investigar o efeito da natação nos níveis plasmáticos de colesterol, suas frações e triglicérides em camundongos hiperlipidêmicos.
- Investigar o efeito da natação nas estruturas ventriculares esquerdas de camundongos hiperlipidêmicos
- Investigar o efeito da natação no tratamento das alterações estruturais ventriculares em camundongos LDLr<sup>-/-</sup> alimentados com dieta hiperlipídica.

### 3 JUSTIFICATIVA

A atividade física tem sido considerada um meio de preservar e melhorar a saúde. Sedentarismo e estilos de vida que incorporam pouca atividade física têm sido observados, gerando preocupação por parte dos órgãos de saúde pública.

A literatura tem mostrado cada vez mais que a prática de atividade física regular é fator relevante na prevenção primária e como suporte terapêutico de várias doenças, tais como as cardiovasculares, justificando, portanto, a execução deste trabalho, que propõe o uso da prática regular da atividade física aeróbica como terapia de menor custo para promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 METABOLISMO DOS LIPÍDEOS

Os lipídeos celulares são fundamentais não só como fonte de energia para a célula, mas também como componentes estruturais da membrana celular, sendo os fosfolipídeos, o colesterol, os ácidos graxos e os triglicérides (TG) os principais para o ser humano (ALVAREZ-LEITE e PELUZIO, 2003).

Os fosfolipídeos formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D, e é constituinte das membranas celulares, atuando em sua fluidez e na ativação de enzimas. Os TG são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular (SPOSITO *et al.*, 2007).

Devido à sua natureza hidrofóbica, os lipídeos são transportados no plasma sob a forma de aglomerados denominados lipoproteínas, que são constituídas por uma capa hidrofílica composta por fosfolipídeos, colesterol livre e proteínas, envolvendo um núcleo hidrofóbico que contém triglicérides, colesterol esterificado e algumas vitaminas lipossolúveis (GENEST, 2003). As lipoproteínas, portanto, permitem a solubilização e transporte dos lipídeos.

As lipoproteínas diferem-se quanto à densidade, origem, tamanho e conteúdo de apoproteínas (apo) e lipídeos, porém sua classificação se baseia na densidade no meio aquoso do plasma. Existem cinco grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos:

- as ricas em TG, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons (QM), de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein* (VLDL), de origem hepática;

- as ricas em colesterol de densidade baixa *low-density lipoprotein* (LDL), de densidade alta ou *high-density lipoprotein* (HDL), e de densidade intermediária ou *intermediate-density lipoprotein* (IDL) (RADER e WILSON, 1995; SCARTEZINI *et al.*, 1997; GENEST, 2003).

Os quilomícrons são responsáveis pelo transporte dos lipídeos absorvidos pelo intestino, originários da dieta e da circulação entero-hepática. No fígado, o conteúdo de colesterol é regulado por três mecanismos principais: a) síntese intracelular do colesterol; b) armazenamento após esterificação; c) excreção pela bile. Na luz intestinal, o colesterol é excretado na forma de metabólitos ou como ácidos biliares. Metade do colesterol biliar e aproximadamente 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos e retornam ao fígado pelo sistema porta (ciclo êntero-hepático) (SPOSITO *et al.*,2007).

O transporte de lipídeos de origem hepática ocorre por meio das VLDL, IDL e LDL. Os TG das VLDL, assim como os dos quilomícrons, são hidrolisados pela lipase lipoprotéica. Esta enzima é estimulada pela apo CII e inibida pela apo CIII. Os ácidos graxos são liberados para os tecidos e metabolizados. Por ação da lipase lipoprotéica, os quilomícrons e as VLDL, progressivamente depletados de TG, se transformam em remanescentes, também removidos pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, que são removidas rapidamente do plasma (SPOSITO *et al.*,2007).

O processo de catabolismo, envolvendo a ação da lipase hepática resulta nas LDL, que permanecem por longo tempo no plasma. Esta lipoproteína tem um conteúdo apenas residual de TG e é composta principalmente de colesterol e uma única apolipoproteína, a apo B100. As LDL são removidas pelo fígado através dos receptores B/E. A expressão desses receptores é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetil-glutaril (HMG) CoA redutase que é a enzima-chave intracelular para síntese do colesterol hepático (GENEST, 2003).

As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação. Seu principal conteúdo protéico é representado pelas apos A-I e A-II. O colesterol livre da HDL, recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT). A apo AI, principal proteína da HDL, é co-fator dessa enzima. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente na HDL, é fundamental para sua estabilização e transporte no plasma, no centro desta partícula. A HDL transporta o colesterol até o fígado onde este é captado pelos receptores SR-B1. O circuito de transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é denominado transporte reverso do colesterol. Neste

transporte, é importante a ação do complexo *ATP Binding Cassete A1* (ABC-A1) que facilita a extração do colesterol da célula pelas HDL (SPOSITO, *et al.*, 2007).

As lipoproteínas podem ser aterogênicas ou antiaterogênicas, dependendo da composição e das propriedades fisiológicas. A HDL apresenta inúmeras funções que contribuem para a prevenção da aterosclerose, dentre as quais: o transporte reverso do colesterol; a ação antioxidante; o estímulo da produção de óxido nítrico; a inibição da expressão de moléculas de adesão e ativação de leucócitos; a regulação do processo de coagulação e fibrinólise e a inibição da ativação plaquetária (LULIANO, 2001).

A LDL possui propriedades aterogênicas, visto que há evidente associação entre elevadas concentrações desta lipoproteína e o aumento da aterosclerose. A oxidação da LDL é considerada o principal evento de iniciação do desenvolvimento da aterosclerose (LULIANO, 2001). A LDL oxidada (LDL-ox) age como fator quimiotático para monócitos que, transformados em macrófagos túrgidos com lipídios (células espumosas), exercem efeitos citotóxicos sobre as células endoteliais, aumentando a ativação de plaquetas, estimulando a migração e a proliferação de células musculares lisas e antagonizando os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico (CHISOLM e STEINBERG, 2000).

Diversos autores têm mostrado que a HDL reduz significativamente as modificações oxidativas da LDL (FREDENRICH e BAYER, 2003). A inibição da oxidação da LDL pela HDL é comumente atribuída ao seu conteúdo de antioxidante ( $\alpha$ -tocoferol, licopeno, estrógenos), às propriedades antioxidantes da apo A-I e apo A-II e, principalmente, devido à presença de paraoxonase, uma enzima que catalisa a hidrólise de ácidos carboxílicos aromáticos e compostos organofosforados (PERUGINI *et al.*, 2000).

A paraoxonase também catalisa a quebra de fosfolipídios oxidados na LDL, os quais estimulam a produção de citocinas e induzem a adesão de monócitos na superfície de células endoteliais. Além disso, diminui o conteúdo de peróxidos lipídicos em artérias coronárias humanas e lesões da carótida. Em animais susceptíveis à aterosclerose, como camundongos deficientes em apo E ou receptores de LDL, altos níveis de marcadores de oxidação estão acompanhados da diminuição da atividade da paraoxonase. Tal diminuição também foi observada em animais submetidos a uma dieta aterogênica e em pacientes diabéticos com níveis elevados de hemoglobina glicada. Por outro lado, a expressão da apo A-I

humana em camundongos aumentou a atividade da paraoxonase. Além disso, diversos estudos genéticos têm confirmado a importância da paraoxonase na inibição do desenvolvimento da aterosclerose e o aumento do risco de doenças arteriais coronarianas em indivíduos com baixa atividade de paraoxonase (DURRINGTON *et al.*, 2001).

#### 4.1.2 Dislipidemias

Dislipidemias são modificações no metabolismo dos lipídios que desencadeiam alterações nas concentrações das lipoproteínas plasmáticas, favorecendo o desenvolvimento de doenças crônicas (DÂMASO, 2001).

O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos triglicérides destas lipoproteínas pela lipase lipoprotéica ou do aumento da síntese de VLDL. Variantes genéticas das enzimas ou apolipoproteínas relacionadas a estas lipoproteínas podem causar ambas alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise (SPOSITO *et al.*, 2007).

O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como a LDL, no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia. Este acúmulo pode ocorrer por doenças monogênicas, em particular por defeito no gene do receptor de LDL ou no gene da apo B100. Centenas de mutações do receptor de LDL foram detectadas em portadores de hipercolesterolemia familiar, algumas causando redução de sua expressão na membrana, outras, deformações na sua estrutura e função. Mutação no gene que codifica a apo B100 pode também causar hipercolesterolemia através da deficiência no acoplamento da LDL ao receptor celular. Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico (SPOSITO *et al.*, 2007).

As alterações lipídicas mais frequentes são: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, redução de HDL e LDL, as quais podem ocorrer de forma isolada ou combinada. Alterações qualitativas nas lipoproteínas, tais como a

formação de partículas de LDL pequenas e densas, em função do aumento dos níveis de TG, também são comumente encontradas. O aumento nas concentrações de LDL e CT está relacionado ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, ao contrário das concentrações de HDL, que atuam como um fator de proteção para estas doenças (CAMBRI *et al.* 2006).

As dislipidemias podem ser classificadas como primárias ou secundárias. O desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto calórico, juntamente com o sedentarismo, os quais estimulam a obesidade, bem como o consumo de álcool e cigarro em excesso, são fatores que contribuem para o seu desenvolvimento (CAMBRI *et al.* 2006).

