

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU* EM
EDUCAÇÃO FÍSICA - PPGEF

**CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA DE RATOS INFARTADOS SUBMETIDOS
A TREINAMENTO DE FORÇA**

LEISIANE GOMES DIAS

VITÓRIA.

2022

Leisiane Gomes Dias

**CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA DE RATOS INFARTADOS SUBMETIDOS
A TREINAMENTO DE FORÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal do Espírito Santo, para obtenção de título de Mestre em Educação Física

Orientador Dr. Danilo Sales Bocalini
Co-orientar: Dr. André Soares Leopoldo

VITÓRIA.

2022

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

Gomes Dias, Leisiane, 1981-

G633c Contratilidade miocárdica de ratos infartados submetidos a treinamento de força / Leisiane Gomes Dias. - 2022.

68 f. : il.

Orientador: Danilo Sales Bocalini.

Coorientador: André Soares Leopoldo.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Educação Física e Desportos.

1. Exercício. 2. Remodelação miocárdica. 3. Contratilidade. 4. Treinamento de resistência. 5. Fibrose miocárdica. I. Sales Bocalini, Danilo. II. Soares Leopoldo, André. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Educação Física e Desportos.

IV. Título.

CDU: 796

DEDICATÓRIA

A Deus, em primeiro lugar! Acredito que foi Ele quem sempre esteve à frente na condução de cada etapa e sempre organizando o caminho.

Em especial a minha avó Fiazinha (*in memoriam*) que foi a primeira mulher da família a se dedicar aos estudos e a educação, e foi através deles, que transformou a vida de muitos estudantes e de suas famílias, numa cidadezinha do interior de MG. Foi na garra e determinação dessa mulher que me inspirei e tirei forças para continuar a caminhar sempre que apareciam os maiores desafios.

À minha base de mulheres fortes e determinadas, que são minha mãe, tias, primas e filha, que nunca param e seguem mudando o mundo ao seu redor, cada uma à sua maneira.

E aos meus queridos e amados filhos, Davi e Maya, que são a minha fonte inesgotável de forças para ser uma pessoa melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de maneira muito especial ao meu orientador Prof. Danilo Sales Bocalini, pela rica oportunidade de aprendizado dentro do campo da pesquisa. Obrigada por direcionar, ensinar e por toda paciência, compreensão que sempre teve comigo. Me sinto muito honrada por ter compartilhado essa caminhada e grata por ser sua orientanda. Muito obrigada!

A querida amiga Prof^a Márcia Regina Cunha, que foi quem mais acreditou em mim e incentivou o primeiro passo para o processo do Mestrado.

Aos professores do programa, minha eterna gratidão! Em meio ao caos de uma pandemia, tiveram a gentileza de somar conhecimento e incentivar a pesquisa.

Aos amigos de laboratório, mesmo sem encontros físicos, acolheram e compartilharam os momentos de aprendizado e fizeram parte da minha formação.

Aos amigos e parceiros de vida, sem vocês esse processo seria mais difícil. Obrigada por me ouvir, cuidar dos meus filhos nas minhas ausências, partilhar minhas angústias e vibrar a cada pequena vitória.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. PROBLEMATIZAÇÃO.....	15
2 OBJETIVO.....	25
2.1 Objetivo geral.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Animais	26
3.3 Protocolo de infarto do miocárdio	27
3.4 Ecocardiograma	27
3.5 Programa de treinamento de força.....	28
3.6 Determinação das massas cardíacas e do teor de água do pulmão	29
3.7 Avaliação da contratilidade miocárdica.....	30
3.8 Estudo histopatológico	31
3.9 Análise estatística	32
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Análise do tamanho do infarto	33
4.2 Efeitos do programa de treinamento de força.....	33
4.4 Efeito do treinamento de força na congestão pulmonar	35
4.5 Efeito do treinamento de força nas massas cardíacas	35
4.6 Efeito do treinamento de força nos parâmetros da contratilidade miocárdica	36
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO.....	51

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXO	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da biometria ventricular após programa de treinamento **35**

Tabela 2. Parâmetros da contratilidade em estado basal após programa de treinamento
..... **36**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Desenho experimental do estudo	27
Figura 2 Trabalho total e trabalho médio	33
Figura 3 Força máxima absoluta.....	33
Figura 4 Tamanho do infarto	34
Figura 5 Contração pós pausa relativa e da área abaixo da curva.....	37
Figura 6 Tensão desenvolvida e coeficiente de regressão linear, tensão de repouso e coeficiente de rigidez.....	38
Figura 7 Tensão desenvolvida, taxa de variação positiva e negativa	39
Figura 8 Volume nuclear e conteúdo de colágeno	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Design da sessão de treinamento de força	29
----------------------------------------------------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

%H₂O – Percentual de água

+dT/dt - Taxa de variação da tensão desenvolvida positiva

-dT/dt – Taxa de variação da tensão desenvolvida negativa

µm – micrômetro

µm² – micrometro quadrado

1RM – 1 repetição máxima

ACSM – American College Science Medicine

AHA – American Heart Association

ANG II – Angiotensina II

Ca²⁺ - Cálcio

CaCl – Cloreto de cálcio

cm – Centímetro

DC – Débito cardíaco

DCNT – Doenças crônico não-transmissíveis

DCV – Doenças cardiovasculares

ECA – Enzima conversora de angiotensina

ET -1 – Endotelina

FEAT – Fração de encurtamento da área transversa

FGF – Fator de Crescimento de fibroblastos

g – Grama

g/kg – Grama por quilograma

g/mm² – Grama por milímetro quadrado

g/mm²/mg – Grama por milímetro quadrado por miligrama

Hz – Hertz

IAM – Infarto agudo do miocárdio

KCl – Cloreto de potássio

KH₂PO₄ - Fosfato de potássio monobásico diácido

L_{máx} – Tensão isométrica máxima

MAPK – Proteínas quinase ativadas por mitógeno

mg/ml – miligrama por milímetro

MgSO₄ – Sulfato de magnésio

ml – Milímetro

mm/s – Milímetro por segundo

mmHg/s – Milímetro de mercúrio por segundo

mMol – Milimol

Na⁺ - Sódio
NaCl – Cloreto de Sódio
OMS – Organização Mundial da Saúde
PC – Perímetro endocárdico da cavidade ventricular
pH – Potencial hidrogeniônico
PKC – Proteína quinase C
PNA – Peptídeo natriurético atrial
RNAm – RNA mensageiro
RV – Remodelação ventricular
SERCA-2 – Bomba intracelular de cálcio
SI – Segmento do infarto
TD – Tensão desenvolvida
TF – Treinamento de força
TGF-β1 – Fator de transformação do crescimento β
TI – Tamanho do infarto
TNFα – Fator de necrose tumoral α
TR – Tensão de repouso
VE – Ventrículo esquerdo
Vo_{2máx} – Volume máximo de oxigênio
VO_{2pico} – Volume de oxigênio de pico

RESUMO

Justificativa/objetivos: o infarto do miocárdio (IM) frequentemente leva à remodelação e falência cardíaca, com prejuízo na qualidade de vida, desempenhando um papel importante nas mortes cardiovasculares. Embora o exercício físico seja uma terapia não farmacológica eficaz e bem reconhecida para doenças cardiovasculares, os efeitos do treinamento de força (TF) nos aspectos estruturais e funcionais da remodelação cardíaca precisam ser mais documentados. Neste estudo, nosso objetivo foi investigar o papel de um protocolo de TF linear em bloco no modelo de IM em ratos.

Métodos e Resultados: Após 6 semanas da indução do IM, o TF foi realizado pelas 12 semanas seguintes. O programa de TF realizado utilizando a escada, e foi organizado em três mesociclos de 4 semanas, com aumento de carga para cada bloco de acordo com o teste de carga máxima. Após 12 semanas, os ratos treinados infartados apresentaram aumento no desempenho, associado à redução da hipertrofia cardíaca e da congestão pulmonar em comparação com o grupo não treinado. Apesar de não alterar o tamanho do IM, o programa TF preveniu parcialmente a dilatação cardíaca e a função ventricular, avaliada pela ecocardiografia e pela hemodinâmica, e as fibroses intersticiais avaliadas pela histologia. Além disso, a contração miocárdica dos ratos infartados treinados preservou parcialmente os parâmetros de contratilidade em estado estacionário, em resposta à pausa e às concentrações de cálcio, quando comparada aos ratos infartados não treinados.

Conclusões: o grupo treinado apresenta aumento na capacidade de transporte de massa, associado à atenuação do remodelamento cardíaco e da congestão pulmonar com melhora da função cardíaca que pode ser atribuída, pelo menos em parte, à preservação parcial da contratilidade miocárdica.

Palavras-Chave: Exercício; remodelação miocárdica; contratilidade; treinamento de resistência; fibrose miocárdica

ABSTRACT

Background/objectives: myocardial infarction (MI) frequently leads to cardiac remodeling and failure with impaired life quality, playing an important role in cardiovascular deaths. Although physical exercise is a well-recognized effective non-pharmacological therapy for cardiovascular diseases, the effects of strength training (ST) on the structural and functional aspects of cardiac remodeling need to be further documented. In this study we aimed to investigate the role of a linear block ST protocol in the rat model of MI.

Methods and Results: After 6 weeks of MI induction, ST was instituted for the following 12 weeks. The ladder-based ST program was organized in three mesocycles of 4 weeks, with an increase in the load for each block according to the maximal carrying load test. After 12 weeks, the infarcted trained rats exhibited an increase in performance, associated with reduced cardiac hypertrophy and pulmonary congestion compared with the untrained group. Despite not changing MI size, the ST program partially prevented cardiac dilatation and ventricular function assessed by echocardiography and hemodynamics, and interstitial fibroses evaluated by histology. Also, the myocardial contraction from the trained infarcted rats partially preserved the contractility parameters in a steady state, in response to pause and to calcium concentrations, when compared to the untrained infarcted rats.

Conclusions: trained group present increase in the capacity to carry mass, associated with attenuation of cardiac remodeling and pulmonary congestion with improving cardiac function that could be attributed, at least in part, to the partial preservation of myocardial contractility.

Key words: Exercise; myocardial remodeling; contractility; resistance training; myocardial fibrosis

1. PROBLEMATIZAÇÃO

Em 2019, aproximadamente 18,6 milhões de mortes foram atribuídas às doenças cardiovasculares (DCV) mundialmente, o que representa um aumento de 17,1% em relação a 2010 (VIRANI *et al.*, 2021). As DCV representam a principal causa de morte no Brasil. Dentre as condições causadoras das DCV, destaca-se o infarto agudo do miocárdio (IAM). De acordo com o Ministério da Saúde, (BRASIL, 2020) em 2016, a doença isquêmica e o IAM foram responsáveis por mais de 185 mil óbitos, assumindo assim, a primeira e terceira posição como causa geral e cardiovascular, respectivamente.

Os sobreviventes ao IAM, frequentemente desenvolvem Insuficiência Cardíaca (IC), cuja doença é caracterizada por hipertrofia miocárdica, disfunção ventricular, compensação hemodinâmica com expansão da dilatação ventricular e intolerância ao exercício, o que tem efeitos prejudiciais na qualidade de vida relacionada à saúde (LONG *et al.*, 2019; TAYLOR *et al.*, 2019). O coração após o evento do IAM, passa a configurar-se de forma, tamanho e massa diferentes, tanto a região onde ocorreu o infarto quanto a não infartada, essas alterações são denominadas remodelamento miocárdico (ZORNOFF *et al.*, 2009)

Existe um crescente consenso clínico de que o treinamento físico pode alterar positivamente os processos da remodelação miocárdica pós IAM (LAWLER; FILION; EISENBERG; 2011). Devido a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), o treinamento físico tem sido recomendado como um complemento à terapia médica, não só para ter melhora funcional, mas também para prevenir a progressão da disfunção do VE.

Com a utilização de protocolos de exercícios, efeitos positivos do treinamento físico aeróbio nos parâmetros cardíacos vêm sendo documentado pela literatura. Os principais efeitos encontrados são a melhora: na função ventricular com aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e aptidão física, (SANTOS, 2019), na performance em corações isolados, na perfusão miocárdica e no inotropismo e lusitropismo (JAKOVLJEVIC *et al.*, 2019), nos músculos papilares e hipertrofia do VE (BOCALINI *et al.*, 2010) e nos miócitos isolados e ciclagem do cálcio (de JESUS SILVA, *et al.*, 2021).

Outro tipo de exercício, que começa a aparecer na literatura, aplicado a reabilitação pós IAM, é o treinamento de força (TF). Esse tipo de treinamento foi recomendado por ser eficaz em reverter a atrofia muscular e melhorar a qualidade de vida (BARBOZA, *et al.*, 2013). De fato, o treinamento de força parece atenuar o declínio da massa muscular (GRANS *et al.*, 2014) melhorar a força (LEVINGER, *et al.*, 2005), a resistência (MANDIC, *et al.*, 2012) o consumo máximo de oxigênio (SELIG, *et al.*, 2004) em pacientes

infartados. No entanto, os efeitos do treinamento de força nos parâmetros ventriculares e remodelamento cardíaco precisa ser mais estudado e documentado. E os mecanismos envolvidos nas alterações morfofuncionais ainda necessitam de informações mais precisas, para preencher as lacunas existentes.

O IAM é definido como foco de necrose resultante de baixa perfusão tecidual, com sinais e sintomas consequentes da morte celular cardíaca (ZORNOFF *et al.*, 2009). Libby (2002) relata que, e sua maioria, o IAM pode ser resultante de placa aterosclerótica, que é formada pelo acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e elementos fibrosos, que se depositam na parede das artérias, são os responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas, e que geralmente diminuem a luz ou ocasionam a obstrução delas. Isso pode ocorrer por diversos fatores, entre eles: sedentarismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, estresse, obesidade, *diabetes mellitus*, entre outros (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005). Qualquer artéria pode ser afetada, porém as artérias aorta e coronárias são os principais alvos das placas ateroscleróticas (MARTELLI, 2014; GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

As placas ateroscleróticas são formadas pela agregação plaquetária e depósito de fibrina, processo que, posteriormente evolui para a formação de trombo agudo que acarreta o estreitamento da luz da árvore coronariana, provocando, assim, insuficiência na irrigação e, eventualmente, levando ao infarto da região subsequente (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005). Bassan *et al.*, (2002) observaram que o estreitamento luminal coronariano afeta as artérias coronárias principais e seus vários ramos em diferentes extensões. Dessa forma, o IAM ocorre focalmente em regiões inespecíficas do coração, sendo que a causa mais frequente está relacionada à interrupção do fluxo sanguíneo por estreitamento de uma artéria coronária.

Após o IAM, ocorrem alterações complexas na arquitetura ventricular, envolvendo tanto a região infartada como a não infartada (ROHDE, 2005). Esse processo é denominado remodelamento ventricular (RV) e produz alterações ventriculares, hemodinâmicas, estruturais e moleculares (ZORNOFF *et al.*, 2009). Uma série de respostas adaptativas ocorrem no ventrículo esquerdo (VE) a fim de manter o débito cardíaco (DC) como aumento da estimulação simpática, aumentando a atividade cronotrópica e inotrópica (PONTES; LEÃES, 2004), a alteração do mecanismo de Frank-Starling (ZORNOFF *et al.*, 2009), as modificações estruturais (ROHDE, 2005), as alterações na síntese de proteínas (AZEVEDO *et al.*, 2015) e os genes associados função e estrutura cardíaca (REMME, 2003) com o objetivo de manter bomba do VE.

Em relação às alterações nas câmaras ventriculares, Azevedo *et al.*, (2015) demonstraram que o ventrículo infartado passa a configurar-se numa forma

arredondada ou esférica, o que interfere diretamente no estresse parietal, fazendo com que os valores de tensão sejam os mesmos no ápice e na porção mediana do ventrículo. Nesse contexto, há também, aumento do estresse parietal na diástole (que é maior que o da sístole), ocasionando o aumento do volume, e isso faz com que haja o aumento dessa força e tensão. Sendo assim, novas unidades de sarcômeros são produzidas. Essas novas unidades contráteis se replicam em série e ampliam o tamanho da célula muscular cardíaca, aumentando o raio da cavidade ventricular. Tais adaptações provocam elevação na tensão parietal durante a sístole (lei de Laplace), fazendo com que essa sobrecarga produza a replicação dos sarcômeros em paralelo, o que resulta no alargamento da espessura da parede.

Em decorrência das alterações ventriculares, alterações hemodinâmicas se manifestam e causam desequilíbrio do sistema circulatório após o IAM. Após a perda de tecido muscular pela necrose, há a redução do volume ejetado, com aumento do volume sistólico e diastólico final do VE, o que ocasiona o aumento da tensão diastólica (pré-carga) e a dilatação ventricular (ZORNOFF *et al.*, 2009). Pela ação do mecanismo de Frank-Starling, a contratilidade tende a ser restaurada, restabelecendo, numa fase inicial, as pressões de enchimento ventricular (AZEVEDO *et al.*, 2015).

Dentre os mais variados mecanismos que promovem a alteração hemodinâmica, o aumento da atividade simpática com intensificação da liberação de catecolaminas, sobretudo pelo aumento da noradrenalina (MORAES *et al.*, 2005; BERRY; DA CUNHA, 2010), é indicado como importante mecanismo fisiopatológico. Essa ativação do sistema nervoso simpático parece estar relacionada ao tamanho da área infartada e às suas consequências hemodinâmicas. Após 72h do infarto, há o aumento da renina plasmática, angiotensina II e da aldosterona com aumento de RNAm para enzima conversora de angiotensina, RNAm de angiotensinogênio e receptores de angiotensina II.

Em decorrência de toda essa ativação de sistema neuro-humoral há a vasoconstrição, a retenção de água e de sódio, bem como o estímulo inotrópico e a proliferação celular, tanto de miócito como de interstício. Estudos têm demonstrado elevação nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético atrial (PNA) (de MIRANDA; LIMA, 2014; ALMEIDA, 2013; ALENCAR, 2018). Sabe-se que o PNA possui efeito inotrópico negativo, diurético, vasodilatador e antiproliferativo miocitário e intersticial (ZORNOFF *et al.*, 2009).

Paralelamente as alterações ventriculares e hemodinâmicas, a estrutura cardíaca também se modifica, fazendo parte do processo de remodelamento ventricular (ROHDE, 2005). Após o IAM, há a morte tecidual da área isquêmica. Com isso, ocorre um rearranjo em toda a estrutura cardíaca. Uma vez alterada a estrutura cardíaca, há

também modificações da mecânica cardíaca, comprometendo tanto o relaxamento quanto a contração (PERON, *et al.*, 2006). Essas modificações ocorrem devido a alterações dos canais lentos de cálcio e à diminuição da capacidade ATPásica do retículo sarcoplasmático, comprometendo, assim, a cinética do cálcio (BOCALINI, 2012; MELO, 2017). Além disso, Rohde (2005) sugerem que o tecido remanescente apresenta déficit energético, diminuição do número de capilares presentes na parede do ventrículo e diminuição de produção de ATP.

Com relação ao equilíbrio do cálcio intracelular, alguns estudos (ZORNOFF *et al.*, 2009; BOCALINI *et al.*, 2012) mostraram alterações importantes na cinética do cálcio desempenham um papel crítico na falência do miocárdio hipertrofiado. Foram identificadas também alterações na regulação do cálcio intracelular por meio da diminuição dos receptores ranotidínicos, da SERCA-2 (COKKINOS; BELOGIANNEAS, 2016), da quantidade e do grau de fosforilação da fosfolambam (ZORNOFF *et al.*, 2009), da troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (BOCALINI *et al.*, 2012), dos canais de cálcio do sarcolema (MILL *et al.*, 1990) e dos estoques de cálcio do retículo sarcoplasmático (BOCALINI *et al.*, 2012). Nessa dinâmica, ocorre, ainda, proliferação de fibroblastos e alterações de matriz extracelular, que participam da gênese do RV (BRAUNWALD, BRISTOW, 2000; PONTES; LEÃES, 2004). Todas essas modificações permitem o aumento da massa miocárdica, porém implicam na qualidade e desempenhos comprometidos no coração adulto (BREGAGNOLLO; FRANCISCHETTI, 2006).

Outra importante alteração está relacionada a quantidade de colágeno, que, em corações saudáveis, circunda e interliga estruturas de sustentação cardíaca, o que preserva a arquitetura do coração e mantém o alinhamento dos miócitos vasos sanguíneos e linfáticos e protege ao estiramento excessivo e transmissão da força gerada pelo miócito aos tecidos vizinhos (DINIZ *et al.*, 2011). Após a oclusão coronariana, inicia-se o processo inflamatório na região infartada. Assim, o tecido necrótico é substituído por tecido fibroso de cicatrização (MINICUCCI, 2007). Simultaneamente ao processo de necrose, ocorre a desintegração do colágeno interfibrilar, o que pode acarretar deslizamento de áreas musculares necróticas e fazer com que se dê o afinamento e dilatação da cavidade (ZONORFF *et al.*, 2009). Esse colágeno passa a acumular no miocárdio, devido basicamente a um desequilíbrio entre a síntese e degradação (de MIRANDA, *et al.*, 2014), especialmente ao redor da área infartada que em regiões mais distantes (ZONORFF *et al.*, 2009).

Na literatura científica correlata, há a descrição de dois mecanismos de aumento da síntese de colágeno, sendo eles a fibrose reparativa e a reativa (PONTES; LEÃES, 2004). A primeira ocorre por necrose e/ou apoptose dos miócitos; já a segunda é secundária a ativação neuro-humoral e se dá sem existir necrose dos cardiomiócitos

(PONTES; LEÃES, 2004) sendo mediados pela ANG II, aldosterona, endotelina-1 (ZONORFF *et al.*, 2009). Esse depósito de colágeno no miocárdio leva à fibrose intersticial difusa e perivascular (MOHAREM-ELGAMAL, 2021). Essa fibrose intersticial difusa resulta em rigidez do músculo cardíaco, o que altera tanto a diástole quanto a sístole (AZEVEDO *et al.*, 2015). A fibrose perivascular reduz, ainda, a complacência dos vasos coronarianos e a ocasionando a diminuição do fluxo nesses vasos. Esse tecido fibroso é vivo e nele há o depósito contínuo de colágeno pelos fibroblastos e a degradação pelos macrófagos, contexto que consome oxigênio, energia e nutrientes e diminui a oferta dessas substâncias para as células musculares cardíacas saudáveis e funcionantes (BREGAGNOLLO; FRANCISCHETTI, 2006)

Pontes e Leães (2004) apontam que a alteração do citoesqueleto cardíaco leva à modificação da expressão dos genes miocárdicos e mudanças na função de canais iônicos no sarcolema, circunstância que ativa mediadores de hipertrofia, como o sistema de cálcio-calmodulina e calcineurina, e modula a produção de fatores de crescimento peptídicos. Em decorrência dessas alterações da arquitetura dos miócitos, há atuação de uma série de neuro-hormônios e mediadores autócrinos/parácrinos, que induzem a expressão de um programa de genes fetais, que é a marca da hipertrofia patológica, e inclui alterações em genes envolvidos na síntese de proteínas contráteis, no manejo do cálcio intracelular, peptídicos natriuréticos, enzima de conversão da angiotensina (ECA) e síntese de colágeno.

Apesar dos avanços consideráveis tanto no diagnóstico quanto no tratamento da doença cardíaca isquêmica, a disfunção contrátil pós-infarto continua sendo considerada uma importante desordem cardiovascular mundial (ROHDE, 2018). Inúmeras terapias clínicas, farmacológicas e cirúrgicas disponíveis na atualidade podem ser eficientes na melhora do prognóstico em pacientes com IAM, em especial nas fases precoces da história natural da doença coronariana enquanto outras são eficientes na melhora da qualidade de vida mesmo depois de desenvolvida a insuficiência ventricular (NEVES; OLIVEIRA, 2017). O insulto cardíaco e suas consequências vão além do remodelamento ventricular, apresenta repercussão sistêmica, afetando muitos tecidos do corpo, incluindo a musculatura esquelética (LIMA *et al.*, 2010 e 2014).

Fundamentado nisso, discutem-se estratégias por meio da identificação e controle dos fatores de risco (KANDEL, 2004). Silva, Souza e Schargodsky (1998) conduziram um estudo para determinar os fatores de risco de infarto no Brasil como meio de reconhecê-los com intuito de intervir na história natural da doença. Dentre os inúmeros marcadores associados aos fatores de risco, a inatividade física tem sido substancialmente associada com aumento do risco para a morbidade e a mortalidade cardiovascular sendo considerada a primeira causa das desordens de saúde na

sociedade brasileira (MATHIONI MERTINS *et al.*, 2016; ALVES; BARBOSA, 2019; OGUMA *et al.*, 2002; BOOTH *et al.*, 2002).

O sedentarismo e a inatividade física têm resultados muito diferentes, em geral negativos, no músculo cardíaco quando comparados aos do exercício físico (WISLØFF *et al.*, 2005). Apesar de comprovados os benefícios do exercício físico, o sedentarismo continua presente em 70% da população mundial (WHO, 2020). Assim sendo, exercícios físicos podem influenciar positivamente na diminuição dos fatores de risco cardíaco (WEINECK, 2005; ZAZYCKI, 2009).

Contraopondo ao sedentarismo, a prática de exercícios físicos e a melhora da capacidade funcional são associadas à redução de incidência de eventos coronários, à frequência de IAM fatais, à diminuição da área do infarto na oclusão coronária crônica ou na isquemia – reperfusão (WAGNER *et al.*, 2002, FREIMANN *et al.*, 2009, POWERS *et al.*, 1998; BROWN, *et al.*, 2003).

O exercício físico é capaz de promover melhora significativa em diversos parâmetros cardiovasculares, como a redução da frequência cardíaca, da pressão arterial e duplo produto e aumento do $VO_{2máx}$ (POLITO; FARINATTI, 2003) em diversas espécies de animais com doenças cardiovasculares (NEGRÃO e RONDON, 2001; TEODORO *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2009). Tem sido utilizado como intervenção não medicamentosa para prevenção e tratamento de doenças como insuficiência cardíaca (FERRAZ, YAZBEL-JUNIOR, 2006), hipertensão arterial sistêmica (PERILHÃO *et al.*, 2020; MORAES SILVA *et al.*, 2010) e infarto agudo do miocárdio (FLORES *et al.*, 2010; JORGE *et al.*, 2011). Em humanos, a manutenção da rotina regular de exercícios físicos apresenta atenuação das alterações fisiológicas, além de evidenciarem melhora na condição de vida, com diminuição do risco de doenças cardiovasculares (GONÇALVES, 2017).

Dentre os protocolos de exercícios utilizados, efeitos positivos tanto em humanos quanto em animais do treinamento físico aeróbio vêm sendo documentado pela literatura por promover melhora na função ventricular, evidenciando aumento do débito cardíaco e do volume sistólico (MORAES, 2005). Outros estudos avaliaram a performance em corações isolados (ARAÚJO, 2010; JAKOVLJEVIC *et al.*, 2019), músculos papilares (BOCALINI *et al.*, 2010) e miócitos isolados (WISLØFF *et al.*, 2002) também demonstraram aumento da função ventricular.

Experimentalmente, tanto a aplicação do treinamento físico com esteira ou natação após o infarto do miocárdio sobre a função cardíaca vem sendo extensivamente estudada (ZHANG *et al.*, 1999a, 1999b, 2000a e 2000b; SERRA *et al.*, 2010) sendo que suas principais alterações são: atenuação do remodelamento ventricular (JAIN *et al.*, 2000), aumento da perfusão coronariana (BROWN *et al.*, 2003; HAMBRECHT *et al.*,

2000), normalização do transiente de cálcio, além de aumentar o $VO_{2máx}$ e a capacidade física (WISLØFF *et al.*, 2002).

O outro grupo de exercícios que é atualmente aplicado principalmente em programas de reabilitação é o treinamento de força (TF). Este tipo de treinamento é implementado para o desenvolvimento da força, da resistência e da potência da musculatura esquelética, por meio da aplicação de sobrecarga, podendo ser imposta através de pesos livres (halteres, barras e anilhas), máquinas específicas, elásticos ou a utilização da própria massa corporal (FRONTERA *et al.*, 1988). Dentre as respostas adaptativas encontradas são: aumento da força muscular nas mais variadas patologias e populações (BOCALINI *et al.*, 2010; SILVA e DOURADO, 2008; NASCIMENTO, LEITE, e PRESTES, 2011; MEDEIROS, *et al.*, 2002; TIBANA E PRESTES, 2013) hipertrofia tanto da musculatura esquelética (KOMI, 2003; SILVA 2007; TORMA, RITZEL, E VAZ, 2011; Dos SANTOS, 2018; FERRAZ, 2014) quanto da cardíaca (FAGARD 1997; HAYKOWSKY *et al.*, 2000).

Considerando os ajustes cardiovasculares em modelos experimentais, os estudos ainda são incipientes e controversos. Assim nesse contexto, demonstram-se mudanças pouco expressivas na função ventricular, reduz o estresse cardíaco global e melhora significativamente a modulação autonômica cardíaca e vascular (GRANS *et al.*, 2014) função sistólica melhorada, alterações nos canais de Ca^{2+} , e sem alterações na SERCA2, na proteína fosfolambam e a expressão do trocador Na^+/Ca^{2+} (GUIZONI *et al.*, 2016) além de hipertrofia cardíaca com característica de padrão concêntrico, que ocorre aumento de massa ventricular decorrente de aumento da espessura da parede e redução dos diâmetros cavitários. (BARAUNA *et al.*, 2005; 2007; 2008; KWAK *et al.*, 2006; MELO 2009), e ainda, a melhora na função cardíaca sem dilatação do VE (GARZA, *et al.*, 2019).

O TF é regido pelos princípios do treinamento, portanto, são prescritos em volume e intensidade apropriados aos objetivos pretendidos (FLECK e KRAEMER, 2017). O volume tradicionalmente é expresso em número de séries e repetições, enquanto a intensidade é representada por um determinado percentual da maior carga possível de ser vencida em uma única repetição máxima (1RM) (KRAEMER E RATAMESS, 2004). Muito já se especulou a respeito do exercício de força, mas só nas duas últimas décadas a comunidade científica passou a demonstrar maior interesse por esse tipo de treinamento (GONÇALVES, 2017) mesmo sendo reconhecido como eficaz no desenvolvimento ou na manutenção da força, da potência e da massa muscular, parâmetros esses reconhecidos por sua associação com de saúde e de doenças crônicas (POLLOCK *et al.*, 2000).

Tradicionalmente, o TF era desaconselhável para indivíduos pós infartados, por se acreditar que a prática poderia proporcionar intensificação de arritmias, respostas hemodinâmicas anormais, aumento do estresse parietal e diminuição da perfusão miocárdica (MCCARTNEY 1998; POLLOCK *et al.*, 2000). Anteriormente a 1990, o exercício de força não fazia parte da recomendação em programas de exercício físico e reabilitação tanto pelo *American Heart Association (AHA)* quanto pelo *American College of Sports Medicine (ACSM)*. Entretanto, a partir da década de 90 o ACSM incorporou em seu guia a prática de desse tipo de treinamento para adultos saudáveis com idades variáveis (PAOLI; MORO; BIANCO, 2015)

Atualmente, evidências indicam que TF isolado (FONTES-CARVALHO, *et al.*, 2015; TYNNI-LENNÉ *et al.*, 2001; GROSSE *et al.*, 2001; PU *et al.*, 2001) ou combinado com exercícios aeróbios (DAKEI, *et al.*, 2014; MARZOLINI *et al.*, 2008; SELIG *et al.*, 2004) é eficaz em promover modificações periféricas favoráveis em indivíduos pós IAM sem promover eventos adversos (GAYDA; CHOQUET; AHMAIDI, 2009; KARLSDOTTIR *et al.*, 2004; WERBER-ZION; GOLDHAMMER; SHAAR, 2004).

Dentre essas alterações, destacam-se a melhora do $VO_{2\text{pico}}$ (GROSSE *et al.*, 2001), as alterações metabólicas e estruturais da musculatura esquelética (PU *et al.*, 2001; SENDEN *et al.*, 2005), as alterações imunológicas e autonômicas (HARE; RYAN; SELIG, 1999; TYNNI-LENNÉ *et al.*, 2001). Contudo, uma das principais características deste tipo de treinamento é o aumento da força muscular (ARTHUR *et al.*, 2007; HUNG *et al.*, 2004; PU *et al.*, 2001).

O ganho da força muscular esquelética nos indivíduos pós IM torna-se importante por facilitar a execução das tarefas da vida diária (BOCALINI *et al.*, 2010) por regularizar a redução das fibras tipo I, que são as fibras musculares de contração lenta, associada nesta patologia (RICHARDSON, *et al.*, 2003). Adicionalmente, a massa muscular esquelética é considerada um bom preditor para tanto para melhora do $VO_{2\text{pico}}$ quanto para função ventilatória (CICOIRA; ZANOLLA; FRANCESCHINI, 2001) e para a sobrevida (HUELSMANN; QUITTAN; BERGER, 2004).

Dentre as adaptações promovidas pelo treinamento físico, as repercussões na musculatura esquelética eram as mais estudadas, com destaque para os mecanismos celulares e moleculares da hipertrofia (GOSSELIN 2000; LOWE & ALWAY 2002; HORNBERGER & FARRAR, 2004; KRISAN *et al.*, 2004) e com consequente aumento da força (YASPELKIS *et al.*, 2002; HORNBERGER & FARRAR, 2004, KRISAN *et al.*, 2004, BARAUNA *et al.*, 2005; 2007; 2008; SILVA 2007).

O ACSM preconiza o TF para condicionamento físico em geral, como também para a reabilitação de algumas comorbidades (ACSM, 2009). Contudo, para melhor efetividade e segurança do TF, é necessário conhecer os princípios do treinamento.

Tubino (1984) define os cinco princípios do treinamento esportivo: princípio da individualidade biológica, da adaptação, da sobrecarga, da continuidade, da interdependência volume-intensidade. Já Dantas (2003) acrescenta o princípio da especificidade. Prestes (2016) apresenta os princípios do treinamento de força, que são: da conscientização, da adaptação, da sobrecarga progressiva, da acomodação, da especificidade, da individualidade, da variabilidade, da manutenção e da reversibilidade. As variáveis manipuláveis do TF dão a configuração do estímulo, como o tipo e a ordem dos exercícios, o percentual da carga, o número de séries e de repetições, o tempo de descanso entre repetições, séries e exercícios (KRAEMER E RATAMESS, 2004), o tipo de contrações realizado; ou a frequência de treino (FLECK e KRAEMER, 1988). De acordo com a manipulação de qualquer uma dessas variáveis as repercussões serão diferentes sobre o tipo e a resposta fisiológica e, conseqüentemente, sobre a resposta adaptativa provocada pelo treinamento de força (LA SCALA *et al.*, 2019).

A elaboração das estratégias para se atingir uma melhor performance se dá por meio da periodização do TF, segundo Dantas (2003) é o planejamento geral e detalhado do tempo disponível para o treinamento, de acordo com os objetivos intermediários perfeitamente estabelecidos, respeitando-se os princípios científicos do exercício desportivo. A periodização tem o objetivo de otimizar tanto o desempenho quanto a recuperação. Para isso, envolve a variação sistemática do treinamento, realizada por meio da alternância do volume e da intensidade do treinamento (LA SCALA *et al.*, 2019). Pode ser aplicada tanto em atletas (BROWN e WEIR, 2001), como em indivíduos com diferentes níveis de aptidão física e para fins de reabilitação (ACSM, 2009)

Na literatura correlata a essa temática, encontram-se descritos modelos de periodização de TF: o primeiro é o fixo ou não periodizado, modelo muito usado na década de 60, que era composto por séries de 5 ou 6 RMs (BERGER, 1962). O'Bryant *et al.*, (1988) propõem outro modelo, o periodizado linear, que consiste em reduzir o volume e aumentar a intensidade na qual encontraram resultados maiores no ganho de força, comparado ao treinamento fixo. Esse modelo divide o TF por períodos (macrociclo: de 9 a 12 meses, dividido em 3 – 4 mesociclos de 4 ou 3 meses, que são subdivididos em microciclos de 1 a 4 semanas) (MINOZZO, *et al.*, 2008). McGee *et al.*, (1992) evidenciaram que há o aumento da resistência da força em series múltiplas em relação a séries simples, o que permitiu concluir que o desenvolvimento da força é volume-dependente. Um outro modelo de periodização que foi descrito por Poliquin (1988) é o ondulatório, o qual altera intensidade e volume de uma forma mais frequente, e envolve o aumento da intensidade e a diminuição do volume e da intensidade ao longo do ciclo de treinamento (RHEA *et al.*, 2003; RHEA e ALDERMAN, 2004).