Os casos de dislipidemias representam um problema de saúde pública importante e, de acordo com Kraus *et al.* (2002) devem ser tratados através de programas de prevenção e educação. A terapêutica desta doença deve iniciar-se com mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares saudáveis, manutenção ou aquisição de massa corporal adequada, exercícios físicos regulares, redução do tabagismo manutenção do bem-estar emocional (DÂMASO, 2001; KRAUS *et al.*, 2002).

## **4.2 HIPERTROFIA CARDÍACA**

O sistema cardiovascular é o primeiro dos grandes sistemas a funcionar no embrião. Durante a vida intrauterina, sabe-se que o crescimento e o desenvolvimento cardíaco ocorrem, principalmente, em decorrência da hiperplasia das células. Após o nascimento, as paredes ventriculares são afetadas pela diferença da sobrecarga de pressão entre os dois ventrículos, ocorrendo hipertrofia do ventrículo esquerdo e, hipotrofia de cerca de 20% do ventrículo direito. O processo de transição completa-se por volta de quatro a cinco semanas após o nascimento. Assim, a capacidade proliferativa se mantém por tempo limitado na vida após o nascimento, sendo a hipertrofia celular o mecanismo que dá continuidade ao aumento da massa cardíaca até seu completo desenvolvimento na vida adulta. O crescimento fisiológico do coração ocorre de forma harmônica entre

seus constituintes (miócitos, vasos e matriz intersticial colágena), sem prejuízo para as características funcionais do músculo cardíaco (CRESSONI *et al.*, 2008).

A hipertrofia cardíaca é considerada como a mais eficiente entre os mecanismos de compensação quando o músculo é exposto à sobrecarga crônica de trabalho, representando um processo adaptativo importante (FRANCHINI, 2001; ZORNOFF *et al.*, 2002). Basicamente decorre do aumento das dimensões dos cardiomiócitos, no entanto, proliferação de tecido conjuntivo intersticial também é observada, dependendo da intensidade do processo hipertrófico (FRANCHINI, 2001).

De acordo com Garcia e Incerpi (2008), quando o cardiomiócito recebe um estímulo hipertrófico, esse é traduzido no interior da célula, como alterações bioquímicas que levam à ativação de segundos (citossólicos) e terceiros (nucleares) mensageiros, que irão agir no núcleo da célula, regulando a transcrição, e finalmente determinarão a expressão gênica que induz a HVE (FIGURA 1).

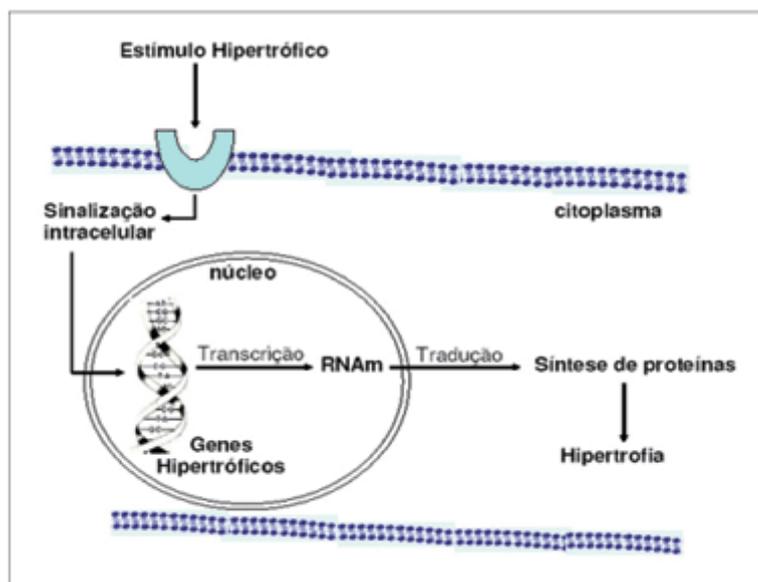


FIGURA 1 – Tradução do estímulo hipertrófico no interior do cardiomiócito  
Fonte: Garcia e Incerpi, 2008.

Segundo Pontes e Leães (2004) e Garcia e Incerpi (2008) o processo de remodelamento ventricular é influenciado por diversos estímulos, dentre os quais:

- Neuro-hormonais (sistema simpático, renina-angiotensina, insulina);
- Mecânicos, encontrados em sobrecargas hemodinâmicas que podem ser devido ao aumento da necessidade metabólica (exercício físico e anemia

crônica); sobrecargas de pressão, observadas em situações patológicas como na hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose; sobrecargas de volume, observadas em exercícios aeróbios de alta intensidade e também em situações patológicas como na comunicação interatrial. Nestes casos, o estiramento é capaz de ocasionar alterações no funcionamento dos canais iônicos do sarcolema, que levam a variações da concentração iônica intracelular, o que pode representar um estímulo inicial para ativação de proteínas quinases ativadoras mitogênicas (MAPK) que induzem a transcrição de genes associados à hipertrofia.

As sobrecargas de pressão ou de volume causam padrões distintos de remodelamento cardíaco, podendo as hipertrofias ser classificadas em excêntricas ou concêntricas. Diferenciam-se principalmente pelas concentrações de vasos sanguíneos e matriz intersticial colágena, diâmetro da cavidade ventricular, adição de sarcômeros em série ou em paralelo, e espessura parietal (GRAZIOSI, 1998; CRESSONI *et al.*, 2008; GARCIA e INCERPI, 2008).

Graziosi (1998) relata que a espessura parietal relativa (EPR), ou seja, a relação da espessura parietal/raio da cavidade ventricular esquerda permite uma classificação segundo a geometria ventricular em quatro categorias:

- 1) hipertrofia concêntrica — massa de ventrículo esquerdo e EPR elevadas;
- 2) hipertrofia excêntrica — massa de ventrículo esquerdo elevada e EPR normal;
- 3) remodelamento concêntrico — massa de ventrículo esquerdo normal e EPR elevada;
- 4) massa de ventrículo esquerdo e EPR normais.

A análise da geometria de ventrículo esquerdo ou da espessura parietal relativa pode oferecer informações a respeito da adequação da hipertrofia nas diferentes condições (GRAZIOSI, 1998). Essa classificação é particularmente útil para estudos clínicos de doenças cardiovasculares. Alguns estudos têm demonstrado que pacientes com hipertrofia concêntrica têm incidência relativamente maior de eventos cardiovasculares em comparação a pacientes com hipertrofia excêntrica (KOREN, DEVEREUX e CASALE, 1991).

## 4.2.1 Tipos de Hipertrofia Cardíaca

### 4.2.1.1 Hipertrofia Cardíaca Concêntrica

A hipertrofia cardíaca concêntrica é caracterizada pelo crescimento do cardiomiócito com inserção de sarcômeros em paralelo (figura 2) e proliferação da matriz intersticial seguida de fibrose que, em conjunto, levam à disfunção sistólica e diastólica (SCHAPER, 1998).

Nas hipertrofias concêntricas ocorre aumento de massa ventricular decorrente de aumento da espessura da parede e redução dos diâmetros cavitários. Tal condição surge em decorrência de um aumento de resistência à ejeção ou à sobrecarga de pressão (MILL e VASSALLO, 2001).

A complacência da parede ventricular depende da quantidade, da distribuição e da composição do colágeno que forma o estroma conjuntivo (MILANEZ, 1995; SARAIVA, 1997; FRIMM, 1998). Considerando que as fibras colágenas de maior rigidez podem aumentar em hipertrofias concêntricas, essa condição pode provocar deficiência no processo de relaxamento do miocárdio, levando ao aparecimento da insuficiência diastólica (WEBER, BRILLA e JANICKI, 1991; WOODWISS, OOSTHUYSE e NORTON, 1998).

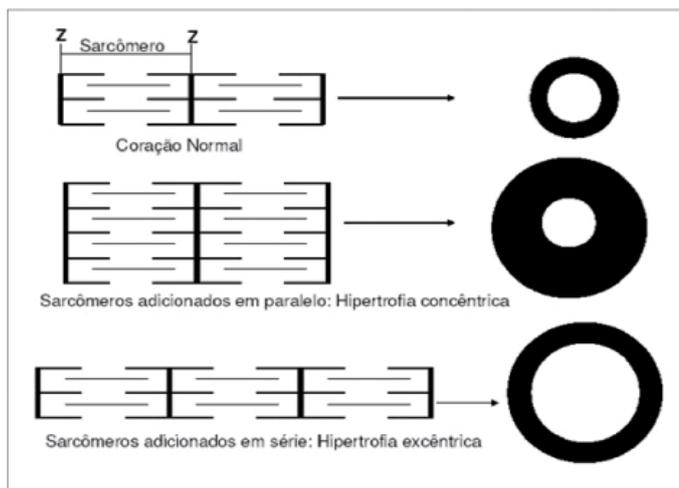


Figura 2 - Diferenciação da hipertrofia excêntrica e concêntrica. Garcia e Incerpi, 2008.

#### 4.2.1.2 Hipertrofia Cardíaca Excêntrica

A hipertrofia cardíaca excêntrica caracteriza-se pelo crescimento do cardiomiócito com a inserção de sarcômeros em série (FIGURA 2) e poucas alterações da matriz intersticial. Ocorre um aumento da massa ventricular com manutenção ou aumento dos diâmetros cavitários. Esta condição surge em decorrência da sobrecarga de volume (MILL e VASSALLO, 2001).