Tendo em vista as adaptações benéficas documentadas pela literatura promovidas pelo TF, torna-se de grande valia investigar qual o papel do desse tipo de treinamento, na estrutura bem como na função miocárdica. Adicionalmente, para nosso conhecimento, existem poucos estudos documentados na literatura utilizando protocolos de força em animais infartados.

Portanto, diante da constatação de que o IAM figura enquanto um grave e crescente problema de saúde pública, por apresentarem altas taxas de morbidade, mortalidade e letalidade, que podem alcançar até 50% nos 5 anos que se sucedem ao diagnóstico (LEVY, 2002). Dessa forma, após o IAM, diversas intervenções terapêuticas podem conduzidas, sendo elas farmacológicas ou não farmacológicas (NEVES e OLIVEIRA, 2017). Nesse sentido, esse trabalho se justifica na medida em que, por meio da investigação dos efeitos do TF, pode vir a contribuir no remodelamento e função cardíaca em animais infartados. Academicamente, esse estudo pode colaborar com outros achados acerca da utilização de um protocolo de TF e suas implicações estruturais e funcionais do coração infartado, além de fornecer dados para futuros estudos acerca do tema.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do treinamento de força na contratilidade miocárdica de ratos infartados submetidos a um programa de treinamento de força.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética acerca no uso de animais da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES (nº 10/2021) (anexo 1), ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, *rodentia Mammalia*), jovens, da linhagem Wistar, livres de patologia, provenientes do Biotério Central da UFES, serão mantidos em caixas, fazendo uso “*ad libitum*” de água e ração para ratos Nuvital CR-1, em ambiente com controle de temperatura em torno de 22°C, umidade do ar em 54% e ciclo claro/escuro de 12 horas. Os animais foram distribuídos, ao acaso, em quatro grupos experimentais:

Controle (C; n: 7): animais que foram submetidos a procedimentos da cirurgia simulada do infarto, sem oclusão da artéria coronária (*sham*) e, em seguida, permaneceram em repouso por dezoito semanas.

Infartado (IM; n: 10): animais que foram submetidos a procedimentos da cirurgia do infarto, com oclusão da artéria coronária e, em seguida, permaneceram em repouso por dezoito semanas.

Infartado treinado (IMT, n: 10): animais que foram submetidos a procedimentos da cirurgia do infarto, com oclusão da artéria coronária e, em seguida, permaneceram em repouso por seis semanas, após esse prazo, submetidos a doze semanas de treinamento de força.

3.2 Design do estudo

Como ilustrado na figura 1, a primeira fase experimental foi constituída pela realização da cirurgia do IAM. Após dois dias (48h), os animais sobreviventes foram submetidos a ecocardiograma apenas para confirmação da lesão por meio da hipocinesia e ou acinesia da parede ventricular esquerda. Confirmada a lesão do infarto, os animais que apresentaram lesão maior que 35% foram selecionados e permaneceram em repouso por seis semanas para que se desse a completa cicatrização da área lesada. Ao final da sexta semana todos os animais foram submetidos ao ecodoplercardiograma inicial para posterior randomização dos grupos IM e IMT. Feito isso, todos os animais dos grupos (C, IM e IMT) foram submetidos aos procedimentos e às avaliações do estudo.



Figura 1. Desenho experimental do estudo

3.3 Protocolo de infarto do miocárdio

Conforme modelo padronizado por prévios estudos (ANTONIO *et al.*, 2009; HELBER *et al.*, 2009), os animais foram anestesiados com mistura de Ketamina (100/ml) e Xilazina (20 mg/ml) na dose de 0,1 ml/100g de peso corporal, por via intraperitoneal. Após intubação orotraqueal (Gelko-14G), foi instituída ventilação mecânica com ventilador (Harvard Aparattus®, Boston, EUA) para roedores, modelo 683, com frequência de 90 movimentos/minuto e volume corrente de 2,0 ml. Após tricotomia e toracotomia o hemitórax esquerdo, utilizando como ponto referencial o terceiro espaço intercostal, o coração foi exteriorizado e a artéria coronária interventricular anterior foi ocluída na altura da borda inferior do átrio esquerdo com fio mononylon 6.0, provocando a isquemia miocárdica. A seguir, o coração foi interiorizado e o tórax fechado por meio de ligadura em bolsa, previamente preparada. Logo após, os animais foram retirados da ventilação artificial e a respiração natural foi estimulada. Resultados descritos por Santos (2009) indicam que, no período de observação que foi utilizado neste estudo, os ratos com IAM que ocupam menos de 37% do perímetro do VE não sofrem repercussões patológicas marcantes. Por essa razão, foram utilizados animais com arco de cicatriz que ocupasse mais que 35% do perímetro do VE. O grupo controle foi composto por animais submetidos à cirurgia fictícia da oclusão coronariana.

3.4 Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado utilizando aparelho da marca Sonos 5500 (Philips, Andover, MA, USA) em todos os ratos, dois dias após a oclusão coronária, conforme técnica previamente descrita (SANTOS *et al.*, 2009; ANTONIO *et al.*, 2009; HELBER *et al.*, 2009). Para tanto, os ratos foram anestesiados com o mesmo esquema utilizado para a oclusão coronária e submetidas à tricotomia do tórax. Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo para obtenção das imagens

ecocardiográficas. Três eletrodos foram aderidos às patas para registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico, para identificação dos acidentes do ciclo cardíaco e determinação da frequência cardíaca. Foi empregado transdutor de fusão (5 a 12 MHz) com profundidade de 2 a 3 cm. Os registros dos traçados do modo M e do Doppler tiveram velocidade de 100 mm/s. As imagens foram gravadas em fitas de vídeo VHS para análise posterior, sendo o resultado proveniente da média das obtidas de três ciclos cardíacos diferentes.

O tamanho do infarto (TI), expresso em porcentagem da relação entre o perímetro endocárdico da cavidade ventricular (PC) e o comprimento do arco correspondente ao segmento com infarto (SI), conforme a equação: $TI (\%) = SI / PC \times 100$. Foi considerado infarto do miocárdio à ecocardiografia as imagens do miocárdio com aumento da ecogenicidade e/ou alteração do espessamento e do movimento sistólico (acinesia ou discinesia).

3.5 Programa de treinamento de força

O aparato utilizado para realizar o exercício resistido (força) foi adaptado de estudos prévios (DUNCAN *et al.*, 1998; HORNBERGER & FARRAR 2004) que consiste em uma escada com dimensões de 110 cm de altura por 18 cm de largura, inclinada 80° e com espaçamento de 2 cm entre os degraus. No topo da escada existe uma câmara de 20 x 20 x 20 cm que serve de abrigo durante o repouso entre as séries de escalada (HORNBERGER e FARRAR, 2004). Na base da escada foi fixada uma estrutura que permite que o início da escada fique afastado do chão, evitando qualquer contato da calda do animal ou do sistema de sobrecarga com o solo. Para a fixação da sobrecarga, foram utilizados os seguintes itens: 13,5 cm de cabo de aço inoxidável unidos entre si em formato de círculo; para fixar os cilindros com pesos utilizados nas séries do exercício.

A familiarização do animal com o aparato foi constituída por cinco tentativas por dia, conduzidos por um período de dez dias consecutivos. Na primeira semana, o animal permaneceu durante 120 segundos na câmara (topo da escada) com o intuito de perceber que aquele ambiente que não oferecia perigo. Na primeira e na segunda tentativas, o animal foi colocado na parte proximal da escada a uma distância de aproximadamente 35 cm da entrada da câmara. Na terceira e quarta tentativas, o animal foi posicionado na metade da escada a uma distância de aproximadamente 55 cm da entrada da câmara. Na quinta e última tentativas, o animal foi colocado na parte distal (início) da escada a 110 cm de distância da entrada da câmara.

Dez dias após a completa familiarização do protocolo, foi realizado um teste para determinar a carga máxima carregada por cada animal. A primeira escalada foi realizada com uma sobrecarga referente a 70% da massa corporal do animal. Em seguida, um incremento de 30g foi adicionado até que se atingisse uma sobrecarga na qual o animal não conseguiu subir toda a escada. A falha foi determinada quando o animal não conseguia escalar a escada após três estímulos sucessivos na cauda. A carga máxima foi estabelecida pela maior carga carregada pelo animal por todo o comprimento da escada sem que houvesse falha. Durante todo o período de treinamento, uma vez por semana (todas as segundas-feiras).

O treinamento foi constituído de doze séries de escalada com cargas diferentes referentes ao percentual (%) da carga máxima por doze semanas. O intervalo de recuperação entre as séries foi de 90 segundos com frequência semanal de cinco vezes por semana conforme prévio estudo do nosso grupo (PERILHÃO *et al.*, 2020).

O comprimento do aparato de treinamento faz com que os animais executem de 8 a 12 movimentos (repetições) para se deslocarem do início ao topo da escada. As evoluções das cargas estão descritas no quadro abaixo sendo aumentado proporcionalmente ao período de treinamento durante as semanas, conforme quadro 1.

Semana	Semanas											
	Bloco 1				Bloco 2				Bloco 3			
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a
Intensidade (%)	60	65	70	75	60	65	70	75	60	65	70	75

Quadro 1. *Design* da sessão de treinamento de força.

3.6 Determinação das massas cardíacas e do teor de água do pulmão

As massas atriais e ventriculares foram mensuradas conforme prévias publicações (ANTONIO *et al.*, 2009, HELBER *et al.*, 2009, BOCALINI *et al.*, 2010). Resumidamente, o coração foi dissecado sendo separados os átrios direito e esquerdo bem como os ventrículos esquerdo e direito e, ainda, realizou-se a pesagem de todas as câmaras em balança de precisão.

Sendo o teor de água pulmonar considerado um parâmetro de congestão pulmonar, e conseqüentemente, um apontamento importante quanto ao grau de insuficiência cardíaca o conteúdo hídrico dos pulmões foi avaliado por possibilitar análise sensível como indicadora de congestão tissular conforme se verificou em outros estudos (ANTONIO *et al.*, 2009, HELBER *et al.*, 2009, BOCALINI *et al.*, 2010). Para tanto, após o sacrifício dos animais de todos os grupos experimentais, o pulmão direito

foi isolado por ponto com fio de algodão em torno do hilo pulmonar a fim de se evitar perdas de fluidos durante a manipulação. Foi então, retirado do animal e pesado imediatamente o que permitiu que obtivesse a massa úmida da peça. Tais amostras de tecido foram mantidas em estufa (85°C por 12 horas) e pesadas posteriormente, e verificou-se, então, a massa seca da amostra. Alcançadas as massas secas do pulmão, o teor de água (%H₂O) foi definido pela equação:

$$\%H_2O = (\text{massa úmida} - \text{massa seca}) / \text{massa úmida} \times 100.$$

3.7 Avaliação da contratilidade miocárdica

A contratilidade miocárdica foi avaliada através da técnica de avaliação dos músculos papilares. Após avaliação ecocardiográfica foi realizada toracotomia mediana, os corações foram retirados rapidamente e colocados em solução de Krebs-Henseleit (132 NaCl; 4,69 KCl; 1,5 CaCl; 1,5 MgSO₄; 1,18 KH₂PO₄; 5,50 glicose e 20 de HEPES como tampão) previamente aquecida a 29°C e borbulhada com oxigênio conforme técnica padrão (BOCALINI; TUCCI, 2009; BOCALINI *et al.*, 2010; SERRA *et al.*, 2010).

Resumidamente, a parede livre do ventrículo direito foi extirpada com o objetivo de expor o septo interventricular, que será dividido ao meio para exposição dos dois músculos papilares do VE. O músculo papilar posterior foi cuidadosamente dissecado e suas extremidades fixadas por anéis de aço inoxidável. Em seguida, os músculos foram transferidos para câmara de vidro e permaneceram submersos em solução de Krebs-Henseleit constantemente oxigenada por borbulhamento e mantida em temperatura constante de 29°C e estimulados eletricamente (modelo AVS-100, AVS Projetos Especiais, São Paulo, SP, Brasil) por ondas quadradas com duração de 5ms e voltagem aproximadamente de 10 a 15% maior que o mínimo necessário para provocar resposta mecânica do músculo, sob frequência de 0,2 Hz. Com auxílio do micro manipulador (modelo 2046F, Mitutoyo Sul Americana, São Paulo, SP, Brasil) e de transdutor de força (modelo FT03E, Grass Instruments, Quincy, MA, USA) o músculo foi cuidadosamente estirado até atingir o ápice da curva comprimento/tensão (comprimento diastólico do músculo no qual tensão isométrica desenvolvida atingiu o valor máximo: L_{máx}). Os seguintes parâmetros foram analisados em L_{máx}: tensão desenvolvida (TD); tensão de repouso (TR); taxa da variação da tensão desenvolvida, sendo consideradas a taxa positiva (+dT/dt) e negativa (-dT/dt) máximas, tempo de TD atingir seu pico máximo (TPT) e o tempo para TD decair 50% (TR50%).

Após obtenção dos dados em condições basais foram realizadas análises com os seguintes protocolos experimentais:

- a) **Potenciação pós-pausa:** A partir de pausas correspondentes a 5, 10, 15, 30, 45, 60 e 120 segundos, a contração que se seguiu imediatamente à pausa foi usada para fornecer informação sobre a função do retículo sarcoplasmático, sendo os dados normalizados pela contração que precedia a pausa aguardando-se o retorno da contração para as condições basais entre um teste de pausa de estímulos e o outro (DAMIANI, *et al.*, 2004, ROSSONI *et al.* 2006; BOCALINI *et al.*, 2012).
- b) **Curva estiramento-tensão:** Após os músculos permanecerem em nova estabilização em $L_{máx}$ (100%) a TD foi determinada nos comprimentos correspondentes a 92%, 94%, 96%, 98% $L_{máx}$ que possibilitou a determinação da curva estiramento-tensão desenvolvida (relação de Frank-Starling). A determinação da TR nos mesmos comprimentos permitiu estimar a constante de rigidez miocárdica (BOCALINI *et al.*, 2010, SERRA *et al.*, 2010).
- c) **Resposta contrátil ao cálcio:** Após a estabilização dos parâmetros de contração, a solução nutriente continha 1,5 mM de cálcio era substituída por outra a qual continha uma elevada concentração de cálcio (2,5 mM), aguardava-se a devida estabilização dos parâmetros, e posterior retorno à solução nutriente inicial.

Terminadas as manobras de avaliação da contratilidade miocárdica, os músculos foram retirados do sistema, o segmento contido entre os anéis de aço foi isolado e pesado em balança modelo OCCU-124 (*Fisher Scientific*, Pittsburg, PA, USA). Os dados de tensão obtidos em grama foram corrigidos pela área de secção (g/mm^2).

3.8 Estudo histopatológico

Após pesagem e secção transversa do VE, a metade apical de cada ventrículo foi fixada com formol 4% tamponado com solução-tampão fosfato (0,01mMol; pH 7,4) para obtenção dos cortes para microscopia conforme Antonio *et al.*, (2009). O fragmento do VE foi fatiado e disposto em cassete plástico do tipo processador/inclisor. Os cassetes foram processados em aparelho auto-técnico com ciclo total de 12 horas para a desidratação, diafanização e parafinização do material. A desidratação foi realizada com concentrações crescentes de álcool etílico até chegar ao álcool absoluto, diafanizados em xilol, impregnados e incluídos em parafina a 60°C para obtenção de cortes de 3 μm em micrótomos do tipo Minot (Leica Microsystems Ltd, Germany). As imagens da microscopia de luz foram visualizadas em microscópio (Leica DM/LS, Leica Microsystems Ltd, Germany) ligado ao sistema de digitalização de imagem (Leica Imaging Solutions, Leica Microsystems Ltd, Germany) e as imagens digitalizadas dos corações foram analisadas com uso de software (Leica QWin Plus V.3.2.0., Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd., Cambridge, UK).

Para avaliar a hipertrofia do miócito (GERDES *et al.*, 1994), foi estimado o volume nuclear médio dos cardiomiócitos nos cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina de Harris, a partir de amostras do miocárdio ventricular esquerdo remotas à área de infarto (septo e parede posterior) conforme prévias publicações (SANTOS *et al.*, 2009, SERRA *et al.*, 2010). Para cada animal estudado, foram medidos 50 núcleos, avaliados num total de 10 a 15 campos de 75.000 μm^2 cada, donde calculando-se o volume de cada núcleo conforme equação (GERDES *et al.*, 1994):

$$\text{Volume nuclear (V)} = \pi \times D \times d^2 / 6$$

sendo, d o menor diâmetro do núcleo e D o maior diâmetro medido.

Para avaliar o teor de colágeno no interstício do miocárdio remoto ao infarto utilizou-se técnica de acordo com dos SANTOS *et al.*, (2010). Os cortes foram montados sobre lâminas e corados pelo método do picrossirius red. A cobertura com resina sintética (Entellan – Merck) preservou o material para análises posteriores. O teor de colágeno no miocárdio do VE foi estimado sob observação de luz polarizada pelo método descrito por Junqueira *et al.*, (1979), desprezando-se as mensurações na região perivascular e cicatricial (infarto). A calibração do sistema óptico e digital do software Image Tool 3.0 nos possibilitará as análises das imagens com lente Olympus. Cada imagem foi capturada com uma objetiva UPlanFI 40x. Foram avaliados de dez a quinze campos de cada animal, capturados do septo interventricular e parede posterior. Os resultados foram expressos em percentagens da área ocupada por fibras colágenas em relação ao respectivo campo de aproximadamente 300.000 μm^2 de área.

3.9 Análise estatística

Os dados são aqui apresentados sob a forma de médias \pm erro padrão da média. O teste de Shapiro-Wilks foi aplicado para análise da distribuição da normalidade. Para efeito das comparações, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) complementada utilizando o Tukey. Todas as análises foram realizadas com auxílio dos programas Prism 8.0 (GraphPad Softwares Inc., San Diego, CA, USA) com nível de significância estabelecido para as análises de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Análise do tamanho do infarto

Na figura 2 é apresentados os valores relativos ao tamanho do infarto dos grupos IM e IMT após o período do programa de treinamento. Não foram encontradas diferenças significativas ($t= 0,082$; 95%IC $-4,879 - 5,279$; $p= 0,9350$) entre os grupos IM ($45,20 \pm 1,56 \%$) e IMT ($45,40 \pm 1,83 \%$) no tamanho de infarto.

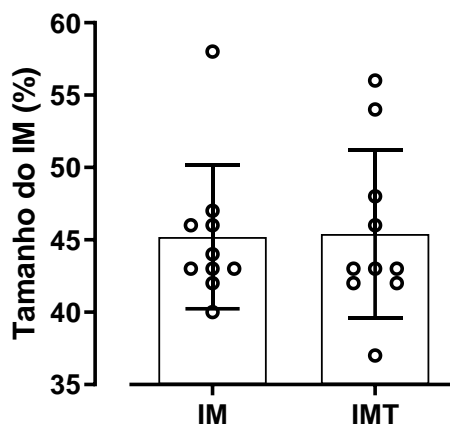


Figura 2. Valores expressos em média \pm erro padrão do tamanho do infarto ventricular esquerda dos grupos infarto (IM) e Infarto treinado (IMT).

4.2 Efeitos do programa de treinamento de força

Na figura 3A é possível observar um aumento ($F_{(1,320, 11,88)} = 41,20$; $p < 0,001$) no volume total levantado em cada mesociclo (1º: 32514 ± 5388 , 2º: 45608 ± 3237 e 3º: 55250 ± 7370) nos animais do grupo IMT ($p < 0,05$). A média do volume total encontrado (44424 ± 10900) com o programa de treinamento pode ser visualizada na figura 3B.

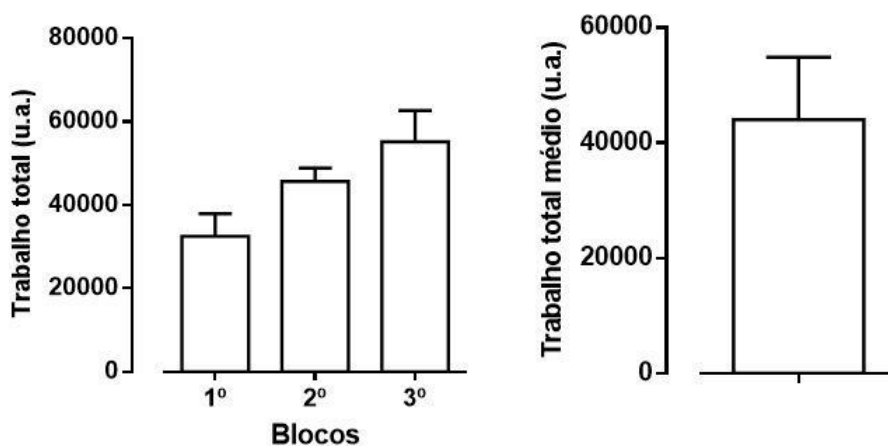


Figura 3. Valores expressos em média \pm erro padrão da média do trabalho total médio dos mesociclos (Painel A) e trabalho total médio do programa de treinamento (Painel B).

Na figura 4 pode ser visualizado o comportamento da força dos grupos ao longo do período de treinamento. Embora não tenha sido encontrada diferença no % de ganho de força entre os grupos IM ($2,88 \pm 5\%$) e C ($16 \pm 5\%$), ambos diferiram ($F_{(2, 24)}=50,54$; $p < 0,0001$) do grupo IMT que apresentou aumento de $60 \pm 3\%$ na força.

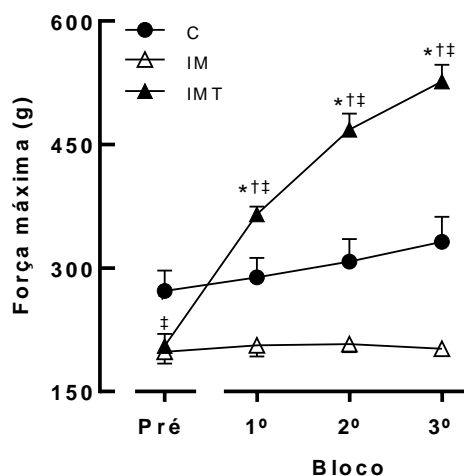


Figura 4. Valores expressos em média \pm erro padrão da média da força máxima absoluta e no final dos mesociclos dos grupos controle (C), infarto (IM) e Infarto treinado (IMT). * $p < 0,05$ vs. antes. † $p < 0,05$ vs. IM. ‡ $p < 0,05$ vs. controle.

A avaliação da força isolada no início do programa experimental indicou que os animais do grupo C ($215 \pm 17g$) apresentaram maior ($F = 4,827$; $p = 0,0173$) desenvolvimento de força comparado aos grupos IM ($198 \pm 14g$) e IMT ($205 \pm 14g$) que não diferiram entre si.

Somente o grupo IMT apresentou aumento significativo ($F_{(3, 36)}=63,67$; $p < 0,0001$) na força máxima durante os mesociclos de treinamento (1º: 365 ± 10 , 2º: 468 ± 19 , 3º: 526 ± 20 ; g) em relação a pré ($205 \pm 14g$). Não foram encontradas diferenças significativas no desenvolvimento de força tanto no grupo IM (Pré: $198 \pm 14g$; 1º: $206 \pm 13g$; 2º: $207 \pm 10g$; 3º: $202 \pm 7g$; $F_{(3, 36)}=0,1254$; $p = 0,9444$) quanto no grupo C (Pré: $272 \pm 25g$; 1º: $288 \pm 23g$; 2º: $307 \pm 27g$; 3º: $331 \pm 30g$; $F_{(3, 24)}=0,9254$; $p = 0,4436$). Considerando a área abaixo da curva diferenças ($F_{(2, 24)}=50,57$; $p < 0,0001$) significativas foram encontradas entre os grupos (IM: $613 \pm 98 < C: 898 \pm 203 < IMT: 1204 \pm 93$) confirmando o efeito do programa de treinamento no aprimoramento da força muscular ao longo do protocolo.

Embora tenha sido encontrado efeito no tempo ($F_{(1, 25)}=669$; $p < 0,0001$) não identificamos interação ($F_{(2, 25)}=0,2486$; $p = 0,7818$) na massa corporal entre os grupos. Após 12 semanas de treinamento, a massa corporal dos grupos C (antes: $128 \pm 15g$, depois $254 \pm 17g$; DM[95% IC]: $123[-147 - -104]$; $p < 0,0001$), IM (antes: $119 \pm 4g$, depois

254 ± 15g; DM[95% IC]: 134[-157 - -111]; p<0,0001) e IMT (antes: 124 ± 15g, depois 253 ± 21g; DM[95% IC]: 129[-151 - -106]; p<0,0001) aumentaram significativamente.

4.4 Efeito do treinamento de força na congestão pulmonar

Em nosso estudo, utilizamos o teor de água pulmonar como indicativo de congestão pulmonar. Diferenças significantes (F= 20,95, p< 0,0001) entre os grupos C (77,80 ± 0,46 %), IM (81,67 ± 0,50 %) e IMT (79,89 ± 0,26 %) foram encontradas, o que demonstrou que o treinamento de força possibilitou atenuação da congestão pulmonar no grupo IMT.

4.5 Efeito do treinamento de força nas massas cardíacas

Na tabela 1, é possível observar os dados relativos à biometria das massas cardíacas. A massa absoluta e relativa dos átrios do grupo C foi menor que nos grupos IM e IMT que não diferiam entre si. Considerando a massa ventricular direita (VD) absoluta e relativa, os valores do grupo IM foram superiores aos grupos C e IMT que não diferiram entre si.

Tabela 1. Parâmetros da biometria ventricular após programa de treinamento.

Parâmetros	C	IM	IMT	F	p
<i>Massa atrial</i>					
Absoluta (mg)	27,60 ± 1,21*†	90,78 ± 13,65	82,22 ± 15,66	9,06	= 0,0011
Relativa (mg/g)	0,10 ± 0,00*†	0,35 ± 0,05	0,32 ± 0,06	9,45	= 0,0009
<i>Massa VD</i>					
Absoluta (mg)	156,20 ± 8,22*	296,10 ± 29,93	222,20 ± 18,71*	12,10	= 0,0002
Relativa (mg/g)	0,61 ± 0,02*	1,16 ± 0,12	0,87 ± 0,06*	13,12	= 0,0001
<i>Massa VE</i>					
Absoluta (mg)	487,60 ± 9,41*†	793,10 ± 19,35	673,00 ± 6,15*	150,1	< 0,0001
Relativa (mg/g)	1,92 ± 0,04*†	3,12 ± 0,08	2,67 ± 0,07*	82,41	< 0,0001
<i>Massa cardíaca</i>					
Absoluta (mg)	643,80 ± 9,86*†	1089,00 ± 28,72	895,20 ± 21,62	116,60	< 0,0001
Relativa (mg/g)	2,53 ± 0,04*†	4,29 ± 0,12	3,54 ± 0,08*	98,22	< 0,0001

Valores expressos em média ± EPM dos grupos controle (C), infarto (IM) e infarto treinado (IMT). VD: ventrículo direito. VE: ventrículo esquerdo.

*p<0.05 vs. IM. †p<0.05 vs. IMT.

As massas do ventrículo esquerdo (VE) absoluta e relativa do grupo C foram menores que os grupos IM e IMT; contudo, os valores do VE grupo IM foram maiores que o grupo IMT. Resultados similares foram encontrados considerando a massa

cardíaca tendo o grupo C apresentado valores inferiores aos grupos IM e IMT que também diferiam entre si.

4.6 Efeito do treinamento de força nos parâmetros da contratilidade miocárdica

Não foram encontradas diferenças entre os grupos no L_{max} (C: $7,37 \pm 1,00$ mm, IM: $5,40 \pm 0,71$ mm, IMT: $5,38 \pm 0,58$ mm; $F= 2,77$, $p= 0,0814$) e na massa dos músculos papilares (C: $5,40 \pm 0,71$ mg, IM: $6,34 \pm 0,63$ mg, IMT: $5,17 \pm 0,45$ mg; $F= 0,97$, $p= 0,3912$); contudo os valores da AS dos grupos C ($0,73 \pm 0,05$ mm²), IM ($1,21 \pm 0,07$ mm²) e IMT ($0,98 \pm 0,03$ mm²) diferiram ($F= 18,94$, $p< 0,001$) entre si.

Na tabela 2, é possível visualizar os resultados correspondentes aos parâmetros da contratilidade miocárdica avaliado em condição basal dos grupos após período de treinamento. Os valores dos parâmetros da TD, +dT/dt e -dT/dt do grupo C foram superiores ($p<0,0001$) dos grupos IM e IMT que também diferiram ($p<0,05$) entre si. Os valores do TPT e do TR_{50%} dos grupos IM e IMT não diferiram ($p> 0,05$) entre si; contudo foram superiores ($p=0,0015$) ao do grupo C. Não foi observado diferenças ($p= 0,914$) nos valores da TR entre os grupos.

Tabela 2. Parâmetros da contratilidade em estado basal após programa de treinamento.

Parâmetros	C	IM	IMT	F	p
TD (g/mm ²)	$6,24 \pm 0,27^{*\dagger}$	$2,36 \pm 0,28$	$3,81 \pm 0,24^*$	54,12	< 0,0001
TR (g/mm ²)	$1,04 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,08$	0,13	= 0,8716
+dT/dt (g/mm ² /s)	$61,56 \pm 4,75^{*\dagger}$	$18,83 \pm 2,85$	$35,01 \pm 1,64^*$	39,46	< 0,0001
-dT/dt (g/mm ² /s)	$45,47 \pm 3,22^{*\dagger}$	$11,32 \pm 1,66$	$21,94 \pm 1,33^*$	57,97	< 0,0001
TPT (ms)	$174,00 \pm 7,02^{*\dagger}$	$259,90 \pm 9,74$	$233,30 \pm 10,37$	23,89	< 0,0001
TR _{50%} (ms)	$139,7,72 \pm 7,72^{*\dagger}$	$217,20 \pm 14,36$	$204,40 \pm 12,84$	13,02	= 0,0001

Valores expressos em média \pm EPM dos grupos controle (C), infarto (IM) e infarto treinado (IMT). TD: tensão desenvolvida. TR: tensão de repouso. +dT/dt: taxa da variação positiva da tensão desenvolvida. -dT/dt: taxa da variação negativa da tensão desenvolvida. TPT: tempo para TD atingir seu pico máximo. TR_{50%}: tempo para TR decair 50%.

* $p<0.05$ vs. IM. † $p<0.05$ vs. IMT.

Conforme pode ser visualizado na Figura 5, a interrupção do estímulo elétrico induziu o aumento na contração pós-pausa superior à contração anterior, sendo a potenciação da contração proporcional ao tempo de pausa utilizado nos grupos C e IMT diferentemente do grupo IM que não apresentou modificações. Alterações significantes (Painel A) foram encontradas a partir de 30 segundos de pausa para o grupo C ($F_{(2,021, 18,19)}= 24,56$; $p<0,0001$) e somente após 60 segundos de pausa para o grupo IMT ($F_{(1,056, 8,445)}= 8,951$; $p=0,0155$). Não foram identificadas alterações ($F_{(2,363, 18,90)}= 1,365$;

$p=0,2820$) no grupo IM. A contração relativa (contração pós-pausa/contração pré-pausa) para a maior pausa utilizada (60 segundos) foi significativamente inferior ($F_{(2, 25)}=32,47$; $p<0,0001$) no grupo IM ($0,96 \pm 0,01$) comparado aos grupos C ($1,39 \pm 0,03$) e IMT ($1,21 \pm 0,05$) que também diferiram entre si. Para simplificação da análise, a área abaixo da curva (Painel B) desses dados foi calculada e se confirmou a atenuação ($F_{(2, 25)}=14,92$; $p<0,0001$) da potenciação pós pausa tendo o grupo C ($66,88 \pm 1,47ua$) apresentado área superior aos grupos IM ($54,65 \pm 0,38ua$) e IMT ($60,81 \pm 2,32ua$) que também diferiram entre si.

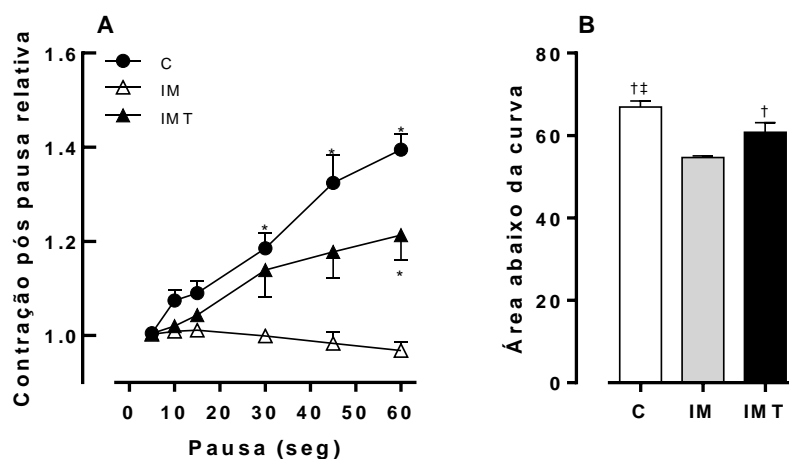


Figura 5. Valores expressos em média \pm erro padrão da média da contração pós pausa relativa (Painel A) e da área abaixo da curva (Painel B) dos grupos controle (C), infarto (IM) e Infarto treinado (IMT).

* $p<0.05$ vs. basal. $p<0.05$ vs. IM. † $p<0.05$ vs. controle.

A projeção, no plano cartesiano, da tensão desenvolvida em função dos comprimentos em repouso utilizados (Painel A) resultou em regressões lineares. Contudo, diferenças significativas ($F_{(2, 25)}=4,841$; $p=0,0167$) foram observadas (Painel B) somente entre os grupos C ($0,31 \pm 0,08 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$) e IM ($0,08 \pm 0,01 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$). Os valores do que não diferiu dos valores dos coeficientes lineares do grupo C e IMT. Os coeficientes lineares do grupo IMT ($0,16 \pm 0,03 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$) não diferiram dos grupos C e IM. De maneira similar, os valores da tensão de repouso aumentaram em função dos comprimentos em repouso (B); contudo, de maneira similar a TD, foram identificadas diferenças ($F_{(2, 25)}=4,785$; $p=0,0174$) somente entre os grupos C ($0,22 \pm 0,01 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$) e IM ($0,39 \pm 0,05 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$) e ambos foram similares ao grupo IMT ($0,29 \pm 0,03 \text{ g/mm}^2/\%L_{\text{max}}$)

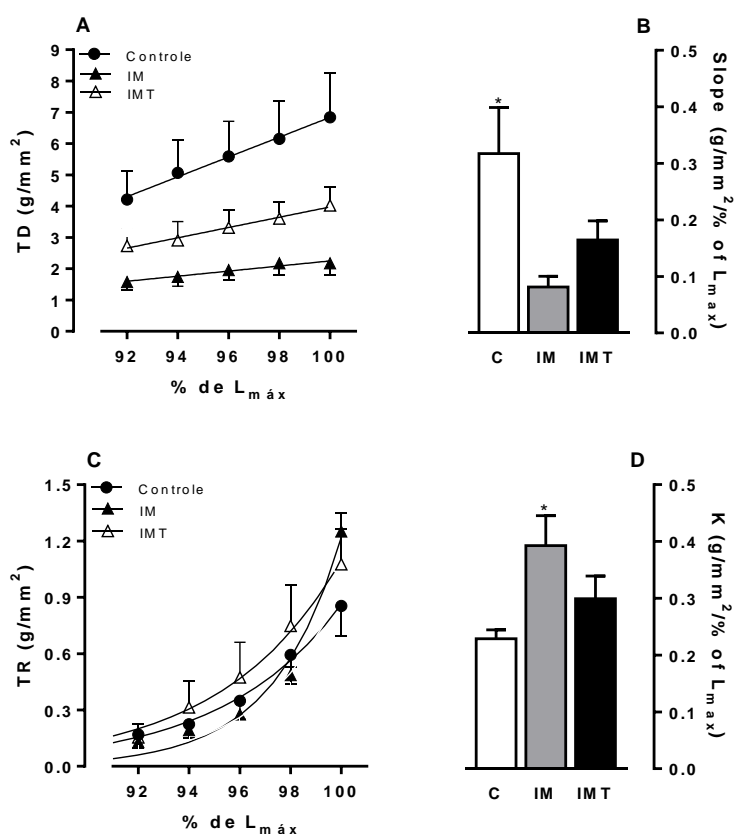


Figura 6. Valores expressos em média \pm erro padrão da média da tensão desenvolvida (TD) e o coeficientes de regressão linear (Painéis A e B respectivamente) e da tensão de repouso (TR) e o coeficiente de rigidez (Painéis C e D respectivamente) dos grupos controle (C), infarto (IM) e Infarto treinado (IMT). * $p < 0.05$ vs. controle.