Estudos atuais sugerem que o estiramento muscular imposto pela sobrecarga de volume favorece a degradação do colágeno, num processo provavelmente envolvendo a degranulação de mastócitos, favorecendo a função diastólica (CRESSONI *et al.*, 2008). Neste caso as características do estroma não se alteram e, conseqüentemente, não ocorre prejuízo funcional (WEBER, BRILLA e JANICKI, 1991; WOODWISS, OOSTHUYSE e NORTON, 1998).

### 4.3 EXERCÍCIO FÍSICO

Exercícios físicos são atividades físicas programadas, realizadas com repetições sistemáticas, que interrompem a homeostasia. Geralmente apresentam objetivos definidos. Há, basicamente, 3 tipos de exercícios:

- Anaeróbio: caracterizado por exercícios de curta duração e intensidade máxima, como a musculação, por exemplo;
- Aeróbio: caracterizado por exercícios de longa duração, como a natação, por exemplo;
- Mistos, que mesclam exercícios aeróbios e anaeróbios, como o futebol, por exemplo (BROOKS e FAHEY, 1985).

Durante a execução de exercícios físicos, as variáveis cardiorrespiratórias modificam-se com a finalidade de aumentar o transporte de oxigênio e nutrientes aos músculos em atividade contrátil, para manter ao longo do tempo a formação de

ATP e/ou restaurar as suas reservas que foram consumidas durante as fases de contração anaeróbia (MCARDLE *et al.*, 2006).

O treinamento físico aeróbio, como a natação, promove diversos benefícios fisiológicos, como o aumento do número e tamanho das mitocôndrias, a neovascularização muscular e a elevação da atividade enzimática oxidativa. Tais mecanismos contribuem para que haja uma maior utilização da via aeróbia de produção de energia e, conseqüentemente, reduzido aumento na concentração de lactato sanguíneo para uma determinada carga absoluta de trabalho (MCARDLE *et al.*, 2006).

A associação do treinamento aeróbio com a redução da incidência de doenças cardiovasculares vem sendo amplamente estudada desde a década de 50 (MORRIS *et al.*, 1953). Esses benefícios têm sido comprovados não somente para promoção da saúde e prevenção de doenças como também para reabilitação de várias afecções, tais como hipertensão arterial, diabetes, entre outros (SMITH, BRAUNWALD e KELLY, 1996).

#### **4.3.1 Exercício físico e perfil lipídico**

Os exercícios físicos apresentam relação inversa com o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, tanto por efeitos agudos quanto crônicos. Podem contribuir indiretamente para melhorias do perfil lipídico, auxiliando na redução da massa corporal. Para cada kg de massa corporal perdida, ocorre redução de 1% nos níveis de CT e LDL, diminuição de 5-10% nos TG e aumento de 1-2% nas concentrações de HDL (DÂMASO, 2001).

Observações sobre alguns dos efeitos dos exercícios aeróbios sobre as dislipidemias demonstraram que as adaptações ao exercício físico são mais pronunciadas em virtude do aumento do volume da sessão de exercícios (KRAUS *et al.*, 2002). De acordo com Dâmaso (2001), à medida que aumenta a duração do exercício físico modifica-se a predominância na utilização de substratos energéticos, sendo que, em exercícios aeróbios de longa duração a fonte lipídica é acentuadamente utilizada. Desta forma, os ácidos graxos livres são mais utilizados devido ao melhor funcionamento dos processos enzimáticos envolvidos no

metabolismo através do aumento da atividade da lipase lipoprotéica, que promove o aumento da capacidade oxidativa muscular (PRADO e DANTAS, 2002). Esta atividade aumentada favorece ainda um maior catabolismo das lipoproteínas ricas em TG, formando menos partículas de LDL aterogênicas e elevando a produção de HDL. A atividade da lipase lipoprotéica pode aumentar a partir de única sessão de exercício físico, bem como ao longo do treinamento. Sendo assim, indivíduos treinados tendem a apresentar uma maior atividade desta enzima (CAMBRI *et al.*, 2006).

#### **4.3.2 Exercício físico e sistema cardiovascular**

O exercício físico aeróbio, como a natação, por exemplo, realizado regularmente provoca importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular, com o objetivo de manter a homeostasia celular diante do incremento das demandas metabólicas. Há aumento no débito cardíaco, redistribuição no fluxo sanguíneo e elevação da perfusão circulatória para os músculos em atividade. A pressão arterial sistólica aumenta diretamente na proporção do aumento do débito cardíaco. A pressão arterial diastólica reflete a eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, que é tanto maior quanto maior for a densidade capilar local. A vasodilatação do músculo esquelético diminui a resistência periférica ao fluxo sanguíneo, e a vasoconstrição concomitante que ocorre em tecidos não exercitados compensa a vasodilatação. Conseqüentemente, a resistência total ao fluxo sanguíneo cai drasticamente quando o exercício começa, alcançando um mínimo ao redor de 75% do  $VO_2$  máximo. Os níveis tensionais elevam-se durante o exercício físico e no esforço predominantemente estático, tendo já sido constatados, em indivíduos jovens e saudáveis, níveis de pressão intra-arterial superiores a 400/250 mmHg sem causar danos à saúde (FORJAZ *et al.*, 2003).

Paffenbarger *et al.* (1993) constataram que indivíduos que praticam exercício aeróbio de forma regular apresentam risco 35% menor de desenvolver hipertensão arterial do que indivíduos sedentários e uma relação inversa entre a prática de atividade física e o risco de morte por todas as causas. Observaram redução de

23% no risco de morte, mesmo em indivíduos de meia-idade que aumentaram a atividade física através de simples modificações nas atividades ocupacionais ou mesmo recreativas.

O sedentarismo, portanto, constitui um importante fator de risco, já estando bem estabelecida a ocorrência de maior taxa de eventos cardiovasculares e maior taxa de mortalidade em indivíduos com baixo nível de condicionamento físico. Estima-se que a prevalência do sedentarismo seja de até 56% nas mulheres e 37% nos homens, na população urbana brasileira (MYERS, 2003). A diminuição destes índices de sedentarismo é importantíssima para a saúde pública.

### **4.3.3 Exercício físico e hipertrofia cardíaca**

A influência do exercício físico sobre o remodelamento miocárdico é motivo frequente de investigações (PORTES e TUCCI, 2006). O treinamento físico predominantemente aeróbio, como a natação, quando intenso e prolongado, gera adaptações cardíacas tanto estruturais como funcionais, representando uma adaptação benigna (PETKOWICZ, 2004).

A hipertrofia cardíaca é uma das principais adaptações fisiológicas do treinamento aeróbio, sendo a intensidade do exercício fator determinante do seu desenvolvimento. Estudos de Nutter, Priest e Fuller (1981) mostraram que o exercício de baixa intensidade (50%  $VO_2$ máx) não gera hipertrofia cardíaca e alteração de contratilidade. Entretanto, o treinamento físico de média a alta intensidade (70-85% do  $VO_2$ máx) leva ao desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. O surgimento deste tipo de hipertrofia ocorre principalmente por um aumento da pré-carga com conseqüente aumento da tensão diastólica, sendo estes fatores determinantes para o desenvolvimento de sarcômeros em série e manutenção ou aumento do tamanho das câmaras cardíacas, gerando assim a hipertrofia cardíaca excêntrica (OLIVEIRA e KRIEGER, 2002).

Os efeitos do treinamento físico sobre os peptídeos e receptores do sistema renina-angiotensina estão sendo amplamente estudados, contudo, ainda não totalmente elucidados. Alguns trabalhos sugerem que a redução da atividade da renina plasmática (HAYASHI *et al.*, 2000; ZAMO *et al.*, 2004) e concentração da

angiotensina II (BRAITH *et al.*, 1999) podem estar envolvidos com a cardioproteção promovida pelo treinamento físico, particularmente em patologias cardíacas.

A hipertrofia fisiológica secundária ao treinamento apresenta variações de acordo com o tipo de esporte praticado. Uma variada população de atletas, de várias modalidades, foi estudada por Zamo *et al.* (2004). As dimensões da cavidade ventricular esquerda, ao final da diástole, foram acima do normal em 38% dos atletas, indicando melhora da eficiência diastólica. Remo, canoagem, ciclismo e natação foram os esportes que apresentaram as alterações de maior magnitude.

#### 4.4 MODELO ANIMAL

Segundo Smithies e Maeda (1995), os camundongos naturalmente apresentam níveis de HDL elevados, enquanto que níveis de LDL são baixos em relação aos níveis encontrados em humanos, sendo que tais condições exercem um papel protetor contra a aterosclerose. Camundongos também apresentam a ausência da lipoproteína A, uma lipoproteína pró-aterogênica presente em humanos. Embora existam diferenças no transporte e no metabolismo de lipídios entre camundongos e humanos, alterações em partes específicas das vias tornam as duas espécies similares.

Nas décadas de 60 e 70, foram desenvolvidas dietas capazes de induzir uma hiperlipidemia leve em camundongos (VESSELINOVITCH e WISSILER, 1968). Uma vez alimentadas por vários meses com tais dietas, certas cepas desenvolveram lesões com estrias de gordura na aorta proximal (ROBERTS e THOMPSON, 1976). No início da década de 80, vários pesquisadores caracterizaram as lipoproteínas e demonstraram as diferenças nos níveis destas associadas às diferentes cepas de camundongos (LEBOEUF *et al.*, 1983; LUSIS *et al.*, 1983). Paigen *et al.* (1987) desenvolveram um método que permitiu quantificar lesões ateroscleróticas em camundongos. Na década de 1990, a engenharia genética permitiu o desenvolvimento de modelos de camundongos transgênicos capazes de desenvolver lesões avançadas, em contraste com as discretas lesões observadas em camundongos selvagens alimentados com dietas aterogênicas (BRESLOW, 1996). Há concordância de que camundongos *knockout* para Apo E

(apolipoproteína E) ou para o receptor de LDL (LDL r<sup>-/-</sup>) podem desenvolver lesões que compartilham aspectos semelhantes às lesões humanas avançadas (ROSENFELD *et al.*, 2000; CALARA *et al.*, 2001; JOHNSON e JACKSON, 2001; SONG, LEUNG e SCHINDLER, 2001).