Na figura 7, é possível visualizar a resposta da TD (Painel A), da $+dT/dt$ (Painel B) e da $-dT/dt$ (Painel C) dos músculos papilares após troca da solução de Ca^{2+} para 2,5mMol. Efeito no tempo e na interação foi encontrado respectivamente na TD ($F = 391,7$, $p < 0,0001$; $F = 156,1$, $p < 0,0001$), $+dT/dt$ ($F = 92,19$, $p < 0,0001$; $F = 40,80$, $p < 0,0001$) e $-dT/dt$ ($F = 98,68$, $p < 0,0001$; $F = 52,14$, $p < 0,0001$).

Diferenças significativas foram encontradas na TD após mudança da solução de Ca^{2+} de 1,5mMol para 2,5 mMol somente nos grupos C (antes: $6,54 \pm 0,33$ g/mm²; depois: $9,68 \pm 0,46$ g/mm²; MD[95% IC]: -3,14[-3,45 - -2,84]; $p < 0,05$) e IMT (antes: $3,59 \pm 0,47$ g/mm²; depois: $4,37 \pm 0,54$ g/mm²; MD[95% IC]: -0,78[-1,10 - -0,46]; $p < 0,05$). De maneira similar, os valores da $+dT/dt$ dos grupos C (antes: $75,41 \pm 3,39$ g/mm²; depois: $110,30 \pm 4,98$ g/mm²; MD[95% IC]: -34,93[-41,73 - -28,13]; $p < 0,05$) e IMT (antes: $38,22 \pm 2,57$ g/mm²; depois: $48,31 \pm 4,66$ g/mm²; MD[95% IC]: -7,86[-15,03 - -0,69]; $p < 0,05$); bem como da $-dT/dt$ dos grupos C (Antes: $57,62 \pm 5,69$ g/mm², Depois: $89,26 \pm 8,56$

g/mm²; MD[95% IC]: -31,63[-37,29 - -25,98]; p< 0,05) e IMT (antes: 27,40 ± 2,05 g/mm², depois: 33,58 ± 2,12 g/mm²; MD[95% IC]: -6,18[-12,15 - -0,22]; p< 0,05).

Não foram encontradas alterações significativas no grupo IM para TD (Antes: 1,87 ± 0,25 g/mm², Depois: 2,18 ± 0,30 g/mm²; MD[95% IC]: -0,30[-0,62 - 0,01]; p> 0,05), +dT/dt (Antes: 21,02 ± 3,97 g/mm², Depois: 23,89 ± 4,45 g/mm²; MD[95% IC]: -2,87[-10,04 - 4,29]; p> 0,05) e -dT/dt (antes: 10,35 ± 1,78 g/mm²; depois: 11,84 ± 2,09 g/mm²; MD[95% IC]: -1,48[-7,44 - 4,47]; p> 0,05).

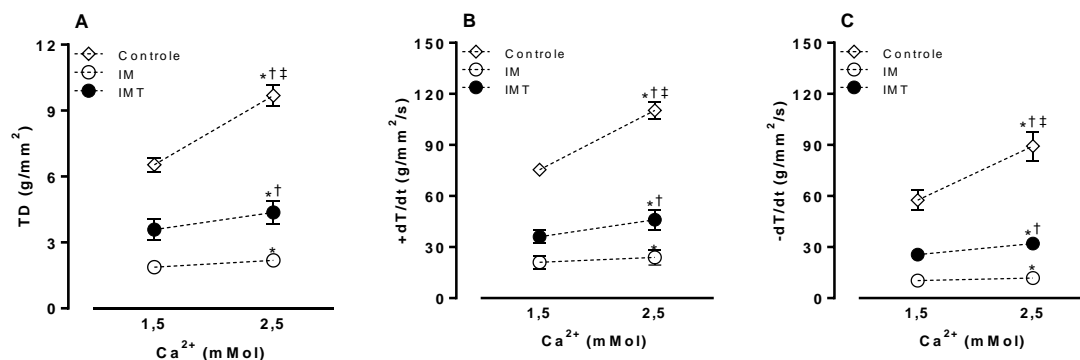


Figura 7. Valores expressos em média ± erro padrão da média da tensão desenvolvida (TD, Painel A) e das taxas da variação positiva (+dT/dt, Painel B) e negativa (-dT/dt, Painel C) da tensão desenvolvida dos grupos controle (C), infarto (IM) e Infarto treinado (IMT).

*p<0.05 vs. 1,5 mMol. †p< 0,05 vs. IM. ‡p< 0,05 vs. IMT.

4.7 Efeito do treinamento de força nos parâmetros histopatológicos

Considerando as mudanças no volume nuclear, os valores do grupo C (140 ± 4,40 μm³) foram menores (F= 84,01; p< 0,0001) que IMT (212,6 ± 2,57 μm³) que também diferiu do grupo IM (249,60 ± 9,20 μm³). De maneira similar, o conteúdo de colágeno foi significativamente (F= 25,43, p< 0,0001) maior no grupo IM (3,24 ± 0,15 %) comparado aos grupos IMT (2,16 ± 0,22 %) e C (1,44 ± 0,11 %) que também diferiram entre si.

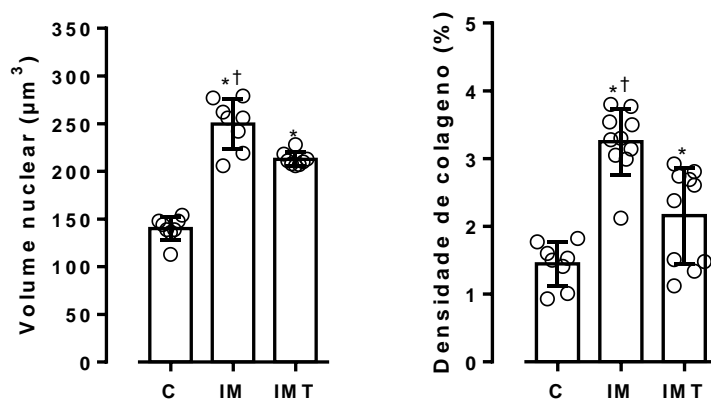


Figura 8. Valores expressos em média \pm erro padrão da média do volume nuclear (Painel A) e do conteúdo de colágeno (Painel B) dos grupos controle (C), infarto (IM) e Infarto treinado (IMT).

* $p < 0.05$ vs. C. † $p < 0,05$ vs. IMT.

5 DISCUSSÃO

5.1. Aspectos metodológicos

Embora as técnicas utilizadas no presente estudo sejam reconhecidas pela comunidade científica, torna-se necessário considerar alguns apontamentos de ordem metodológica.

As características morfofuncionais do miocárdio após o IAM são estudadas de maneira consistente em ratos (ZORNOFF *et al.*, 2009; TUCCI, 2011) ou outras espécies de pequeno porte como camundongos (GAO *et al.*, 2010), coelhos (KATSANOS *et al.*, 2012), e porcos (KREN, *et al.*, 2010). No presente estudo, optamos por utilizar ratos pela sua eficácia em promover insuficiência cardíaca. A partir da técnica desenvolvida por Heimburger (1946), o procedimento vem sendo aprimorado com o passar dos anos e amplamente utilizado até os dias atuais (FISHBEIN *et al.*, 1978; LITWIN, 1995; FRANCIS *et al.*, 2001, SANTOS, 2009; ZORNOFF *et al.*, 2009; TUCCI, 2011, GOMES, 2019; RODRIGUES; 2019).

Outro ponto que merece destaque é a escolha da linhagem e do sexo dos animais. A maioria dos trabalhos, com ratos, utiliza as linhagens Wistar ou Sprague-Dawley. Para este estudo, foram utilizados ratos da linhagem Wistar, usados atualmente na maioria dos biotérios, e de uso frequente em pesquisas experimentais de indução do IAM (FREIMANN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 1999; XI; GONG; TIAN; 2016; GOMES, 2019; RODRIGUES; 2019). Embora não seja conclusivo, as diferenças no desenvolvimento fisiopatológico do IAM entre os sexos, estudos (SOUZA 2014, SOFIA *et al.*, 2014) apontaram distinções importantes entre os sexos dos animais, sendo eles a cardioproteção induzida pelo hormônio estrógeno permitindo que a disfunção e remodelamento cardíaco sejam mais brandos e lentos em fêmeas bem como a presença da ILK (*integrin-linked kinases*) nas fêmeas que pode proporcionar regeneração miocárdica pós IAM (HANNIGAN; COLES; DEDHAR; 2014), aumento da angiogênese, redução da apoptose, e aumento da proliferação de cardiomiócitos (DING *et al.*, 2009).

Considerando todas essas informações, neste estudo, como em outros estudos (GOMES, 2019; RODRIGUES, 2019), optamos pela utilização de animais machos para evitar que os efeitos cardioprotetores biologicamente presentes em fêmeas pudessem induzir fator de confusão e promover inconsistência em nossos achados.

Dentre os fatores já listados, o modelo de produção do IAM em ratos também merece destaque. Embora estejam disponíveis na literatura científica correlata outros modelos de indução de IAM (HERNANDO *et al.*, 2010; KANNAN; QUINE; 2013), a oclusão da coronária intraventricular anterior é a estratégia mais comumente utilizada em pesquisa experimental (ZONORF, 2009; TUCCI, 2011). Dentre as suas características, destacamos que após o IAM, ocorre a necrose miocárdica, e as

manifestações que ocorrem nos roedores levam a descompensação cardíaca (TUCCI, 2011). Esses achados reproduzem satisfatoriamente as intercorrências encontradas em humanos e também fundamentam as análises do insulto, da fisiopatologia e do tratamento do IAM com reconhecido proveito clínico (TUCCI, 2011). Contudo, apesar das vantagens do método, a oclusão da artéria intraventricular anterior leva a tamanhos de infartos distintos e, conseqüentemente, a remodelamento cardíaco e disfunção ventricular diferentes.

Tucci (2011) relata que infartos maiores que 40% do VE são interessantes por apresentarem repercussão morfofuncionais cardíacas relevantes. Assim, é esperado que IM de grande dimensão cursem com maior a disfunção cardíaca, maior o volume diastólico e pressão diastólica final, diminuição da capacidade de ejeção do VE, esvaziamento atrial prejudicado e congestão pulmonar aumentada. Já infartos menores que 25% afetam pouco o esvaziamento atrial e, portanto, não induzem à congestão pulmonar.

De acordo com Santos (2009), animais que apresentam tamanho de infarto menor que 37% do ventrículo esquerdo não apresentam repercussões patológicas marcantes. Dessa forma, uma estratégia para minimizar os possíveis efeitos que diferentes tamanhos de IM podem produzir selecionamos animais com infartos com arco de cicatriz maiores que 35% para compor os grupos infartados. Adicionalmente, conforme indicado na figura 2, neste estudo não foram observadas diferenças no tamanho do infarto entre os grupos (IM: $45,20 \pm 1,56$ %; IMT: $45,40 \pm 1,83$ %). Este resultado é importante por reforçar que as alterações apresentadas nesse estudo, não são decorrentes de tamanhos de infartos distintos entre os grupos de intervenção.

5.2 Programa de treinamento de força

Existem disponíveis na literatura afim, diversos protocolos de treinamento de força para ratos como salto (OKUBO, 2017; AIKAWA, 2017), agachamento (BARAUNA, *et al.*, 2007, AHMADIASL *et al.*, 2012) e escalada (NETO *et al.*, 2016; GOMES, 2019; RODRIGUES, 2019; GARZA, *et al.*, 2019). Neste estudo, optamos pela escolha pela modelo de escalada na escada devido à efetividade em promover adaptações neuromusculares importantes: hipertrofia muscular, aumento da área transversa do músculo e aumento da capacidade física, (LEE; FARRAR, 2003; HORNBERGER e FARRAR, 2004; CASSILHAS *et al.*, 2013; NASCIMENTO *et al.*, 2013; NETO *et al.*, 2016), sem promover qualquer tipo de intercorrência, como leões ou morte de animais (NETO *et al.*, 2016). Lourenço *et al.*, (2020) realizaram uma meta análise com estudos que utilizaram o modelo de escalada em ratos, demonstrando que o procedimento é

eficaz para aumentar a massa e a área seccional da fibra muscular em alguns músculos bem como na força máxima.

Com base nas informações disponíveis na literatura (LOURENÇO *et al.*, 2020), em sua maioria, a organização dos protocolos de treinamento de escalada, aqui utilizado empregado como sinônimo de programas de treinamento, utilizam em suas prescrições os seguintes componentes: número de repetições que está associado à altura da escada e à distância entre os degraus; o número total de escaladas na sessão que se associa ao número de séries; duração de intervalos entre séries; frequência de treino semanal bem como a duração do programa. Contudo, mesmo que essas variáveis possam ser consideradas simples, é possível encontrar inúmeras possibilidades de organização de programas de treinamento.

Considerando programas de treinamento de força em animais infartados, a literatura ainda é carente de informações. Grans *et al.*, (2014) submeteram os animais a 12 semanas de treinamento, 5 dias por semana com intensidade de 40 a 60% do teste de carga máxima. Garza *et al.*, (2019) submeteu animais a um programa de treinamento por 10 semanas, com intensidade inicial de 50% da carga máxima, sendo acrescido 5% em cada subida até totalizar entre 8 e 10 subidas por sessão com 2 minutos de intervalo entre as séries.

Em nosso estudo, de maneira diferente dos demais estudos disponíveis na literatura, optamos por submeter os animais a um programa de treinamento que excessivamente apresenta um maior número de séries por sessão, maior número de sessões por semana e por um período maior de duração com organização em bloco. Fundamentalmente, a escolha por este *design* de programa se pauta nos achados prévios do nosso grupo (PERILHÃO *et al.*, 2020) que demonstrou que animais espontaneamente hipertensos submetidos a treinamento com este *design* de programa apresentaram atenuação da hipertensão e preservação da função ventricular, porém sem alteração da massa cardíaca.

Em relação aos ganhos de força, em nosso estudo foi demonstrado um aumento médio de 60% do grupo submetido ao treinamento de força. Nosso dado está maior que o estudo de Grans *et al.*, (2014) que utilizou animais infartados, resultado semelhante a outros estudos com animais hipertensos (PERRILHÃO *et al.*, 2020), também similar em modelo de pós-menopausa (SHIMOJO *et al.*, 2015), e inferior em trabalhos com animais saudáveis (NASCIMENTO *et al.*, 2013, HORNBERGER & FARRAR 2004). Assim, um ponto a ser considerado e analisado com cautela corresponde a presença ou não de animais com algum acometimento. Para nosso conhecimento existem poucos estudos (GRANS *et al.*, 2014, GARZA *et al.*, 2019) que analisaram a influência do treinamento de força em ratos infartados. Contudo, cabe mencionar que embora Garza *et al.*, (2019)

tenham utilizado o treinamento de força, somente Grans *et al.*, (2014) apresentam o resultado relativo ao aumento da força.

Sendo assim, mesmo que em nosso estudo o desempenho tenha sido superior a outros estudos (GRANS *et al.*, 2014, GARZA *et al.*, 2019) os nossos achados em conjuntos com dados clínicos já disponíveis na literatura confirmam o papel deste tipo e treinamento em aprimorar esta capacidade, sendo, portanto, essencial para cardiopatas.

Nesta perspectiva, Perilhão *et al.*, (2020) demonstrou correlação significativa entre a redução da pressão sistólica e o ganho de força em animais hipertensos indicando que ganhos da força podem estar correlacionados a melhores condições clínicas. Clinicamente, a associação entre melhora da força e demais condições de saúde já estão bem consolidadas na literatura com indicativos de melhora na mortalidade e morbidade de indivíduos com insuficiência cardíaca (HWANG; CHIEN; WU; 2010).

Outro ponto que carece de informação na literatura, sobretudo em pesquisas que utilizam animais corresponde ao cálculo do volume total. Existem inúmeras formas de calcular o volume, contudo para nosso conhecimento somente os estudos de Krause Neto *et al.*, (2018) e Perilhão *et al.*, (2020) apresentam este parâmetro. Em nosso estudo, bem como em Krause Neto *et al.*, (2018) e Perilhão *et al.*, (2020) o volume foi calculado considerando a multiplicação da gramagem utilizada no treinamento como carga externa pelo número de repetições e pelo número de séries tendo resultados similares. Krause Neto *et al.*, (2018) demonstrou que as similaridades das adaptações promovidas pelo treinamento de força no desenvolvimento da força e hipertrofia de ratos idosos pode ser explicado pela carga total de treinamento. Com base em informações disponíveis na literatura que indicam que o volume de treinamento assume um papel importante nas adaptações do treinamento de força, consideramos primordial que esta abordagem seja descrita e estudos futuros.

5.3 Efeitos do programa de treinamento de força na massa corporal

No início do protocolo, todos os animais foram pesados antes dos procedimentos cirúrgicos tanto para indução do IM, bem como para a cirurgia falsa, não sendo identificado diferenças entre os grupos. Após as 18 semanas do protocolo de treinamento de força e acompanhamento da evolução do IAM, não foram identificadas diferenças significativas.

Nossos resultados são similares a outros estudos (WINTER, 2018, PORTES; TUCCI, 2006), contudo, diferente de outros (GONÇALVES 2017; RODRIGUES 2019; GOMES 2019) que demonstraram que animais infartados apresentaram massa corporal

superior. Algumas considerações podem ser indicadas para explicar a estas diferenças, como a idade dos animais, o controle rígido da ingestão calórica e tempo de observação. Em nosso estudo os animais são considerados jovens (ANDREOLLO, 2012) e não foi realizado controle ou monitoramento da ingestão calórica dos animais, fato esse que pode sugerir as possíveis indicações das diferenças.

5.4 Efeitos do programa de treinamento de força na congestão pulmonar

A quantidade de água nos pulmões indicam congestão pulmonar é consequência da insuficiência cardíaca após o IAM (PORTES; TUCCI, 2006; TUCCI 2011; COUTO *et al.*, 2015; PICOLLO *et al.*, 2020). Muitos estudos (PORTES; TUCCI, 2006; PICOLLO *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2022; HENTSCHKE *et al.*, 2017; FERIANI *et al.*, 2018) confirmam aumentos de 17% até 89% de aumento da quantidade de água pulmonar em animais com Insuficiência Cardíaca pós-IAM.

No presente estudo, os animais infartados exibiram maior teor de água pulmonar comparado ao grupo controle com valores similares a outros estudos (PORTES; TUCCI, 2006). Contudo, cabe mencionar que identificamos uma atenuação da congestão pulmonar do grupo IMT, fato este que não é considerado original, sendo já identificado por outros estudos (PORTES; TUCCI 2006; GOMES, 2019; RODRIGUES, 2019). Clinicamente estes achados são importantes e reforçam o papel protetor do exercício, sobretudo pelas evidências que apontam que maior congestão pulmonar se associa com piora no prognóstico e mortalidade de animais (PORTES; TUCCI 2006) e humanos (MOREIRA; DA SILVA, 2021).

5.5 Efeitos do programa de treinamento de força nas massas e na estrutura miocárdica

Como esperado a massa cardíaca dos animais infartados foi maior que o grupo controle. Sabe-se que o IAM induz a intenso processo inflamatório e acúmulo de colágeno na região infartada, fazendo com que as massas cardíacas aumentem seu peso (ZONORFF, 2009). A massa do VE indexada pela massa corpórea dos grupos IMT e IM foi 40% e 60% maior que a do grupo controle, respectivamente, de forma semelhante às informações já divulgadas por nosso laboratório e por outros autores que descreveram aumento na massa cardíaca depois de seis semanas de IM, principalmente nos animais portadores de infartos superiores a 35% do VE (GOSSELIN *et al.*, 2000; WASSERSTROM *et al.*, 2000; JAIN *et al.*, 2000; MIN *et al.*, 2001; ZIMMERMAN *et al.*, 2001; MIN *et al.*, 2002; SJAASTAD *et al.*, 2005; GARZA, *et al.*, 2019).

Em relação aos efeitos do treinamento força, nossos dados revelaram atenuação da massa atrial, ventricular esquerda e cardíaca (Tabela 01). Embora existam estudos que já demonstraram atenuação da massa cardíaca em ratos infartados com natação (PORTES; TUCCI, 2006) e corrida (RODRIGUES, 2019) para nosso conhecimento apenas Grans *et al.*, (2014) demonstram atenuação da massa cardíaca avaliada pelo ecocardiograma em animais infartados submetidos a treinamento de força. Contudo, embora não existam estudos disponíveis na literatura que investigaram a influência do treinamento de força na massa cardíaca de animais infartado nossos resultados podem ser considerados similares aos reportados por outros estudos (GARZA *et al.*, 2019; GOMES, 2019; RODRIGUES, 2019) que utilizaram outros modelos de treinamento físico. Dessa forma, nossos achados são os primeiros a demonstrar efeito protetor do treinamento de força na massa cardíaca de animais infartados.

Clinicamente nossos achados indicam a importância deste tipo de treinamento em condições de limitação ventricular, sobretudo, pelas já consolidadas informações que aumento das massas cardíacas se associam com pior prognóstico, maior mortalidade e disfunção ventricular tanto em humanos (MARKUS *et al.*, 2004; AZEVEDO *et al.*, 2015) quanto em animais. Embora em nosso estudo não tenha sido avaliado vias moleculares, com base em estudos (WISLØFF, *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2015) já disponíveis na literatura, é possível especular que o treinamento de força induziu *downregulation* de proteínas clássicas envolvidas no processo de hipertrofia patológica. Além disso, já é consenso que a massa cardíaca de animais infartados pode ser fortemente influenciada pela melhora tanto da função ventricular quanto miocárdica, contudo mais estudos devem ser realizados para confirmar essas hipóteses.

Nessa perspectiva cabe mencionar que o remodelamento pós-IM ocorre de forma assimétrica, com hipertrofia do músculo remanescente, importante contribuinte da disfunção ventricular (SWYNGHEDAUW 1999; dos SANTOS; TUCCI 2007). A hipertrofia do cardiomiócito é descrita pelo aumento do tamanho celular e nuclear, e da produção e reorganização dos seus componentes (GERDES *et al.*, 1994; dos SANTOS; TUCCI 2007). Nesse sentido, o aumento do volume nuclear dos cardiomiócitos dos animais infartados no presente estudo confirma que a hipertrofia miocárdica está presente, porém atenuada no grupo IMT provido pelo treinamento de força. Embora não tenha sido encontrado resultados similares com treinamento de força, vários estudos (BITO *et al.*, 2010; LIAO *et al.*, 2019) utilizando outros métodos de treinamento demonstraram resultados similares.

Em relação ao miocárdio remanescente, o remodelamento cursa com hipertrofia dos cardiomiócitos e alterações em todos os componentes no tecido cardíaco, inclusive, com maior deposição de colágeno no interstício (SWYNGHEDAUW, 1999). Após as

dezoito semanas da cirurgia do infarto, evidenciamos aumento significativo da fibrose intersticial e da deposição de colágeno no miocárdio remanescente nos grupos infartados, o que está em concordância com outros estudos (ZIMMERMAN *et al.*, 2001; JIN *et al.*, 2002). A disfunção cardíaca induzida pelo remodelamento cardíaco após IM depende das alterações na matriz extracelular da mesma forma que daquelas ocorridas no cardiomiócito, principalmente no que diz respeito às mudanças na rigidez e tamanho cardíacos (SPINALE, 2007). Em nosso estudo demonstramos que o treinamento de força induziu atenuação no aumento da deposição de colágeno miocárdico. No entanto, mesmo que com esse gap de informações cabe mencionar que este tipo de informação é comumente encontrado em animais infartados submetidos a treinamento de endurance (GOLBASHI *et al.*, 2018; ALVES *et al.*, 2017) dentre os mecanismos envolvidos é possível considerar que alterações nas metaloproteinases possam exercer papel primordial na redução da concentração de colágeno miocárdico.

5.6 Efeitos do programa de treinamento de força na contratilidade miocárdica

Nesse estudo a contratilidade do miocárdio remanescente ao IM foi avaliada considerando que esta área poderia exercer um papel importante no desempenho cardíaco. O estudo *in vitro* da função miocárdica pode ser feita por meio de várias metodologias com suas particulares vantagens e desvantagens. Nos estudos envolvendo infarto, preparações multicelulares do miocárdio, como a do músculo papilar isolado, isentam as interpretações de influências da geometria ventricular e do tecido infartado, mantendo exclusivamente as propriedades mecânicas do miocárdio remanescente (SANTOS, 2009). A análise dos músculos papilares, para avaliar a contratilidade miocárdica em ratos, já foi avaliada em vários estudos (CHEN *et al.*, 2001; SONG *et al.*, 2013; VEIGA *et al.*, 2013; GARBELOTTI; PELOZO 2013; BOCALINI; TUCCI, 2009; BOCALINI *et al.*, 2010; BOCALINI *et al.*, 2014).

A disfunção miocárdica decorrente do IM já foi evidenciada em ratos (TUCCI, 2011) sendo apresentado redução da velocidade de encurtamento da parede posterior e da fração de encurtamento (SJAASTAD *et al.*, 2000; IZUTANI *et al.*, 2002), redução da capacidade inotrópica e lusitrópica além de prolongamento dos parâmetros temporais (GOSSELIN *et al.*, 2000; SANDMANN *et al.*, 1999; IGAWA *et al.*, 2002; BOCALINI *et al.*, 2010).

A disfunção contrátil encontrada no nosso estudo foi similar a outros estudos (LITWIN *et al.*, 1991; GOSSELIN *et al.*, 2000; MIN *et al.*, 1999; QI *et al.*, 1999; SANDMANN *et al.*, 1999; IGAWA *et al.*, 2002) sendo também similares a preparações com cardiomiócitos isolados (ZHANG *et al.*, 1999a, 1999b, 2000a e 2000b).

Considerando o treinamento de força, de acordo com nossas buscas e conhecimentos, não existe na literatura estudos que utilizaram parâmetros da contratilidade em ratos infartados. Embora estudos com treinamento de força e em humanos infartados seja considerado um procedimento eficaz em promover como atenuação do declínio da massa muscular, reversão da atrofia muscular e melhorar a qualidade de vida, aprimoramento da força e na resistência bem como aumento do consumo máximo de oxigênio (SELIG, *et al.*, 2004; GRANS *et al.*, 2014; BARBOZA, *et al.*, 2013; LEVINGER, *et al.*, 2005; MANDIC, *et al.*, 2012) a investigação deste tipo de treinamento em modelos animais com infarto ainda é escassa. Neste estudo nossos achados indicam que o treinamento de força foi eficaz em promover atenuação da contratilidade miocárdica em condição basal, da performance miocárdica após interrupção da estimulação elétrica e da sensibilidade ao cálcio sem promover modificação na curva de estiramento tensão (Frank-Starling).

Existe disponível na literatura apenas dois estudos (GRANS *et al.*, 2014; GARZA *et al.*, 2019) que avaliaram o efeito do treinamento de força, especificamente o de escalada em animais infartados. Grans *et al.*, (2014) submeteu ratos a 12 semanas de treinamento de força, com 15 series diárias com intensidade relativa a 40 a 60% do teste de carga máxima com 5 dias de frequência semanal. Foi demonstrado que o programa de treinamento induziu, aumento da força máxima, melhora na relação E/A, no índice de desempenho miocárdico, pressão sistólica além de promover benefícios adicionais na função autonômica especificamente nas bandas de alta frequência do intervalo de pulso, bem como a banda de baixa frequência. Garza *et al.*, (2019) submetendo animais a um programa de treinamento por 10 semanas, com intensidade inicial de 50% da carga máxima, sendo acrescido 5% em cada subida até totalizar entre 8 a 10 subidas por sessão com 2 minutos de intervalo entre as séries demonstraram melhora da função ventricular pelo aprimoramento do encurtamento do diâmetro ventricular e da fração de encurtamento, melhora do desempenho sistólico e diastólico avaliado pelas derivadas positiva e negativa da pressão ventricular.

Dentre os mecanismos que podem explicar a disfunção contrátil após IM a literatura (COKKINOS & BELOGIANNEAS 2016; BOCALINI *et al.*, 2012; TUCCI 2011; ZORNOFF *et al.*, 2009; MILL *et al.*, 1990) aponta a diminuição dos receptores de rianodina da SERCA-2, da fosforilação da fosfolambam, dos canais de cálcio do sarcolema e dos estoques de cálcio do retículo sarcoplasmático, aumento da quantidade e atividade do $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, o aumento ou a reexpressão de genes do período fetal promovendo diminuição das cadeias pesadas ATPásica da miosina além da própria perda de tecido muscular com aumento do volume sistólico e diastólico final no ventrículo esquerdo. Em cardiomiócitos é encontrado depressão da contratilidade e do

relaxamento (ZHANG *et al.*, 1999a, 1999b, 2000a e 2000b), diminuição do Ca^{2+} sistólico e elevação do Ca^{2+} diastólico do citosol (WISLØFF *et al.*, 2002). Essas alterações ocorrem paralelamente à diminuição da função de recaptção desse íon pelo retículo sarcoplasmático (RS) e da expressão da bomba de cálcio (SERCA2) do retículo (ZHANG *et al.*, 1999b), diminuição da densidade (MUKHERJEE *et al.*, 1998a; HE *et al.*, 2001; CHEN *et al.*, 2001) e da corrente de cálcio através dos canais lentos de Ca^{2+} , do sarcolema (MUKHERJEE *et al.*, 1998a; MUKHERJEE e SPINALE, 1998b; CHEN *et al.*, 2002).

No presente estudo não foi possível avaliar a expressão das proteínas responsáveis pela manutenção da homeostase do Ca^{2+} intracelular, sendo consideradas primordiais para compreensão da disfunção contrátil (BOCALINI *et al.*, 2012). No entanto, utilizando a análise da potenciação pós pausa é possível avaliar indiretamente como está a função das proteínas da cinética do cálcio. Sendo assim, com este resultado é possível inferir que a redução da contração pós pausa e, portanto, na contração relativa pode ser prejudicada devido a alterações principalmente das proteínas SERCA e $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (BOCALINI *et al.*, 2012; SANTOS, 2009).

A potenciação pós pausa é um fenômeno que acontece no miocárdio, no qual o primeiro batimento é potencializado e regularizado com os subsequentes, após o prolongamento de uma pausa (RAVENS *et al.*, 1995; BERS *et al.*, 1993; MILL *et al.*, 1992; WENDT-GALLITELLI & ISENBERG, 1992; SCHOUTEN, 1990; VASSALO & MILL, 1988; MANTELLI *et al.*, 1984; RAVENS; NOBLE; SEED, 1992; ALLEN, *et al.*, 1977). Esse fenômeno conta com alterações na liberação do Ca^{2+} do estoque intracelular durante a contração, pela atividade dos trocadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, e alterações na SERCA2a, com mudanças na captura de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (SOARES *et al.*, 2005; DAMIANI *et al.*, 2004; RAVENS *et al.*, 1995; MILL *et al.*, 1992; VASSALO & MILL, 1988; BOSE *et al.*, 1988; ABREU *et al.*, 1987, SUTSKO *et al.*, 1986; ALLEN *et al.*, 1977).

Alterações na taxa e ritmo são variáveis comumente utilizadas como manobras experimentais para avaliar o comportamento ou anormalidades na cinética do Ca^{2+} , no acoplamento excitação-contração (ENDO, 2004; BOCALINI *et al.*, 2012). Estudos relataram que o aumento da contratilidade está associado à frequência de estímulos no músculo cardíaco (ENDO, 2004; BERS, 2001; RAVENS; NOBLE; SEED, 1992.). Em contraste, utilizando amostra de ratos infartados, BOCALINI *et al.*, (2012) confirmaram que a redução na força de contração cardíaca foi atribuída à captação reduzida do Ca^{2+} pela SERCA2 e pela excessiva expressão do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Como esperado, nossos resultados indicaram aumento do desempenho da potenciação pós pausa no grupo C e prejuízo no grupo IM, contudo uma importante

atenuação no grupo IMT foi evidenciada. Além disso analisando um tempo específico, nossos achados indicam que após interrupções no tempo de estímulos, ocorreu um aumento na força de contração de nos grupos C e IMT após pausa de 60 segundos. Em contrapartida, o grupo IM apresentou decaimento da força ao longo de todos os períodos de pausa. Adicionalmente a melhora da sensibilidade dos cardiomiócitos a mudança da concentração de cálcio pode ser interpretada de maneira integrada. Assim, juntos esses achados indicam que tanto a cinética quanto a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio foi melhorada no grupo IMT. Em conjunto, esses resultados, indicando mesmo que indiretamente, melhora da cinética do Ca^{2+} com concomitante aumento do inotropismo miocárdico (BOCALINI *et al.*, 2012; PIESKE *et al.*, 1996) podendo estar relacionado a melhora das proteínas envolvidas na cinética do cálcio estarem melhoradas pelo treinamento de força.

Nessa linha, reforçando a nossa hipótese do papel protetor do treinamento de força na contratilidade miocárdica, estudos clássicos (KEMI *et al.*, 2005; KEMI *et al.*, 2008a) mostraram que o aumento da expressão proteica da SERCA pode melhorar o inotropismo cardíaco, devido ao prolongamento do tempo de enchimento ventricular e ao maior acúmulo de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, demonstrando que a sensibilidade do Ca^{2+} e, por conseguinte, a atividade máxima da SERCA. Vários estudos (ZHANG *et al.*, 1999a, 1999b, 2000, 2000) utilizando cardiomiócitos isolados observaram que o treinamento físico é capaz de reduzir o tempo para a repolarização, a contração, a dinâmica do Ca^{2+} , aumentar a captação de Ca^{2+} , melhora a regulação da SERCA2 pela fosfolambam, aumenta o conteúdo de Ca^{2+} do RS e restaura a corrente de Ca^{2+} pela proteína $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ corroborando com nossos achados. Contudo, mesmo que nossos achados possam ser suportados pelas informações disponíveis na literatura, mais estudos devem ser realizados para confirmar esses achados.

Por fim, considerando o desempenho da curva estiramento tensão não evidenciamos alterações tanto no grupo IM como no IMT indicando similaridade na sensibilidade ao estiramento. Nossos dados foram similares a outros estudos demonstrando que tanto o IM (VEIGA *et al.*, 2013) quanto o exercício (CAZORLA *et al.*, 2021) mesmo que realizados com outras modalidades não provem alterações na sensibilidade do miocárdio ao estiramento.

6 CONCLUSÃO

Animais infartados submetidos a um programa de treinamento de força exibiram aumento da força, atenuação do aumento da massa ventricular esquerda e da cardíaca total.

Em relação a contratilidade miocárdica, os animais do grupo IMT exibiram atenuação do desempenho contrátil, da potenciação pós pausa e da sensibilidade ao cálcio sem apresentar alteração nos parâmetros da curva estiramento tensão.

Estruturalmente, os animais do grupo IMT também apresentaram atenuação do aumento do volume nuclear e do depósito de colágeno no miocárdio remanescente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACSM - AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE *et al.*, American College of Sports Medicine position stand. **Progression models in resistance training for healthy adults**. *Medicine and science in sports and exercise*, v. 41, n. 3, p. 687-708, 2009.

AHMADIASL, N. *et al.*, 2012. **Effect of short- and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and performance in rat**. *J Physiol Biochem.*, 68(1):121-8

AIKAWA, Y. *et al.*, **Jump exercise and food restriction on bone parameters in young female rats**. *Calcified Tissue International*, v. 105, n. 5, p. 557-566, 2019.

ALENCAR, TA. **A influência dos marcadores de lesão cardíaca no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio**. *Saber Científico, Porto Velho, V.*, n., p. –, nov. 2018.

ALMEIDA, OLR. **Papel da elevação dos níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e função sistólica normal**. f. 116. Orientar Andrei Carvalho Sposito. Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Ciências Médicas, 2013.

ALVES, CAG; BARBOSA, RMSP. **Benefícios da atividade física pós-infarto**. *BIUS-Boletim Informativo Unimotrisaúde em Sociogerontologia*, v. 8, n. 1, p. 38-64, 2017.

ALVES, JP, *et al.*, **High-intensity resistance training alone or combined with aerobic training improves strength, heart function and collagen in rats with heart failure**. *American Journal of Translational Research* 9.12 (2017): 5432.

ANDREOLLO, NA *et al.*, **Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação?**. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 25, p. 49-51, 2012.

ANTONIO, E. L. *et al.*, **Left Ventricle Radio-frequency Ablation in the Rat: A New Model of Heart Failure due to Myocardial Infarction Homogeneous in Size and Low in Mortality**. *J. Card. Failure*. 15, 540–548 (2009).