Os camundongos LDLr<sup>-/-</sup>, quando receberam uma dieta moderada de colesterol, apresentaram um aumento maior nas partículas de IDL e LDL e um aumento pronunciado das lipoproteínas. Camundongos machos e fêmeas LDLr<sup>-/-</sup> são férteis, possuem os níveis de colesterol total no plasma 35 vezes maior que nos animais selvagens (WT), apresentam um aumento de 7 a 8 vezes na quantidade de IDL sem apresentar mudanças significativas no HDL, e os níveis de triacilgliceróis são normais (ISHIBASHI *et al.*, 1994).

Estudos recentes demonstram que camundongos LDLr<sup>-/-</sup> alimentados com dieta hiperlipídica por 15 dias apresentam aterosclerose, aumento de 4,7 e 1,2 vezes na concentração plasmática de colesterol e triglicérides, respectivamente, em relação aos camundongos LDLr<sup>-/-</sup> com dieta padrão (KRIEGER *et al.*, 2006). Garcia *et al.* (2008) comprovaram ainda que estes camundongos LDLr<sup>-/-</sup> alimentados com dieta hiperlipídica por 15 dias apresentaram aumento de 30% no diâmetro dos cardiomiócitos quando comparados aos camundongos alimentados com dieta padrão, além do aumento do colágeno intersticial e perivascular, fato importante que indica presença de hipertrofia cardíaca nestes camundongos.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 CUIDADOS ÉTICOS

Os procedimentos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, n° do protocolo: 10 A/2009.

### 5.2 ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL

Os experimentos foram realizados em camundongos homozigotos para a ausência do gene do receptor de LDL (LDLr<sup>-/-</sup>) gerados no *background* C57BL6, machos com 3 meses de idade, pesando  $23 \pm 3$ g. Os animais foram obtidos do *Jackson Laboratories* (EUA) e criados no biotério da pós-graduação da UNIFENAS, com controle de temperatura e controle de 12 horas no ciclo claro/escuro. Foram utilizados 28 camundongos, que permaneceram por jejum de 12 horas antes do início do experimento. Após o jejum foram pesados em balança eletrônica de precisão modelo EK-2000G marca AND e divididos aleatoriamente em 4 grupos experimentais (TABELA 1):

TABELA 1  
Grupos experimentais e seus respectivos protocolos.

GRUPOS	PROTOCOLO ANIMAL	DENOMINAÇÃO
1	Camundongos LDLr <sup>-/-</sup> que receberam ração padrão para roedores (Nuvital®) por 75 dias e permaneceram sedentários.	S
2	Camundongos LDLr <sup>-/-</sup> que receberam ração padrão para roedores (Nuvital®) por 75 dias. Após os primeiros 15 dias de experimento foram submetidos à sessões de natação de 60 minutos.	S+Nat
3	Camundongos LDLr <sup>-/-</sup> que receberam ração hiperlipídica com 20% de gordura total e 1,25% de colesterol, 0,5 % ácido cólico por 75 dias e permaneceram sedentários.	HL
4	Camundongos LDLr <sup>-/-</sup> que receberam ração hiperlipídica com 20% de gordura total e 1,25% de colesterol, 0,5 % ácido cólico por 75 dias. Após os primeiros 15 dias de experimento foram submetidos à sessões de natação de 60 minutos.	HL+Nat

Os animais dos grupos treinados (S+Nat, HL+Nat) foram submetidos à natação em tanques individuais de 30 cm de altura por 15 cm<sup>2</sup> (figura 3), sendo a temperatura da água mantida entre 32-36°C e trocada diariamente.



FIGURA 3 - Tanque utilizado para natação.

As sessões de treinamento aconteceram durante 8 semanas, sempre no mesmo horário e iniciaram após 15 dias de experimento com frequência progressiva:

- Primeira semana: 3 sessões semanais, de 60 minutos cada, em dias alternados.
  - Segunda semana: 4 sessões semanais, de 60 minutos cada.
  - Da terceira à oitava semanas: 5 sessões semanais, de 60 minutos cada.
- (FIGURA 4).



FIGURA 4 - Camundongos em atividade.

As sessões de treinamento iniciaram-se somente após os primeiros quinze dias de experimento para que, conforme descrito por Garcia *et al.* (2008), houvesse desenvolvimento de hipertrofia cardíaca.

Os animais dos grupos sedentários (S, HL), foram também submetidos ao ambiente aquático, por 5 minutos apenas, seguindo-se os mesmos critérios dos

grupos treinados, a fim de mimetizar o estresse aquático (EVANGELISTA *et al.*, 2003).

Ao final do período de experimento, após 12 horas de jejum, os camundongos foram novamente pesados e anestesiados por via intraperitoneal (ip) utilizando-se Xilazina/Ketamina (Bayer AS e Parke-Davis®, respectivamente) na concentração de 6 - 40 mg/Kg, respectivamente. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo pesquisador. As balanças foram calibradas e previamente ligadas.

O sangue foi coletado por punção do plexo venoso retro-orbital, utilizando capilares heparinizados, e colocado em *ependorf* de 1,5mL. O sangue coletado foi centrifugado a 3000 rpm durante 15 minutos a 4°C, em centrífuga BR4i rpm 14.000 marca Jouan, para obtenção do soro (sobrenadante), que foi encaminhado ao Laboratório do Hospital Universitário Alzira Velano para análises laboratoriais de triglicérides, colesterol total e suas frações (LDL, HDL, VLDL).

Após a toracotomia, o coração foi removido. Em seguida foram removidos os átrios e a parede livre do ventrículo direito permanecendo somente o ventrículo esquerdo, que foi pesado a fresco (mg), calculando-se então a proporção do peso ventricular esquerdo (mg)/ peso do animal (g) (GARCIA *et al.*, 2008). (FIGURA 5).



Figura 5 - Pesagem do coração do camundongo

### 5.3 DETERMINAÇÕES SÉRICAS

As determinações séricas de colesterol e suas frações e de triglicérides foram por métodos espectrofotométricos. Foram empregados sistemas colorimétricos e

enzimáticos, cujos procedimentos técnicos seguiram os protocolos descritos nos *kits* comerciais.

### 5.3.1 Determinação de triglicerolemia

A triglicerolemia foi determinada pelo método enzimático colorimétrico que utiliza quatro enzimas, conforme o *kit* triacilgliceróis GPO-ANA da Labtest. O glicerol liberado pela hidrólise do triacilglicerol contido no soro, catalisada pela lipase da lipoproteína, é convertido pela ação da glicerolquinase em glicerol-3-fosfato, que é oxidado a dihidroxiacetona e peróxido de hidrogênio na presença de glicerolfosfato oxidase. A reação de acoplamento entre o peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e ESPAS é catalisada pela peroxidase, produzindo a quinoneimina, que tem máximo de absorvância em 540nm (TRINDER, 1969). O *kit* é composto de: solução tampão 50mmol/L, pH 6,5; acetado de Mg 5mmol/L, ESPAS 1 mmol/L, 4-aminoantipirina 0,7 mmol/L, ATP 0,3 mmol/L, glicerolquinase  $\geq 800$ U/L, glicerolfosfato  $\geq 2500$ U/L, lipase da lipoproteína  $\geq 100$ U/L, peroxidase  $\geq 350$ U/L, azida sódica 1,54mmol/L. As amostras foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante, e após a leitura da absorvância em 540nm, a concentração de triglicérides foi calculada em mg/dL.

### 5.3.2 Determinação de colesterolemia

A colesterolemia foi determinada pelo método enzimático, conforme *kit* colesterol Liquiform da Labtest, utilizando-se associação da reação de oxidação catalisada pela colesterol oxidase, após hidrólise dos ésteres de colesterol, com leitura de absorvância em 500 nm (TRINDER, 1969). O *kit* de dosagem é composto: tampão 50 mmol/L contendo 0,01g/dL, pH 7.0, colesterol esterase ( $>150$ U/L), colesterol oxidase ( $>175$ U/L), peroxidase ( $>1000$ U/L), 4-aminoantipirina 0,5nmol/L, fenol 2,4mmol/L, solução padrão 200mg/dL, preservativos e conservantes. As amostras foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante do *kit*, e,

após a leitura da absorbância em 500 nm, foi calculada a concentração de colesterol em mg/dL.

### **5.3.3 Determinação de colesterol HDL**

Foi utilizado o sistema enzimático do *kit* colesterol HDL da Labtest para precipitação das lipoproteínas de baixa e de alta densidade (LDL e VLDL) e determinação do colesterol HDL no sobrenadante após centrifugação (WARNICK, NAUCK e RIFAI, 2001). O kit contém: precipitante com ácido fosfotúngstico 1,5nmol/L e cloreto de magnésio 54 mmol/L, solução padrão 20mg/dL de HDL e reagente de cor - colesterol Liquiform Labtest. Após a medida da absorbância das amostras em 500nm, foi calculada a concentração de colesterol HDL em mg/dL.

### **5.3.4 Determinação de colesterol VLDL e LDL**

Os valores das concentrações do colesterol VLDL foram obtidos pela divisão dos valores de triglicérides por 5 e os valores do colesterol LDL pela subtração de colesterol HDL e VLDL do colesterol total, de acordo com Friedewald, Levy & Fredrickson (1972).

## **5.4 ANÁLISES MORFOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS**

Os ventrículos esquerdos foram fixados em formalina 10% por 48 horas e incluídos em parafina para cortes histológicos de 4µm de espessura, segundo Junqueira, Bignolas e Brentani (1979). Os cortes histológicos foram divididos e corados com hematoxilina/eosina e picrossírius red, para análises morfológica e qualitativa de colágeno por meio de luz polarizada (JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI, 1979). As imagens foram capturadas pelo microscópio Nikon Eclipse

E400 através do programa *Laudo e Imagem Net* e salvas em JPEG para medida do diâmetro dos cardiomiócitos, da espessura parietal, área da câmara cardíaca e quantificação da área de colágeno no tecido cardíaco seguindo critério padrão (ARMSTRONG *et al.*, 1998; GRAZIOSI, 1998). Foi calculada então a espessura parietal relativa segundo Graziosi (1998).

## **5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). A análise de variância (ANOVA) seguida de teste de Tukey foi utilizada para comparar as médias entre diferentes grupos. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de  $p < 0,05$ .

## 6 RESULTADOS

### 6.1 RESULTADOS DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LIPÍDEOS

Na análise dos níveis plasmáticos de lipídeos observou-se que o nível de CT diminuiu nos camundongos do grupo S+NAT quando comparados aos do grupo S (Tabela 2). Os camundongos dos grupos HL e HL+NAT apresentaram hipercolesterolemia severa quando comparados com os dos grupos S e S+NAT, porém os níveis plasmáticos de CT não foram diferentes entre os grupos HL e HL+NAT (TABELA 2).

Os níveis plasmáticos de HDL diminuíram nos camundongos do grupo HL quando comparados com os dos grupos S, S+NAT e HL+NAT (TABELA 2).

Nos camundongos do grupo S+NAT os níveis plasmáticos de LDL diminuíram quando comparados aos do grupo S (TABELA 2). Os camundongos dos grupos HL e HL+NAT apresentaram aumento severo de LDL quando comparados com os dos grupos S e S+NAT, porém os níveis plasmáticos de LDL não foram diferentes entre eles (TABELA 2).

Com relação aos níveis plasmáticos de VLDL, verificou-se diferenças entre os 4 grupos experimentais, sendo que os grupos S+NAT e HL+NAT apresentaram diminuição do VLDL quando comparados com os do grupo S e HL, respectivamente (TABELA 2).

Diferenças nos níveis plasmáticos de TG foram verificadas nos 4 grupos experimentais, sendo que os grupos S+NAT e HL+NAT apresentaram diminuição do TG quando comparados com os do grupo S e HL, respectivamente (TABELA 2).

TABELA 2

Níveis plasmáticos de CT, HDL, LDL, VLDL e TG dos animais alimentados com dieta padrão (S), alimentados com dieta padrão e submetidos à natação (S+NAT), alimentados com dieta hiperlipídica (HL) e alimentados com dieta hiperlipídica e submetidos à natação (HL+NAT).

<b>Níveis Plasmáticos de Lipídeos (mg/dL)</b>	<b>S</b>	<b>S+NAT</b>	<b>HL</b>	<b>HL+NAT</b>
<b>N</b>	7	7	7	7
<b>CT</b>	356±4 <sup>a</sup>	281±15 <sup>b</sup>	563±33 <sup>c</sup>	584±36 <sup>c</sup>
<b>HDL</b>	59±2 <sup>a</sup>	68±5 <sup>a</sup>	26±2 <sup>b</sup>	67±3 <sup>a</sup>
<b>LDL</b>	272±1 <sup>a</sup>	195±7 <sup>b</sup>	461±30 <sup>c</sup>	467±32 <sup>c</sup>
<b>VLDL</b>	25±1 <sup>a</sup>	18±3 <sup>b</sup>	76±1 <sup>c</sup>	50±1 <sup>d</sup>
<b>TG</b>	125±2 <sup>a</sup>	90±5 <sup>b</sup>	380±8 <sup>c</sup>	250±9 <sup>d</sup>

Os valores foram expressos como média ± EPM. Letras iguais indicam não significância e letras diferentes indicam significância ao nível de 5% pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

## 6.2 RESULTADOS DOS PARÂMETROS MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Na análise da proporção do peso ventricular esquerdo (mg)/ peso do animal (g) foi observada hipertrofia ventricular esquerda nos camundongos dos grupos S+NAT, HL e HL+NAT quando comparados com os do grupo S. Entretanto, nos camundongos do grupo HL+NAT a hipertrofia foi mais significativa, diferenciando-a dos animais dos grupos S+NAT e HL (TABELA 3). Esse resultado expressa as alterações morfométricas encontradas, mostrando aumento nos diâmetros dos cardiomiócitos nos camundongos dos grupos S+NAT, HL e HL+NAT e da espessura parietal ventricular esquerda nos camundongos dos grupos HL e HL+NAT quando comparados com os do grupo S. Entretanto, nos camundongos do grupo HL+NAT esses parâmetros foram mais significativos, diferenciando-os dos animais dos grupos S+NAT e HL (TABELA 3 e FIGURA 6A e 6B, respectivamente). Com relação ao depósito de colágeno no espaço intersticial do miocárdio, observou-se que houve um maior depósito nos camundongos do grupo HL (FIGURA 6C).

Na avaliação da dimensão da cavidade ventricular esquerda observou-se que, nos camundongos dos grupos HL e HL+NAT, houve uma diminuição

significativa da cavidade ventricular ao comparar-se com os animais dos grupos S e S+NAT (TABELA 3 e FIGURA 6D).

Os dados da espessura parietal relativa mostraram que os animais dos grupos S e S+NAT apresentaram valores iguais, enquanto que os valores encontrados para os camundongos dos grupos HL e HL+NAT foram superiores, diferenciando-os dos animais dos grupos S e S+NAT. Ao comparar-se o grupo HL com HL+NAT, observou-se que a espessura parietal relativa foi superior no grupo HL+NAT (TABELA 3).

TABELA 3

Parâmetros morfométricos dos animais alimentados com dieta padrão (S), alimentados com dieta padrão e submetidos à natação (S+NAT), alimentados com dieta hiperlipídica (HL) e alimentados com dieta hiperlipídica e submetidos à natação (HL + NAT).

<b>Parâmetros morfométricos</b>	<b>S</b>	<b>S+NAT</b>	<b>HL</b>	<b>HL+NAT</b>
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Peso do VE /peso animal</b>	3,4±0,1 <sup>a</sup>	3,7±0,1 <sup>b</sup>	3,7±0,1 <sup>b</sup>	4,1±0,1 <sup>c</sup>
<b>Diâmetro de cardiomiócito</b>	11,7 ±0,1 <sup>a</sup>	14±0,1 <sup>b</sup>	13,2±0,1 <sup>b</sup>	15,9±0,1 <sup>c</sup>
<b>Espessura parietal ventricular esquerda</b>	59,5±0,5 <sup>a</sup>	58,5±3 <sup>a</sup>	75±3 <sup>b</sup>	85±3 <sup>c</sup>
<b>Dimensão da cavidade ventricular esquerda (µm<sup>2</sup>)</b>	3419,3±0,1 <sup>a</sup>	3401,3 ±0,1 <sup>a</sup>	1452,9±0,1 <sup>b</sup>	1245,1 ±0,1 <sup>b</sup>
<b>Espessura parietal relativa</b>	0,017±0,1 <sup>a</sup>	0,017±0,1 <sup>a</sup>	0,051±0,1 <sup>b</sup>	0,068±0,1 <sup>c</sup>

Os valores foram expressos como média ± EPM. Letras iguais indicam não significância e letras diferentes indicam significância ao nível de 5% pelo teste de Tukey (p<0,05).