ARAÚJO, TR de *et al.*, **Avaliação da função mecânica dos músculos papilares e do remodelamento cardíaco de ratos idosos submetidos ao treinamento físico aeróbico**. f.55. Orientador: f.76. Orientador: Hamilton Roschel. Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho. São Paulo.2010.

ARTHUR, HM. *et al.*, **Effect of aerobic vs combined aerobic-strength training on 1-year, post-cardiac rehabilitation outcomes in women after a cardiac event**. *J Rehabil Med*, v. 39, n. 9, p. 730-5, 2007.

AZEVEDO, P S, *et al.*, **Remodelação cardíaca: conceitos, impacto clínico, mecanismos fisiopatológicos e tratamento farmacológico**. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 106 , 62-69, 2015

BARAUNA VG, *et al.*, **Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model**. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32:249-254, 2005.

BARAUNA VG, *et al.*, **Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model**. *Clin Med Res*, 5: 114-120, 2007.

- BARAUNA VG, *et al.*, **AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats.** American Journal of Physiology. Regula Integra Comparat Physiol, 295: 381-387, 2008.
- BARBOZA CA, *et al.*, **Ventricular and autonomic benefits of exercise training persist after detraining in infarcted rats.** Eur J Appl Physiol. 2013;113(5):1137-46.
- BASSAN R, *et al.*, **Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência.** Arq Bras Cardiol.,79(supl. 2):1-22. 2002
- BERGER RA. **Effect of varied weight training programs on strength.** Res Q.; 33:168-81. 1962
- BERRY, JRS; DA CUNHA, AB. **Avaliação dos Efeitos da Reabilitação Cardíaca em Pacientes Pós-Infarto do Miocárdio.** Rev Bras Cardiol, v. 23, n. 2, p. 101-110, 2010.
- BERS, D. M *et al.*, **Paradoxical twitch potentiation after rest in cardiac muscle: increased fractional release of SR calcium.** J. Mol. Cell. Cardiol., 25: 1047-1057, 1993.
- BERS, D. M. **Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force** ed 2, Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, 2001.
- BITO, V. *et al.*, **Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile but not electrical remodelling or hypertrophy.** Cardiovascular research vol. 86,1 (2010): 72-81.
- BOCALINI DS, *et al.*, **Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after two-weeks of detraining in rats.** Eur J Appl Physiol, 109: 909-914, 2010.
- BOCALINI DS, TUCCI PJF. **Developed force of papillary muscle: what index correctly indicates contractile capacity** Int Heart J, 50(5): 643-652, 2009.
- BOCALINI, DS *et al.*, **Remodelamento miocárdico após grandes infartos converte potenciação pós-pausa em decaimento da força em ratos.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2012, v. 98, n. 3. 2012
- BOCALINI, DS. *et al.*, **O treinamento físico em esteira previne a disfunção mecânica miocárdica induzida pelo tratamento com esteroides anabolizantes androgênicos em ratos.** PLoS One, v. 9, n. 2, pág. e87106, 2014.
- BOOTH FW, *et al.*, **Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy.** J App Physiol, 93: 3-30, 2002.
- BRASIL, Ministério Da Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças não transmissíveis. **Painéis de Monitoramento.** Saúde Brasil. Mortalidade Geral Disponível em: <http://svs.aims.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/saude-brasil/mortalidade-geral/> Acesso em 17 out 2020.

_____, **PORTARIA Nº PR-254, DE 25 DE AGOSTO DE 2020, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA** Divulga, as estimativas da População para Estados e Municípios com data de referência em 1º de julho de 2020. Brasília: DOU Diário Oficial da União no D.O.U de 27/08/2020, ed 165, Seção 1, pág 71. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-pr-254-de-25-de-agosto-de-2020-274382852> Acesso em 13 jun 2020

BRAUNWALD, Eugene; BRISTOW, Michael R. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*, v. 102, n. suppl_4, p. Iv-14-iv-23, 2000.

BREGAGNOLLO, IF; FRANCICHETTI, I. **Remodelação miocárdica e mecanismos de falência do coração nas sobrecargas pressóricas**. Disponível em: <www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3253>. 2006.

BROWN DA, *et al.*, **Exercise Training Preserves Coronary Flow and Reduces Infarct Size After Ischemia- Reperfusion in Rat Heart**. *J Appl Physiol.*, 95: 2510–2518, 2003.

BROWN, LE and WEIR, JP. **Procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power**. *J Exerc Physiol* 4: 1-21, 2001.

CAPASSO JM, *et al.*, - **Heterogeneity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats**. *Am J Physiol*; 262: H486-95. 1992

CASSILHAS, RC *et al.*, **Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise**. Motriz: Revista de Educação Física, v. 19, p. 178-184, 2013.

CAZORLA, O *et al.*, **Transmural stretch-dependent regulation of contractile properties in rat heart and its alteration after myocardial infarction**. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* vol. 19,1 oct 2021

CHEN J, *ET AL.*, **Cardiac performance in inbred rat genetic models of low and high running capacity**. *J Physiol*; 535(Pt 2): 611–617, 2001.

CICOIRA M, ZANOLLA L, FRANCESCHINI L. **Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure**. *J Am Coll Cardiol*, 15: 2080-5, 2001.

COKKINOS DV, BELOGIANNEAS C. **Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions**. *Eur Cardiol.*;11(1):29-35. doi:10.15420/ecr.2015:9:3. 2016

COSTA, BM *et al.*, **Ellagic acid prevents myocardial infarction-induced left ventricular diastolic dysfunction in ovariectomized rats**. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 105, p. 108990, 2022.

COUTO, GK. *et al.*, **Enhanced nitric oxide bioavailability in coronary arteries prevents the onset of heart failure in rats with myocardial infarction**. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 86, p. 110-120, 2015.

DAKEI, Ziaeddin *et al.*, **Effect of resistance and endurance training protocols on functional capacity and quality of life in male patients after myocardial infarction**. *Iranian Journal of Cardiovascular Nursing*, v. 3, n. 1, p. 26-33, 2014.

DAMIANI, E., *et al.*, **An Open Digest-based Technique for Spam Detection**. *ISCA PDCS, 2004*, 559-564. 2004

DANTAS, E.H.M. **Periodização do treinamento. A prática da preparação física**, p. 63- 71, 2003

DE JESUS SILVA, Franciany *et al.*, **Continuous Aerobic Exercise Prevents Detrimental Remodeling and Right Heart Myocyte Contraction and Calcium Cycling Dysfunction in Pulmonary Artery Hypertension**. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 77, n. 1, p. 69-78, 2021.

DE MIRANDA, MR; LIMA, LM. **Marcadores bioquímicos do infarto agudo do Miocárdio**. *Rev Med Minas Gerais*, v. 24, n. 1, p. 98-105, 2014.

DING L, *et al.*, **Increased expression of integrin-linked kinase attenuates left ventricular remodeling and improves cardiac function after myocardial infarction**. *Circulation*. 2009;120(9):764-73.

DINIZ, TG *et al.*, **Morfometria das fibras colágeno cardíaco em ratos sadios e diabéticos suplementados com vitamina C**. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, p. 1-6, 2011.

dos SANTOS L, *et al.*, **Bone marrow cell therapy prevents infarct expansion and improves border zone remodeling after coronary occlusion in rats**. *Int J Cardiol*, 145(1): 34-9, 2010.

Dos SANTOS, K. G. L. L. **Efeitos do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a composição corporal, força muscular, função endotelial, biomarcadores de inflamação, de estresse oxidativo e de hipertrofia muscular e modulação autonômica de idosos**. f.185. Orientador: Ricardo Bransão de Oliveira. Tese (doutorado) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Rio de Janeiro. 2018

DUNCAN, N.D.; DAVID A. W.; GORDON, S. L. – **Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training** – *Eur J Appl Physiol*, 77:372-378, 1998.

ENDO, M. **Force–frequency relationship in intact mammalian ventricular myocardium: physiological and pathophysiological relevance**. *European journal of pharmacology*, v. 500, n. 1-3, p. 73-86, 2004.

FAGARD RH. **Impact of different sports and training on cardiac structure and function**. *Cardiol Clin*, 15: 397-412, 1997.

FERIANI, DJ *et al.*, **Protective effects of accumulated aerobic exercise in infarcted old rats**. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 31, p. 505-512, 2018.
FERRAZ, AS; YAZBEL-JUNIOR, P. **Prescrição do exercício físico para pacientes com insuficiência cardíaca**. *Rev Soc Cardiol RS*, v. 15, p. 1-13, 2006.

FERRAZ, R. B. D. A. S. (2014). **Efeitos do treinamento de força associado à oclusão vascular na dor, força, hipertrofia, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com osteoartrose de joelho** f.76. Orientador: Hamilton Roschel. Dissertação (mestrado) – Universidade de São Paulo, Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo. 2014

- FISHBEIN MC, MACLEAN D, MAROKO PR - **The histopathologic evolution of myocardial infarction**. Chest; 73: 843-9. 1978
- FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 4 Ed. Artmed, 2017.
- FLECK, S.J., AND W.J. KRAEMER. **Resistance training: Exercise prescription**. Physician Sportsmed. 16:69–81. 1988.
- FLORES, L. J. *et al.*, **Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction**. The Journal of the North American Menopause Society. v.17, n.4, p.712-20, 2010
- FONTES-CARVALHO, Ricardo *et al.*, **The effect of exercise training on diastolic and systolic function after acute myocardial infarction: a randomized study**. Medicine, v. 94, n. 36, 2015.
- FREIMANN S, *et al.*, **Exercise training alters the molecular response to myocardial infarction**. Med Sci Sports Exerc, 41(4): 757-765, 2009.
- FRONTERA, W. R.; *et al.*, **Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function**. Journal Applied Physiology. v.64: p.1038-1044, 1988.
- GAO, E. *et al.*, **A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse**. Circulation research, v. 107, n. 12, p. 1445-1453, 2010.
- GARBELOTTI Jr SA e PELOZO Jr O, **“Sistema circulatório”**. In: **Reabilitação cardiovascular e metabólica**. 1ª ed. São Paulo. Atheneu, 2013.
- GARZA, Michael A. *et al.*, **Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling**. The Journal of Physiological Sciences, v. 69, n. 3, p. 523-530, 2019.
- GAYDA, M; CHOQUET, D; AHMAIDI, S. **Effects of exercise training modality on skeletal muscle fatigue in men with coronary heart disease**. Journal of Electromyography and Kinesiology, v. 19, n. 2, p. e32-e39, 2009.
- GERDES A, LIU Z, ZIMMER H. **Changes in nuclear size of cardiac myocytes during the development and progression of hypertrophy in rats**. Cardioscience, 5(3): 203-8. 1994
- GOLBASHI, R *et al.*, **Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF- β 1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats**. Daneshvar Medicine, v. 26, n. 2, p. 65-74, 2018.
- GOMES, M. J. **Influência do exercício físico resistido sobre a remodelação cardíaca de ratos com infarto do miocárdio**. Orientadora: Marina Politi Okoshi. f. 85. Tese (doutorado Fisiopatologia clínica). Universidade estadual paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu, 2019.

GONÇALVES, L. **Efeitos do treinamento resistido no remodelamento cardíaco de ratos infartados. Aspectos morfológicos e imunohistoquímicos.** f.77. Orientador: Erico Chagas Caperuto. Tese (doutorado) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2017.

GOSSSELIN LE. **Attenuation of force deficit after lengthening contractions in soleus muscle from trained rats.** *Apr J appl Physiol*, 88(4):1254-8, 2000.

GOTTLIEB, M. G., BONARDI, G. & MORIGUCHI, E. **Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose.** *Sci. Med. (Porto. Alegre)*. 15, 203–207. 2005

GRANS, Camilla Figueiredo *et al.*, **Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function.** *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 103, p. 60-68, 2014.

GROSSE T, KREULICH K, NAEGELE H. **Peripheral muscular strength training in patients with severe heart failure.** *Dtsch Z Sportmed*, 52: 11-4, 2001.

GUIZONI, Daniele M. *et al.*, **Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction.** *International journal of cardiology*, v. 221, p. 406-412, 2016.

HAMBRECHT R, *et al.*, **Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized Trial.** *JAMA*, 283: 3095-3101, 2000.

HANNIGAN GE, COLES JG, DEDHAR S. **Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease.** *Circ Res*. 2007;100(10):1408-14.
HARE DL, RYAN TM, SELIG SE. **Resistance exercise training increases muscle strength, endurance and blood flow in patients with chronic heart failure.** *Am J Cardiol*; 83: 1674-7. 1999

HAYKOWSKY MJ, *et al.*, **Left ventricular morphology in junior and master resistance trained athletes.** *Med Sci Sport Exerc*, 32: 349-352, 2000.
He, J-Q.; *et al.*, **Reduction in density of transverse tubules and L-type Ca²⁺ channels in canine tachycardia-induced heart failure.** *Cardiovascular Research*, 49: 298-307, 2001.

HELBER I, *et al.*, **Digitoxin prolongs survival of female rats with heart failure due to large myocardial infarction.** *J Cardiac Failure*, 15(9): 798-804, 2009.
HENTSCHKE, VS *et al.*, **Functional capacity in a rat model of heart failure: impact of myocardial infarct size.** *Experimental Physiology*, v. 102, n. 11, p. 1448-1458, 2017.

HERNANDO, V. *et al.*, **Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion.** *Journal of molecular and cellular cardiology*, v. 49, n. 2, p. 271-279, 2010.
HORNBERGER TA Jr, FARRAR RP. **Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat.** *Can J Appl Physiol*. 16-31. 2004

HUELSMANN M, QUITTAN M, BERGER R. **Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure.** Eur J Heart Fail, 6:101-7, 2004.

HUNG, C *et al.*, **Exercise training improves overall physical fitness and quality of life in older women with coronary artery disease.** Chest, v. 126, n. 4, p. 1026-1031, 2004.

HWANG, C-L; CHIEN, C-L; WU, Y-T. **Resistance training increases 6-minute walk distance in people with chronic heart failure: a systematic review.** Journal of Physiotherapy, v. 56, n. 2, p. 87-96, 2010.

IGAWA, A *et al.*, **Effects of the Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Enalapril on Sympathetic Neuronal Function and –adrenergic Desensitization in Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats.** Jpn. Heart J., 43: 675-688, 2002.

IZUTANI, S *et al.*, **Nipradilol Can Prevent Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction After Myocardial Infarction in Rats.** Circulation Journal, 66: 289 –293, 2002.

JAIN M, *et al.*, **Angiotensin II Receptor Blockade Attenuates the Deleterious Effects of Exercise Training on Post-MI Ventricular Remodelling in Rats.** Cardiovasc Res, 46 (1): 66-72, 2000.

JAKOVLJEVIC, Biljana *et al.*, **The impact of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training regimes on cardiodynamic parameters in isolated heart of normotensive and hypertensive rats.** Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 97, n. 7, p. 631-637, 2019

JIN H, *et al.*, **Effects of early treatment with growth hormone on infarct size, survival, and cardiac gene expression. After acute myocardial infarction.** Growth Horm IGF Res. 2002; 12(4):208-15.

JORGE, L.; *et al.*, **Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality.** European Heart Journal. v.32, n.7, p.904-12, 2011

JUNQUEIRA L, BIGNOLAS G, BRENTANI R. **Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections.** Histochem J, 11(4): 447-55, 1979.

KANNAN, M.M; QUINE, S.D. **Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats.** Metabolism, v. 62, n. 1, p. 52-61, 2013.

KANNEL, W. B., *et al.*, **Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles.** Am. Heart J. 148, 16–26. 2004.

KARLSDOTTIR AE, FOSTER C, PORCARI JP. **Hemodynamic re- sponses during aerobic and resistance exercise.** J Cardiopulm Rehabil, 22:170-7, 2004.
KATSANOS, K. *et al.*, **Transauricular embolization of the rabbit coronary artery for experimental myocardial infarction: comparison of a minimally invasive closed-chest model with open-chest surgery.** Journal of cardiothoracic surgery, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2012.

KEMI O.J, *et al.*, **Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function.** Cardiovasc Res, 67: 161Y72, 2005.

KEMI O.J, *et al.*, **Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training.** Eur. J. Cardiovasc. Prev Rehabil, 15: 145Y8, 2008a.

KOMI PV. **Strength and power in sports.** New York: Blackwel Science, 2003.
KRAEMER WJ, RATAMESS NA. **Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription.** Med Sci Sports Exerc:674-88. 2004

KRAUSE NETO, Walter *et al.*, **Total training load may explain similar strength gains and muscle hypertrophy seen in aged rats submitted to resistance training and anabolic steroids.** The Aging Male, v. 21, n. 1, p. 65-76, 2018.

KREN, L.*et al.*, **Experimental model of myocardial infarction: Histopathology and reperfusion damage revisited.** Pathology-Research and Practice, v. 206, n. 9, p. 647-650, 2010.

KRISAN, A.D.; *et al.*, – **Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fatted rodent skeletal muscle.** - J Appl Physiol, 96:1691-1700, 2004.

KWAK HB, SONG W, LAWLER JM. **Exercise training attenuates ageinduced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart.** FASEB J Apr;20(6):791-3, 2006.

LAWLER, Patrick R.; FILION, Kristian B.; EISENBERG, Mark J. **Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** American heart journal, v. 162, n. 4, p. 571-584. e2, 2011.

LEE, S; FARRAR, RP. **Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat.** Journal of Exercise physiology online, v. 6, n. 2, 2003.

LEVINGER I, *et al.*, **Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications.** Int J Cardiol. 2005;102(3):493-9. 17.

LEVY D, *et al.*, **Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure.** N Engl J Med. 347 (18): 1397-402. 2002

LIAO, Z. *et al.*, **Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodeling in rats.** Journal of cellular and molecular medicine. vol. 23,12 (2019): 8328-8342.

LIBBY P. **Inflammation in atherosclerosis.** Nature.;420:868-74. 2002
LIMA A, *et al.*, **Heart Failure-Induced Diaphragm Myopathy.** Cell Physiol Biochem. 34:333-345. 2014

LIMA, A. *et al.*, **Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure.** International Journal of Experimental Pathology, 91: 54-62. 2010

LITWIN SE - **The rat model of postinfarction heart failure.** Heart Failure; 11: 182-95. 1995

LITWIN, SE. *et al.*, **Contractility and stiffness of noninfarcted myocardium after coronary ligation in rats. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition.** Circulation, v. 83, n. 3, p. 1028-1037, 1991.

LONG L, *et al.*, **Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.

LOURENÇO, Í *et al.*, **Muscle hypertrophy and ladder-based resistance training for rodents: A systematic review and meta-analysis.** Physiological Reports, v. 8, n. 17, p. e14502, 2020.