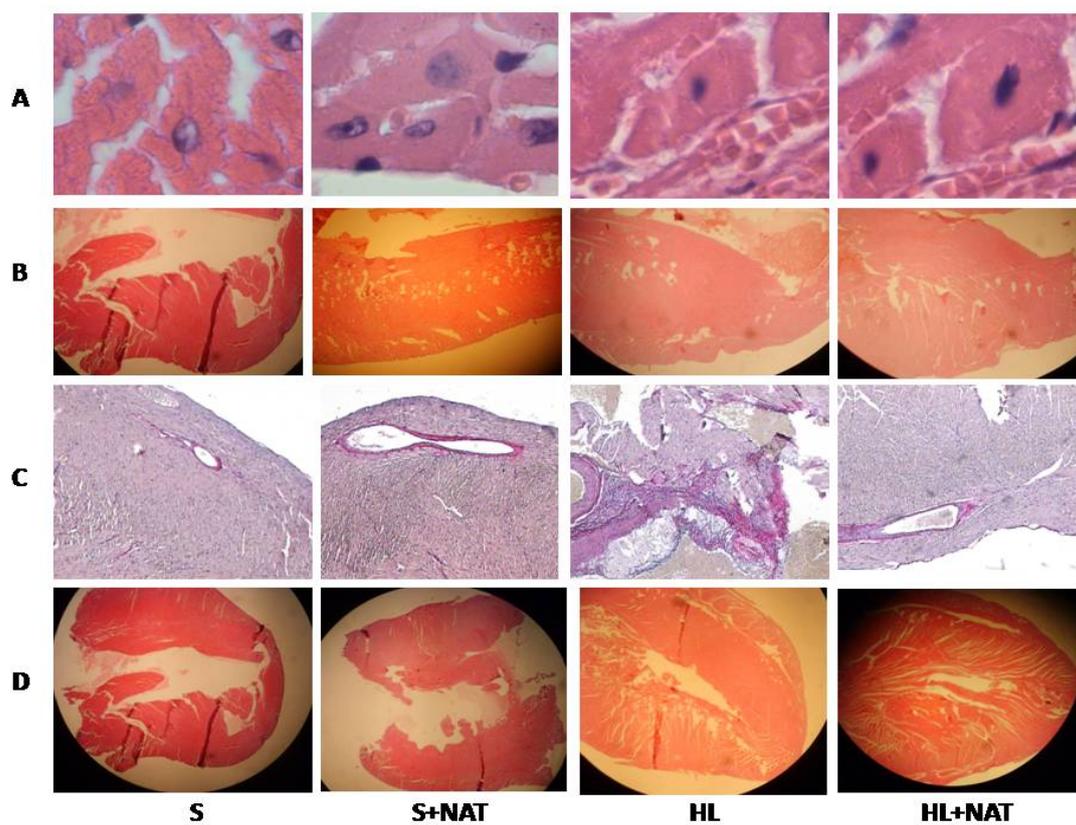


FIGURA 6 - Fotomicrografias de cortes histológicos do ventrículo esquerdo. (A) Diâmetro dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo (aumento de 1000x); (B) Espessura Parietal Ventricular Esquerda (aumento de 400x); (C) Depósito de colágeno no espaço intersticial (aumento de 400x); (D) Dimensão da cavidade ventricular esquerda (aumento de 400x). Coloração HE (A, B, D) e picrosírius red (C).

## 7 DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se que os animais do grupo S+NAT apresentaram redução nas concentrações plasmáticas de CT, LDL, VLDL e TG. Apesar de os animais utilizados neste estudo apresentarem hipercolesterolemia espontânea, ainda assim, pode-se observar que a natação associada à dieta padrão foi eficiente no controle dos níveis plasmáticos de lipídeos. Contudo, ao analisar os grupos que foram alimentados com dieta hiperlipídica, percebeu-se uma elevação significativa dos níveis plasmáticos de CT e LDL, ou seja, apresentaram hipercolesterolemia severa, sugerindo que a natação associada a uma dieta hiperlipídica não foi eficiente na melhora destes parâmetros. Entretanto, na observação dos valores de VLDL e TG, também aumentados nos grupos alimentados com dieta hiperlipídica, a natação foi eficiente em sua redução.

Ao analisar os níveis plasmáticos de HDL demonstrados neste estudo, pode-se observar que os valores encontrados para os camundongos do grupo HL foram menores, demonstrando que a natação, apesar de não ter contribuído na melhora dos níveis de CT e LDL dos animais alimentados com dieta hiperlipídica, foi eficiente na elevação dos níveis plasmáticos de HDL.

Pitanga (2001) encontrou correlações estatisticamente significativas entre a prática de atividade física e as concentrações de HDL. Em seu estudo, os indivíduos ativos apresentaram significativamente maiores concentrações de HDL em comparação aos sedentários. Resultados inversos foram observados em relação à LDL, confirmando os achados do presente estudo.

Halle *et al.* (1999) demonstraram que quanto melhor a aptidão física e menor o índice de massa corporal, há uma tendência de que os níveis de lipídeos sanguíneos sejam favoráveis. Ao estudar atletas e não atletas, Coutinho e Cunha (1989) verificaram que os atletas apresentaram níveis de TG e CT inferiores aos não atletas, no entanto, os valores de HDL e LDL não apresentaram diferença significativa.

Kraus *et al.* (2002) estudaram indivíduos sedentários, com sobrepeso ou obesos com moderada dislipidemia em três grupos de exercício e um controle, os quais variaram em intensidade (40 a 80%  $VO_2$ máx) e/ou volume (19,2 a 32

km/semana). Os resultados demonstraram grande associação entre o volume do exercício físico e melhora no perfil lipoprotéico.

Donovan *et al.*(2005) observaram que a intensidade do exercício tem maior relação com a redução dos fatores de risco para doenças cardíacas. Foi observado que, após 24 semanas de exercício físico a 50% ou a 80% VO<sub>2</sub> máx, o grupo de alta intensidade apresentou significativo aumento no VO<sub>2</sub> máx e redução nas concentrações de LDL e CT significativas somente neste grupo, em relação ao grupo controle sedentário.

Leon e Sanches (2001) avaliaram artigos a respeito das alterações lipídicas decorrentes do exercício físico aeróbico isolado ou combinado com dieta, e observaram que a redução nas concentrações de LDL, CT e TG é menos frequente em comparação ao aumento de HDL, em estudos com período igual ou superior a 12 semanas de intervenção. Os níveis de HDL aumentaram significativamente em 47% dos estudos.

Prado e Dantas (2002) mencionaram como modelo de exercício físico aeróbico, intensidade moderada (50% a 70% do VO<sub>2</sub> máx), com duração mínima de 30 minutos, pelo menos três sessões semanais. Os autores acreditam que este modelo pode ser ideal para induzir modificações no perfil lipídico basal em indivíduos de diferentes faixas etárias e níveis lipídicos, salientando que a associação da dieta adequada e da perda de massa corporal parece ser fundamental. No presente estudo, a relação da dieta com o exercício também se mostrou importante.

Alguns estudos de Rique *et al.* (2002) sugeriram que o exercício aeróbico reduz de forma consistente as concentrações plasmáticas dos triglicérides, embora a diminuição do colesterol total e LDL seja controversa, pois é mais eficiente quando associada à perda de peso e à restrição energética.

Um estudo realizado por Bernardes *et al.* (2004) com ratos wistar visou verificar os efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento por natação no metabolismo. Foi observado que a dieta hiperlipídica aumentou significativamente a concentração plasmática de triglicérides, contudo no grupo TH (treinados e alimentados com dieta hiperlipídica) houve diminuição na concentração de triglicérides em 1 hora de recuperação, em relação ao repouso, confirmando os dados encontrados no presente estudo.

No estudo de Bernardes *et al.* (2004), a dieta hiperlipídica também aumentou a concentração de colesterol total. Além disso, os animais treinados exibiram maiores valores para esta variável em repouso e em uma hora de recuperação, em relação aos sedentários. O grupo TN (treinados e alimentados com dieta normocalórica) apresentou diminuição significativa desta variável quando avaliado em 2 horas de recuperação, comparando-se ao repouso, dados que corroboram os encontrados no presente estudo.

Ainda neste estudo, os resultados encontrados por Bernardes *et al.* (2004) para o HDL mostraram que o treinamento moderado de natação e o consumo de dieta hiperlipídica interagiram promovendo os maiores valores desta variável no grupo TH (treinados alimentados com dieta hiperlipídica). Resultados semelhantes foram também encontrados no presente estudo.

A maior concentração de HDL pode estar relacionada ao maior conteúdo de gordura da dieta (KATAN, 1998) e ao fato de que o exercício, realizado de maneira regular, tem promovido aumento desta variável em humanos (COUILLARD *et al.*, 2001).

No caso do colesterol, parece que o treinamento acentuou o efeito da dieta em aumentar sua concentração. De fato, estudos anteriores, evidenciaram que a constante utilização de gordura como substrato energético pode acelerar a sua biossíntese (HANSON *et al.*, 1967). Da mesma forma, treinamento e dieta se associaram, promovendo os maiores valores para fração HDL. Sugeriu-se que os efeitos benéficos do treinamento em promover uma rápida recuperação dos substratos endógenos, principalmente carboidratos, são prejudicados pela dieta hiperlipídica, quando esta é associada ao treinamento. Segundo Bernardes *et al.* (2004) estes resultados podem estar evidenciando o desenvolvimento de um mecanismo de defesa do animal, que tenta estocar primeiramente energia na forma de substrato lipídico, para ser utilizado em futuras sessões de exercício.

Com relação aos parâmetros morfológicos e morfométricos analisados neste estudo, a presença de hipertrofia ventricular nos camundongos dos grupos S+NAT, HL e HL+NAT foi evidente. Entretanto, o tipo de hipertrofia foi diferente entre os grupos alimentados com dieta padrão e os alimentados com dieta hiperlipídica.

O grupo S+NAT apresentou elevação da proporção peso do VE/peso do animal e aumento do diâmetro dos cardiomiócitos, indicando hipertrofia de ventrículo esquerdo. Ao se observar os dados referentes à espessura parietal

ventricular esquerda, à dimensão da cavidade ventricular esquerda e ao depósito de colágeno não houve diferenças significativas ao compararmos com o grupo S. Estes dados, aliados ao valor encontrado na espessura parietal relativa, sugerem que esta hipertrofia foi excêntrica, reforçando achados de outros autores que afirmam que o exercício aeróbio induz hipertrofia cardíaca excêntrica (NATALI, 2004; GHORAYEB *et al.*, 2005).

Ao comparar os grupos S+NAT com HL percebemos valores semelhantes para proporção peso do VE/peso do animal e para diâmetro dos cardiomiócitos, mostrando que a natação induziu hipertrofia no grupo S+NAT e que a dieta hiperlipídica induziu hipertrofia no grupo HL. Contudo, ao analisar os demais parâmetros, fica claro que os padrões de hipertrofia dos dois grupos são diferentes. No grupo HL houve significativa elevação da espessura parietal ventricular esquerda com concomitante diminuição da dimensão da cavidade ventricular esquerda, sugerindo adição de sarcômeros em paralelo, característica da hipertrofia concêntrica. O valor encontrado para a espessura parietal relativa e o maior depósito de colágeno no espaço intersticial confirmam os dados anteriores.

A maioria das características encontradas nos camundongos do grupo HL foi também encontrada nos camundongos do grupo HL+NAT, entretanto com valores mais expressivos. Isso indica que a associação da dieta hiperlipídica com o treinamento por natação não foi eficiente para reverter ou estagnar o desenvolvimento do padrão concêntrico de hipertrofia. Contudo, um dado relevante a ser considerado é o do depósito de colágeno no espaço intersticial. O grupo HL+NAT apresentou características parecidas com os dos camundongos dos grupos S e S+NAT. Portanto, apesar de a hipertrofia encontrada nos animais do grupo HL+NAT apresentar indícios significativos para ser classificada como concêntrica, a natação conseguiu impedir um depósito excessivo de colágeno, o que, provavelmente, melhorou a função cardíaca.

Ghorayeb *et al.* (2005) afirmaram que a hipertrofia induzida pelo exercício não se acompanha de fibrose e outras alterações estruturais, observadas em condições patológicas, pois não induz à desproporção entre oferta e consumo de oxigênio, mesmo em condições de esforço máximo. Este estudo confirma os achados da presente pesquisa.

Estudos diversos demonstraram que as alterações da massa ventricular esquerda e do tamanho da cavidade ventricular com o treinamento e

condicionamento físico ocorrem em paralelo com alterações do  $VO_2$  máx, sugerindo, fortemente, que a hipertrofia ventricular excêntrica se associa com melhor função cardíaca (PLUIM *et al.*, 1999).

Dados relatados por Ghorayeb *et al.* (2005) mostraram que maratonistas com hipertrofia ventricular esquerda, com excelente nível de treinamento, apresentam função ventricular esquerda normal, tanto sistólica como diastólica, consumo máximo de oxigênio elevado e não apresentam respostas anômalas ao teste ergométrico.

O aumento na contratilidade intrínseca dos miócitos é um mecanismo potencial para a explicação da melhora da função contrátil do miocárdio induzida pelo exercício (NATALI, 2004).

Pluim *et al.* (1999) observaram em atletas praticantes de esportes de resistência e força, que os diversos índices de contratilidade não invasivos utilizados para avaliar a função ventricular esquerda foram normais, apesar do aumento acentuado da cavidade e espessura ventriculares. Outro estudo avaliou a dimensão ecocardiográfica da cavidade ventricular esquerda. Consideraram que a cavidade ventricular esquerda estava substancialmente aumentada em 14% dos atletas. Todos tinham função ventricular esquerda sistólica global dentro dos limites da normalidade, e após seguimento de 12 anos, os atletas permaneceram assintomáticos e não apresentaram anomalia da performance cardíaca. Os principais determinantes da dimensão da cavidade ventricular esquerda foram a maior superfície corpórea e a participação em determinados esportes de resistência (ciclismo, esqui de campo e canoagem).

Pluim *et al.* (1999) avaliaram também a anatomia, função e metabolismo cardíacos através de ressonância magnética e espectroscopia em ciclistas altamente treinados e em indivíduos controles. A massa ventricular esquerda e os volumes diastólicos finais, indexados pela superfície corpórea, foram significativamente maiores nos ciclistas, porém, a fração de ejeção ventricular esquerda, o índice cardíaco e o estresse parietal sistólico não diferiram dos controles. O índice fosfocreatina/trifosfato de adenosina foi similar em ambos os grupos. Para os autores, esses achados indicam que a hipertrofia ventricular esquerda induzida pelo exercício físico é apenas adaptação fisiológica.

Durante o treinamento físico intensivo, o sistema nervoso simpático é ativado, porém, nos períodos de repouso, muito mais prolongados em cada dia,

ocorre preponderância vagal, que, provavelmente, contrabalança os efeitos deletérios das catecolaminas no miocárdio, bem como a ativação de outros sistemas neuro-hormonais pelo sistema nervoso simpático. O aumento do número de mitocôndrias, a neoformação capilar, a atividade normal da ATPase da miosina observados no miocárdio hipertrofiado pelo treinamento físico impedem a desproporção entre oferta e consumo de oxigênio e a ocorrência de isquemia, ao contrário do observado nas hipertrofias patológicas (BARROS, 1994).

Nos estudos realizados por Portes e Tucci (2006), dois indicadores se destacam como convincentes do benefício promovido pelo exercício físico em animais infartados: o teor de água do pulmão e a massa miocárdica dos átrios e do ventrículo direito. Admitiu-se aumento do teor de água do pulmão nos animais sedentários portadores de grandes infartos, indicativo de congestão pulmonar. Os animais treinados – mesmo aqueles com grandes infartos – não tiveram aumento do conteúdo hídrico nos pulmões, o que sugere o benefício funcional possibilitado por protocolos de exercício físico, adequadamente programados.

Medeiros *et al.* (2004) demonstraram que os benefícios gerados pela prática regular, repetida e adequadamente intensificada do exercício físico resultam das interferências neuro-humorais que são despertadas durante a atividade física e que se sustentam durante parte, ou todo o período, dos intervalos das sessões de treinamento. Há dados consistentes indicando que da prática regular de exercício físico decorrem modificações favoráveis para o sistema circulatório relacionadas com a atividade simpática e parassimpática, com o sistema renina-angiotensina, com a redução da pós-carga, com a função endotelial e com as concentrações plasmáticas de aldosterona.

A compreensão adequada de todos os dados apresentados inclui a percepção de que a sobrecarga cardíaca, e todos os seus inconvenientes e riscos momentâneos, não deixa de existir durante o período de realização do exercício, dada a sobrecarga cardiocirculatória que ocorre. Contudo, quando bem prescritos os exercícios aeróbicos trazem mais benefícios que riscos. Essas informações destacam a importância de três aspectos relacionados à interação exercício físico/coração: a intensidade da carga de exercício físico, o tipo de exercício e a importância da sua prática regular associada a uma dieta adequada.

## 8 CONCLUSÃO

Diante do trabalho exposto conclui-se que:

- A natação foi mais eficiente na melhora dos níveis plasmáticos de lipídeos quando acompanhada por uma dieta adequada, confirmando que a associação de exercício físico com dieta equilibrada é essencial para obtenção de seus benefícios.
- A natação ocasionou HVE com características benéficas quando associada à dieta adequada, o que sugere que a prática de exercícios aeróbios regulares induz adaptações que melhoram o funcionamento fisiológico do organismo.
- Quando a HVE patológica já estava presente a natação provavelmente diminuiu o depósito de colágeno intersticial, o que pode indicar uma melhora na função diastólica com consequente melhora da função sistólica.

## REFERÊNCIAS

ALVAREZ-LEITE, J.I.; PELUZIO, M.C.G. Lípidos. In: NETO, F. Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 7-19p.

ARMSTRONG AT, *et al* Quantitative investigation of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis over 6 years after cardiac transplantation. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 32: 704-710.

BARROS NETO TL. Hipertrofia ventricular secundária ao exercício físico. Rev. Soc. Cardiol. Est. São Paulo, v. 4: 376-381, 1994.

BERNARDES, D. *et al*. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. Rev. bras. Educ. Fís. Esp., São Paulo, v.18, n.2, p.191-200, abr./jun. 2004

BRAITH RW, *et al*. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. J Am Coll Cardiol., v. 34, p. 1170-1175, 1999.

BRESLOW JL. Mouse models of atherosclerosis. Science, v. 272, p.685-688, 1996.

BROOKS, G. A; FAHEY, T.D. Exercise physiology: human bionergetics and its applications. Macmillan, New York, 1985.

CAMBRI, *et al*. Perfil Lipídico, Dislipidemias e Exercícios Físicos. Rev. Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano., v. 8, n. 3, p.100-106, 2006.

CALARA F, *et al* Spontaneous plaque rupture and secondary thrombosis in apolipoprotein E-deficient and LDL receptor-deficient mice. J Pathol, v.195, p. 257-263, 2001.

CHISOLM, G.M.; STEINBERG, D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. Free Radic Biol Med, v.28, n.12, p. 1815-1826, 2000.

COUTINHO, M.S.S.A.; Cunha GP. Exercício Físico e Lipídios Séricos. Arq. Bras. Cardiol., v. 52, n. 6, p. 319-322, 1989.

CRESSONI, *et al*, Proteção miocárdica ao coração hipertrofiado: o eterno desafio. Rev. Bras. Cirurgia Cardiovascular, São José do Rio Preto, v.23, n. 1, p. 18-29, Jan./Mar. 2008.

COUILLARD, C. *et al*. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol level depend on levels of triglycerides. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Dallas, v.21, p.1226-32, 2001.

DÂMASO A. Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

DONOVAN G, *et al.* Changes Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate or high intensity exercise of equal energy coast. J Appl Physiol, v. 98, n. 6, p.1619–1625, 2005.

DURRINGTON, P.N. *et al.* Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, v. 21, n.4, p 473-480, 2001.

EVANGELISTA, F.S. *et al.* Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 36, n. 12, p. 25-30, 2003.

FORJAZ, C.L.M, *et al.* Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. Revista Brasileira de Hipertensão. v.10, p. 119-124, 2003.

FRANCHINI, K.G. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. Revista Brasileira de Hipertensão. v. 8, n. 1, p. 82-90, jan./mar. 2001.