LOWE DA, ALWAYS SE. **Animal models for inducing muscle hypertrophy: Are they relevant for clinical applications in humans?** J Orthop Sports Phys Ther, 32: 36-43, 2002.

MANDIC S, *et al.*, **Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure.** Curr Heart Fail Rep. 2012;9(1):57-64. 18.

MARTELLI, A. **Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e a atividade física regular como método não farmacológico no seu controle.** Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 2, n. 1, p. 41-52, 2014.

MARZOLINI, S *et al.*, **Aerobic and resistance training in coronary disease: single versus multiple sets.** Medicine & Science in Sports & Exercise, v. 40, n. 9, p. 1557-1564, 2008.

MATHIONI MERTINS, S *et al.*, **Prevalência de fatores de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio.** Avances en Enfermería, v. 34, n. 1, p. 30-38, 2016.

MCCARTNEY N. **Role of resistance training in heart disease.** Med Sci Sports Exerc, 30(10 Suppl):S396-402, 1998.

MCGEE D, *et al.*, **Leg and hip endurance adaptations to three weight-training programs.** J Applied Sports Sci Res.;6(2):92-5. 1992

MEDEIROS, M. S. M., *et al.*, **Treinamento de força em sujeitos portadores de acidente vascular cerebral.** Revista Digital Vida e Saúde, 1(3), 1-21. 2002

MELO SFS. **Ativação de vias de sinalização de hipertrofia cardíaca pelo receptor de angiotensina II após uma sessão de exercício de força.** orientador: Edilamar Menezes de Oliveira. Mestrado [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Escola de Educação Física e Esporte; 2009

MELO, AB. **Efeito do treinamento resistido sobre a cinética de cálciointracelular miocárdica de ratos obesos.**f.86. Orientador: André Soares Leopoldo. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo – Centro de Educação Física e Desportos Programa de pós-graduação em Educação Física (Cardiologia). Vitória. 2017

MELO, SFS *et al.*, **Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and -214 levels regulating Ca²⁺ handling after myocardial infarction.** BMC cardiovascular disorders vol. 15 166. 9 Dec. 2015

MILL, JG, *et al.*, **Alterações no desempenho do miocárdio sobrevivente após infarto do ventrículo esquerdo em ratos.** *Cardiovascular research*, 24 (9), 748-753. 1990

MIN J-Y, *et al.*, **Metoprolol attenuates postischemic depressed myocardial function in papillary muscles isolated from normal and postinfarction rat hearts.** *Eur J Pharmacol.* 2001; 422(1-3):115-25.

MIN J-Y, *et al.*, **Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats.** *J Appl Physiol.* 2002; 92(1):288-96.

MIN, J-Y.; *et al.*, **Differential Effects of Mibefradil, Verapamil, and Amlodipine on Myocardial Function and Intracellular Ca²⁺ Handling in Rats with Chronic Myocardial Infarction.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291(3): 1038–1044, 1999.

MINICUCCI, MF. *et al.*, **Comparação de diferentes métodos para medida do tamanho do infarto experimental crônico em ratos.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 89, p. 93-98, 2007.

MINOZZO, F. C., *et al.*, **Periodização do treinamento de força: uma revisão crítica.** *Rev Bras Ciên e Mov*, 16, 89-97. 2008

MOHAREM-ELGAMAL, S. **Mapeamento de T1 na Insuficiência Cardíaca: Implicações Prognósticas.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 926-927. 2021

MORAES, RS *et al.*, **Diretriz de reabilitação cardíaca.** *Arq Bras Cardiol*, v. 84, n. 5, p. 431-40, 2005

MORAES-SILVA, I. C. *et al.*, **Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats.** *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. v.37, n.3, p.114-20, 2010.

MOREIRA, FL; DA SILVA, GW. **Não tratamos a congestão pulmonar e sistêmica na insuficiência cardíaca aguda adequadamente.** *JBMEDE-Jornal Brasileiro de Medicina de Emergência*, v. 1, n. 3, p. e21020-e21020, 2021.

MUKHERJEE, R. *et al.*, **Changes in L-type calcium channel abundance and function during the transition to pacing-induced congestive heart failure.** *Cardiovascular Research*, 37: 432-444, 1998a.

MUKHERJEE, R.; SPINALE, F. G. **L-type Calcium Channel Abundance and Function with Cardiac Hypertrophy and Failure: A Review.** *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 30: 1899-1916, 1998b.

NASCIMENTO, E. B. D., LEITE, R. D., & PRESTES, J. **Câncer: benefícios do treinamento de força e aeróbio.** *Revista da Educação Física/UEM*, 22, 652-658. 2011

NASCIMENTO, V. *et al.*, **Morphoquantitative analysis revealed triceps brachialis muscle hypertrophy by specific resistance training equipment in rats.** *J. Morphol. Sci.*, 2013, vol. 30, no. 4, p. 276-280.

NEGRÃO, C. E., & RONDON, M. U. P. B.. **Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial.** *Rev Bras Hipertens*, 8(1), 89-95. 2001

NETO, WK *et al.*, **Vertical climbing for rodent resistance training: a discussion about training parameters.** *International Journal of Sports Science* 2016,

NEVES, MSC.; OLIVEIRA, MF. **Reabilitação cardíaca precoce em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio.** *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2017

O'BRYANT HS, BYRD R, STONE MH. **Cycle ergometer performance and maximum leg and hip strength adaptations to two different methods of weight-training.** *J Applied Sports Sci Res*.;2(2):27-30. 1988

OGUMA Y, *et al.*, **Physical Activity and All-Cause Mortality in Women: a Review of the Evidence.** *Br J Sports Med*, 36: 162–172, 2002.

OKUBO, R. *et al.*, **Jumping exercise preserves bone mineral density and mechanical properties in osteopenic ovariectomized rats even following established osteopenia.** *Osteoporosis International*, v. 28, n. 4, p. 1461-1471, 2017.

PAOLI, A; MORO, T; BIANCO, A. **Lift weights to fight overweight.** *Clinical physiology and functional imaging*, v. 35, n. 1, p. 1-6, 2015.

PERILHÃO, MS., *et al.*, **Linear periodization of strength training in blocks attenuates hypertension and diastolic dysfunction with normalization of myocardial collagen content in spontaneously hypertensive rats.** *Journal of hypertension*, 38(1), 73-81. 2020

PERON, APON, *et al.*, **A função mecânica do miocárdio remanescente a um infarto do miocárdio é normal durante o período de cicatrização, embora exista insuficiência cardíaca.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 86 (2006): 105-112.

PICOLLO, C T. *et al.*, **Digitoxin attenuates heart failure, reduces myocardial hypertrophy, and preserves the calcium-binding proteins in infarcted rats.** *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, v. 25, n. 3, p. 265-272, 2020.

PIESKE B, *et al.*, **Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy. Functional evidence for alterations in intracellular Ca²⁺ handling.** *J Clin Invest*. 98(3): 764–776, 1996.

POLQUIN, C. **Five steps to increasing the effectiveness of your strength training program.** *NSCA J* 10(3):34–39. 1988.

POLITO, MD., & FARINATTI, PTV. **Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra resistência: uma revisão da literatura.** *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 3(1), 79-91. 2003

POLLOCK ML, *et al.*, **Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology,** American Heart Association; Position paper

endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*, 101(7):828-33, 2000.

PONTES, MRN., LEÃES, PE. **Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento.** *Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul*, 13(3), 1-7. 2004

PORTES, LA; TUCCI, PJF. **O treinamento físico por natação atenua o remodelamento miocárdico e congestão pulmonar em ratos Wistar com insuficiência cardíaca secundária a infarto do miocárdio.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 87, p. 54-59, 2006.

POWERS SK, DEMIREL HA, VINCENT KH. **Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat.** *Am J Physiol*, 275: R1468-1477, 1998.

PRADO, WLD., *et al.*, **Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 15, 378-383. 2009

PRESTES, J.; FOSCHINI, D.; MARCHETTI, P.; CHARRO, M.; TIBANA, R. **Prescrição e Periodização do Treinamento de Força em Academias.** Barueri, SP: Editora Manole, 2016.

PU CT, *et al.*, **Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure.** *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(6):2341-50.

QI, X-L *et al.*, **Improvement of Endocardial and Vascular Endothelial Function on Myocardial Performance by Captopril Treatment in Postinfarct Rat Hearts.** *Circulation*, 100: 1338-1345, 1999.

RAVENS, U *et al.*, **Post-rest potentiation and its decay after inotropic interventions in isolated rat heart muscle.** *Pharmacol. Toxicol.*, 76: 9-16, 1995.

RAVENS, U. NOBLE, M. I. M.; SEED, W. A. **The interval-force relationship of the heart.** New York: Cambridge University Press, p. 245- 258, 1992.

REMME, WJ. **Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy.** *Cardiovascular drugs and therapy*, 17(4), 349-360. 2003

RHEA MR, ALDERMAN BL. **A meta-analysis of periodized versus non periodized strength and power training programs.** *Res Q Exerc Sport*. 75(4):413-22. 2004

RHEA MR, *et al.*, **A comparison of linear and daily undulating periodized programs with equated volume and intensity for a local muscular endurance.** *J Strength Cond Res*.17(1):82-7. 28. 2003

RICHARDSON TE, *et al.*, **Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions.** *J Appl Physiol*. 95 (3): 1055-62. 2003

RODRIGUES, E.A. **Influência do exercício físico, aeróbio ou resistido, sobre a musculatura esquelética de ratos com infarto do miocárdio.** Orientadora: Marina Politi Okoshi. f. 65. Dissertação (mestrado Fisiopatologia em clínica médica). Universidade estadual paulista "Julio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu, 2019.

ROHDE, LEP *et al.*, **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. v. 111, n. 3, pp. 436-539. 2018

ROHDE, LEP **Remodelamento ventricular pós-infarto do miocárdio: conceitos fundamentais e perspectivas emergentes.** Rev HCPA 2005;25(3):52-9

ROSSONI LV, *et al.*, **Ouabain-induced hypertension enhances left ventricular contractility in rats.** Life Sci.79(16):1537-45. 2006

SANDMANN, S *et al.*, **Effects of the calcium channel antagonist mibefradil on hemodynamic parameters and myocardial Ca²⁺-handling in infarct-induced heart failure in rats.** Cardiovascular Research, 44: 67–80, 1999.

SANTOS AA, *et al.*, **Doppler echocardiographic predictors of mortality in female rats after myocardial infarction.** J Card Fail, 15(2): 163-8, 2009.

SANTOS L. **Efeitos do implante de células mononucleares da medula óssea sobre a função cardíaca e o remodelamento do miocárdio remanescente ao infarto em ratos.** f.147. Orientador: Paulo José Ferreira Tucci. Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina Programa de pós-graduação em Medicina (Cardiologia). São Paulo. 2008

SANTOS, A Y. **Efeito do treinamento físico aeróbio no inotropismo miocárdico de ratos idosos.** f 43. Orientador Andrey Serra. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo Programa de pós-graduação em medicina (cardiologia). São Paulo. 2019.

SELIG, Steve E. *et al.*, **Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow.** Journal of cardiac failure, v. 10, n. 1, p. 21-30, 2004

SENDEN PJ, SABELLIS LW, ZONDERLAND ML. **The effects of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure.** Int J Cardiol, 100: 293-300, 2005

SERRA AJ, *et al.*, **Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than just prevents myocardial dysfunction in rats with sustained {beta}-adrenergic hyperactivity.** J Physiol, 588(13): 2431-2442, 2010.

SHIMOJO, GL. *et al.*, **Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats.** Braz J Med Biol Res 48(6) 2015.

SILVA V. N. **Análise morfométrica, estereológica e ultra estrutural do músculo tríceps braquial de ratos idosos submetidos a um programa de treinamento de força muscular** f. 81. Orientadora: Eliane Florêncio Gama. Mestrado [dissertação].. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde Programa de Pós Graduação Mestrado em Educação Física Universidade São Judas Tadeu São Paulo:, 2007

SILVA, E. G. D., e DOURADO, V. Z. . **Treinamento de força para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 14, 231-238. 2008

SILVA, M. A. D.; SOUSA, A. G. M. R.; SCHARGODSKY, H **Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil: estudo FRICAS**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 1998, v. 71, n. 5, pp. 667-675.1998

SJAASTAD I, *et al.*, **Defective excitation-contraction coupling in hearts of rats with congestive heart failure**. *Acta Physiol Scand*. 2005; 184(1):45-58.

SJAASTAD I, *et al.*, **Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats**. *J Appl Physiol*. 2000; 89(4):1445-54.

SOFIA, RR *et al.*, **Remodelamento Cardíaco e Expressão da ILK Diferem entre os Gêneros após Infarto do Miocárdio**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 103, p. 124-130, 2014.

SONG W, *et al.*, **Mechanical and energetic properties of papillary muscle from ACTC E99K transgenic mouse models of hypertrophic cardiomyopathy**. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*;304(11):H1513-24, 2013.

SOUZA, NSC, **Dimorfismo sexual no modelo de infarto do miocárdio neuroendócrinos em ratos: e autonômicos cardiovasculares** f100. Orientadora: Emerson Lopes Olivares. Mestrado [dissertação]. Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2014

SPINALE FG. **Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function**. *Physiol. Rev*. 2007; 87(4):1285-342.

SWYNGHEDAUW B. **Molecular mechanisms of myocardial remodeling**. *Physiol. Rev*. 1999; 79(1):215-62.

TEODORO, B. G., *et al.*, **A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico**. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 16, 382-387. 2010

TIBANA, R. A., e PRESTES, J. **Treinamento de força e síndrome metabólica: uma revisão sistemática**. *Rev Bras Cardiol*, 26(1), 66-76. 2013

TORMA, R., RITZEL, C. H., e VAZ, M. A. **Efeitos de um programa de treinamento de força em adultos portadores de hérnia de disco lombar**. *Laboratório de Pesquisa do Exercício-LAPEX. UFRGS. Porto Alegre*. 2011

TUBINO, Manoel José Gomes. **Metodologia científica do treinamento desportivo**. 3ª edição. São Paulo: Ibrasa, 1984

TUCCI, P. J. F. **Características fisiopatológicas do modelo de insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio no rato**. *Arq. Bras. Cardiol*. 96, 420–424 2011.

TYNNI-LENNÉ R, DENCKER K, GORDON A. **Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure**. *Eur J Heart Fail*; 3:47-52. 2001

VEIGA, ECA *et al.*, **Repercussões cardíacas após infarto do miocárdio em ratas submetidas previamente a exercício físico**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 100, p. 37-43, 2013.,

- VIRANI, S. S. *et al.*, **Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association.** *Circulation* 143, E254–E743 2021
- WAGNER C, SIMON A, EVANS J. **Physical activity and coronary event incidence in Northern Ireland and France: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME).** *Circulation*, 105: 2247-52, 2002.
- WASSERSTROM JA, *et al.*, **Altered E-Ccoupling in rat ventricular myocytes from failing hearts 6 wk after MI.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279(2):H798-807.
- WEINECK; Jurgen. **Biologia do Esporte.** 7. ed. Barueri: Manole, 2005.
- WERBER-ZION G, GOLDHAMMER E, SHAAR A. **Left ventricular function during strength testing and resistance exercise in patients with left ventricular dysfunction.** *J Cardiopulm Rehabil*, 24: 100-9, 2004.
- WINTER, SCN *et al.*, **Impact of a high-intensity training on ventricular function in rats after acute myocardial infarction.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 110, p. 373-380, 2018.
- WISLØFF U, *et al.*, **Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility Ca^{2+} sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction.** *Cardiovasc Res*, 54: 162-174, 2002.
- WISLØFF U, *et al.*, **Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity.** *Science.* 307(5708):418-20. 2005
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Who Guidelines On Physical Activity And Sedentary Behaviour**, 2020.
- Xi, Y., Gong, DW. & Tian, Z. **FSTL1 as a Potential Mediator of Exercise-Induced Cardioprotection in Post-Myocardial Infarction Rats.** *Sci Rep* 6, 32424 (2016).
- YASPELKIS BB, *et al.*, **Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle.** *Acta Physiologica Scandinavica*, 175(4): 315-323, 2002.
- ZAZYCKI, SP, DE GODOY GOMES, CR. **Hipertrofia Cardíaca em Decorência da Obesidade e do Exercício Físico.** *Saúde e Pesquisa*, 2(1), 91-97. 2009
- ZHANG LQ, *et al.*, **Sprint training restores normal contractility in postinfarction rat myocytes.** *J Appl Physiol*, 89: 1099-1105, 2000a.
- ZHANG LQ, *et al.*, **Sprint training normalizes Ca^{2+} transients and RS function in postinfarction rat myocytes.** *J Appl Physiol*, 89: 38-46, 2000b.
- ZHANG XQ, *et al.*, **Effects of impaired Ca^{2+} homeostasis on contraction in post infarction myocytes.** *J Appl Physiol*, 86(3): 943-950, 1999.
- ZIMMERMAN SD, *et al.*, **Time course of collagen and decorin changes in rat cardiac and skeletal muscle post-MI.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281(4):H1816-22.

ZORNOFF, L. A. M., *et al.*, **Artigo de Revisão infarto do Miocárdio Experimental em Ratos : Análise do Modelo Artigo de Revisão.** *Fac. Med. Botucatu* 434–440. 2009

ANEXO



Universidade Federal
do Espírito Santo



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **REPERCUSSÕES ESTRUTURAIS, FUNCIONAIS E MOLECULARES DO TREINAMENTO DE FORÇA COM DIFERENTES DESIGNS NO MIOCÁRDIO REMANESCENTE E NA MUSCULATURA ESQUELÉTICA DE INFARTO EM RATOS**
Registrada sob o n.º 10/2021 sob a responsabilidade de **DANILO SALES BOCALINI**

que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.167 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, em reunião no dia 01 de outubro de 2021.

Vigência da autorização: outubro/2021 a setembro/2025 **Finalidade:** Pesquisa

Espécie(s): Rato (*Rattus norvegicus*)

Linhagem(ns)/raça(s): Wistar (rato heterogênico)

Peso: 200 a 250 gramas

Idade: 2 a 3 meses

Sexo: Macho



Número de animais: 90

Origem: Biotério Central, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Maruípe, Vitória-ES

Vitória-ES, 01 de outubro de 2021

Raquel Spinassé Dettogni
Coordenadora da CEUA-UFES

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA
Avenida Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória/ES – CEP 29043-910 - Telefone: (27) 3335-7026 – ceua@ufes.br – www.ceua.ufes.br