FREDENRICH, A.; BAYER, P. Reverse cholesterol transport, high-density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data. Diabetes Metab, v. 29, n.3, p. 201-205, 2003.

FRIEDEWALD WT; LEVY RI; FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparatory ultracentrifugation. Clin Chem, v.18, p. 499-502, 1972.

FRIMM CC. Disfunção sistólica e diastólica na hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda. Hiper-Ativo, v. 3, p.189-194,1998.

GARCIA *et al.* S-Nitroso-N-Acetylcysteine (SNAC) Prevents Myocardial Alterations in Hypercholesterolemic LDL Receptor Knockout Mice by Antiinflammatory Action. J Cardiovasc Pharmacol. v. 51, n. 1, p. 83-90, Jan. 2008.

GARCIA, J. A. D.; INCERPI, E. K. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v.90, n.6, p. 45-51, jun. 2008.

GENEST, J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. J. Inherit. Metab. Dis., n.26, p.267-287, 2003.

GHORAYEB, NABIL *et al.* Hipertrofia ventricular esquerda do atleta. Resposta adaptativa fisiológica do coração. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v.85, n.3, p. 21-30, Sept. 2005.

GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da estrutura e da função sistólica ventricular esquerda na hipertensão arterial. HiperAtivo, v. 5, n. 2, Jul./Set. 1998.

HALLE M, *et al.* Influence of 4 Weeks' Intervention by Exercise and Diet on Low-Density Lipoprotein Subfractions in Obese Men With Type 2 Diabetes. Metabolism, v. 48, n. 5, p.641-644, 1999.

HANSON, D.L., *et al.* Effects on fat intake and exercise on serum cholesterol and body composition of rats. American Journal of Physiology, Urbana, v.213, n.2, p.347-352, 1967.

HAYASHI A, *et al.* Effects of voluntary running exercise on blood pressure and reninangiotensin system in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar-Kyoto rats. J Nutr Sci Vitaminol, (Tokyo), v.46, p.165-170, 2000.

ISHIBASHI, S. *et al.* Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. J. Clin. Invest., v.93, p. 1885-1893, 1994.

JOHNSON JL, JACKSON CL. Atherosclerotic plaque rupture in the apolipoprotein E knockout mouse. Atherosclerosis, v.154, p.399-406, 2001.

JUNQUEIRA LC; BIGNOLAS G; BRENTANI RR. Picrosirius red staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. Histochem. J. , v. 11, p. 447-455, 1979.

KATAN, M.B. Effect of low-fat diets on plasma high-density lipoprotein concentrations. American Journal of Clinical Nutrition, New York, v.68, p.573S-76S, 1998.

KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med , v. 114, p. 345-352, 1991.

KRAUS, WE, *et al.* Effects of The Amount And Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. N. Engl J Med , v. 347, p. 1483-1492, 2002.

KRIEGER MH, *et al.* Antiatherogenic effects of S-nitroso-N-acetylcysteine in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice. Nitric Oxide, v. 14, p. 12-20, 2006.

LEBOEUF RC, *et al.* Genetic control of lipid transport in mice. I: structural properties and polymorphism of plasma lipoproteins. J Biol Chem, v. 258, p. 5063-5070, 1983.

LEON AS, SANCHEZ OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. Med Sci Sports Exerc, v. 33, n. 6, p.S502- S515, 2001.

LULIANO, L. The oxidant stress hypothesis of atherogenesis. Lipids, v. 36, p.41-44, 2001.

LUSIS AJ, *et al.* Genetic control of lipid transport in mice. II: genes controlling structure of high density lipoproteins. J Biol Chem, v. 258, p. 5071-5078, 1983.

MCARDLE, W.D. *et al.* Fisiologia do Exercício : Energia, Nutrição e Desempenho Humano. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MEDEIROS A, *et al.* Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. Braz J Med Biol Res., v. 37, n.12, p.1909-1917, 2004.

MILANEZ MC. Efeitos do uso de captopril sobre o conteúdo de colágeno cardíaco e em parâmetros ponderais e hemodinâmicos após infarto do miocárdio em ratos. 1995. 128 f. (Dissertação de Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 1995.

MILL J.G., VASSALLO D.V. Hipertrofia cardíaca. Revista Brasileira de Hipertensão. v. 8, n.1, p. 18-29, jan./mar. 2001.

MORRIS J, *et al.* Coronary heart disease and physical activity of work. Lancet, v. 265, p.1053-1057,1953.

MYERS J. Exercise and cardiovascular health. Circulation, v. 107, p. e2-e5, 2003.

NATALI, A.J. Efeitos do exercício crônico sobre os miócitos cardíacos: uma revisão das adaptações mecânicas. R. Bras. Ci e Mov., v.12, n.1, p. 91-96, 2004.

NUTTER P, PRIEST R, FULLER E. Endurance training in the rat. Myocardial mechanics and biochemistry. J. Appl. Physiol., n. 4, p. 934-940,1981.

OLIVEIRA E e KRIEGER J. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico. Aspectos moleculares. Hipertensão., v. 2, n. 2, p.73-78, 2002.

PAIGEN B, *et al.* Quantitative assessment of atherosclerotic lesions in mice. Atherosclerosis, v. 68, p. 231-240, 1987.

PAFFENBARGER, JR. *et al.* The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med, v.328, p.538-545, 1993.

PERUGINI, C. *et al.* Distribution of lipid-soluble antioxidants in lipoproteins from healthy subjects. II Effects of in vivo supplementation with alpha-tocopherol. Pharmacol Res, v.41, n.1, p 67-74, 2000.

PETKOWICZ, R.O. Coração de atleta e morte súbita. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, v. 13, n. 01, p. 72-98, Jan./Abr. 2004.

PITANGA FJG. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. Rev Bras Cien Mov, v. 9, n. 4, p.25-31, 2001.

PLUIM BM *et al.* The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. Circulation, v.100, p.336-344, 1999.

PONTES MRN, LEÃES PE. Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento. Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul, v. 13, n. 3, p. 89-95, 2004.

PORTES, L.A.; TUCCI, P.J.F. O Treinamento físico por natação atenua o remodelamento miocárdico e congestão pulmonar em ratas wistar com insuficiência cardíaca secundária a infarto do miocárdio. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, v.87, n.1, p. 58-67, Jul. 2006.

PRADO ES, DANTAS EHM. Efeitos dos Exercícios Aeróbico e de Força nas Lipoproteínas SHL, LDL e Lipoproteína. Arq Bras Cardiol, v. 79, n. 4, p. 429-433, 2002.

RADER, D.J.; WILSON, J.M. Gene therapy for lipid disorders. In: HARBER, E. (Ed.). Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific american, 1995. 97-114p.

RIQUE, A.B.R. *et al.* Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. Revista Bras. Med. Esporte, Niterói, v.8, n.6, p. 89-96, nov./dez. 2002.

ROBERTS A, THOMPSON JS. Inbred mice and their hybrids as an animal model for atherosclerosis research. Adv Exp Med Biol, v. 67, p. 313-327, 1976.

ROSENFELD ME, *et al.* Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the apoE knockout mouse. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v. 20, p.2587-2592, 2000.

SARAIVA JFK. Doença cardíaca hipertensiva: da hipertrofia à insuficiência cardíaca. HiperAtivo, v. 2, p.102-114, 1997.

SCARTEZINI, M., *et al.* Metabolismo de Lípidos e lipoproteínas. In: MARTINEZ, T.L.R. (Ed.). Condutas clínicas nas dislipidemias. Belo Horizonte: Health, 1997. 25-40p.

SCHAPER J. Effect of multiple ischemic events on human myocardium: an ultrastructural study. Eur Heart J, v.9, p.141-149, 1998.

SMITH TW, BRAUNWALD E, KELLY RA. O Manejo da Insuficiência Cardíaca. In: BRAUNWALD, E, Editor. Tratado de Medicina Cardiovascular. 4 ed. São Paulo: Roca, 1996, p. 497-501.

SMITHIES O, MAEDA N. Gene targeting approaches to complex genetic diseases: atherosclerosis and essential hypertension. Proc Natl Acad Sci v. 92, p. 5266-5272, 1995.

SONG L, LEUNG C, SCHINDLER C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. J Clin Invest, v.108, p. 251-259, 2001.

SPOSITO, A. C. *et al.* IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol., v.88, p.2-19, 2007. Suplemento I.

TRINDER R. Determination of glucose in blood using glucose with alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, v. 6, n. 27, p. 24-36, 1969.

VESSELINOVITCH D, WISSLER RW. Experimental production of atherosclerosis in mice. 2: effects of atherogenic and high-fat diets on vascular changes in chronically and acutely irradiated mice. J Atheroscler Res, v.8, p.497-523, 1968.

WARNICK GR, NAUCK M, RIFAI N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. Clin Chem, v.47, p.1579-1596, 2001.

WEBER KT, BRILLA CG, JANICKI JS. Myocardial remodeling and pathological hypertrophy. Hospital Practice, v.26, p.73- 80, 1991.

WOODWISS AJ, OOSTHUYSE T, NORTON GR. Reduced cardiac stiffness following exercise is associated with preserved myocardial collagen characteristics in the rat. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, v.78, p.148-154, 1998.

ZAMO FS, *et al.* Exercise training reduced hypertension and RAS activity but not the cardiac hypertrophy. J Hypertens., v.22, p.72-79, 2004.

ZORNOFF, L.A.M., *et al.* Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, v.12, p.371-378, 2002.