

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

**DIOGO GRATIVOL VENTURI**

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NA REMODELAÇÃO**  
**CARDÍACA DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE**  
**CIGARRO**

**VITÓRIA**  
**2013**

**DIOGO GRATIVOL VENTURI**

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NA REMODELAÇÃO  
CARDÍACA DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE  
CIGARRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física do Centro de Educação Física e Desportos, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Edson Castardeli

**VITÓRIA  
2013**

## RESUMO

A exposição à fumaça de cigarro em animais gera remodelação cardíaca. Remodelação cardíaca pode ser definida como uma série de variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração em resposta a uma determinada agressão. A exposição crônica à fumaça de cigarro promove aumento da pressão arterial, hipertrofia dos ventrículos; redução da função cardíaca e disfunção endotelial. Já o treinamento físico promove redução da pressão arterial, hipertrofia dos ventrículos, aumento e/ou melhora da função cardíaca e melhora na função endotelial. A remodelação cardíaca promovida pela exposição à fumaça de cigarro é caracterizada por hipertrofia cardíaca acompanhada de redução da função, um mecanismo apontado como responsável é à sobrecarga pressórica. Já a remodelação promovida pelo TF aeróbico é caracterizada por uma hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica acompanhada de aumento na função cardíaca e redução dos níveis pressóricos. Dessa forma elaboramos a hipótese de que a remodelação cardíaca pela exposição à fumaça de cigarro pode ser atenuada pelas adaptações cardíacas fisiológicas (remodelação fisiológica) promovidas pelo treinamento físico com natação em ratos. Objetivo desse estudo é analisar a influência das alterações pressóricas intraventricular esquerda na remodelação ventricular em ratos proveniente da exposição à fumaça de cigarro e do treinamento físico com a natação. Para tanto foram utilizados 45 ratos machos da linhagem Wistar, pesando inicialmente entre 250 a 300g, divididos em grupo controle (C, n=9), sem tratamento; grupo exposto (E, n=12), submetidos ao protocolo de exposição à fumaça de cigarro (EFC) a uma taxa de 40 cigarros/dia; grupo controle treinado (CT, n=12), submetidos ao protocolo de treinamento físico (TF) com natação por uma hora diária, cinco dias por semana; grupo treinado exposto (TE, n=12), submetidos ao protocolo de EFC e TF; durante o período de estudo 12 semanas. Os registros hemodinâmicos foram realizados através do cateterismo do ventrículo esquerdo. Os animais foram pesados semanalmente para acompanhamento da curva de crescimento. A análise morfométrica foi realizada através da pesagem direta dos ventrículos esquerdo e direito e pulmão. Como resultados, foi observado diferença no ganho de peso entre os animais dos grupos C e E nas semanas 4,5 e 10, foi observado também na semana 10 diferença de peso entre esses dois grupos. Na análise morfométrica O fator exposição aumentou significativamente os pesos de VE/PC ( $2,23 \pm 0,04$ ) e de VD+VE/PC ( $2,79 \pm 0,05$ ). O fator treinamento aumentou

significativamente o peso de VD/PC e Pulmão/PC ( $0,58 \pm 0,01$ ;  $4,96 \pm 0,012$ ) respectivamente. Para análise hemodinâmica o fator treinamento apresentou valores significativamente menores para PS Max, Pressão Desenvolvida e PAM ( $135,3 \pm 3,3$ ;  $131,1 \pm 3,3$ ;  $117,9 \pm 4,8$ ). O grupo E apresentou maiores valores de  $+dp/dt$  ( $3832,8 \pm 395,3$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $3294,8 \pm 429,2$ ;  $3098,5 \pm 484,2$ ) respectivamente; de  $-dp/dt$  ( $-3128,7 \pm 379,4$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $-2610,1 \pm 310,0$ ;  $-2477,0 \pm 538,1$ ) respectivamente. Como conclusão, os resultados demonstraram que a exposição à fumaça de cigarro promove remodelação cardíaca, com aumento dos valores morfométricos do coração. O processo de remodelação foi acompanhado de aumento da pressão intraventricular esquerda e alteração na velocidade de contração e relaxamento do VE. Já o treinamento com natação exerce proteção sobre a elevação da pressão intraventricular esquerda, velocidade de contração e relaxamento do VE. Entretanto, treinamento associado à exposição à fumaça de cigarro potencializa a hipertrofia ventricular esquerda.

Palavras-chaves: Tabagismo. Exercício físico. Ventrículo esquerdo. Remodelação cardíaca.

## ABSTRACT

Exposure to cigarette smoke in animals causes cardiac remodeling. Cardiac remodeling can be defined as a number of variations molecular, cellular, and interstitial cardiac which will manifest clinically as changes in size, mass, geometry and function of the heart in response to a given aggression. Chronic exposure to cigarette smoke causes increased blood pressure, ventricular hypertrophy, reduction of cardiac and endothelial dysfunction. Already physical training promotes lowering blood pressure, ventricular hypertrophy, increased and / or improved cardiac function and improves endothelial function. Cardiac remodeling promoted by exposure to cigarette smoke is characterized by cardiac hypertrophy accompanied by reduced function, a mechanism named as responsible is to pressure overload. Already remodeling promoted by aerobic PF is characterized by a kind of eccentric cardiac hypertrophy accompanied by an increase in cardiac function and reduce blood pressure. Thus we hypothesized that cardiac remodeling by exposure to cigarette smoke can be attenuated by physiological cardiac adaptations (physiological remodeling) promoted by physical training in swimming rats. Objective of this study is to analyze the influence of left intraventricular pressure changes in ventricular remodeling in rats from exposure to cigarette smoke and physical training with swimming. Therefore, we used 45 male Wistar rats, initially weighing 250 to 300 g were divided into control group (C, n=9), untreated; exposed group (E, n=12) were subjected to the protocol of smoke exposure cigarette (SEC) at a rate of 40 cigarettes/day; trained control group (CT, n=12), submitted to the protocol of physical training (PT ) with swimming for an hour each day, five days a week ; trained group exposed (TE, n=12) underwent protocol SEC and PT; during the study period 12 weeks. The hemodynamic records were performed by catheterization of the left ventricle. The animals were weighed weekly to monitor the growth curve. The morphometric analysis was performed by direct weighing of the left and right ventricles and lung. As a result, we observed differences in weight gain between the animals in groups C and E in weeks 4,5 and 10, was also observed at week 10 weight difference between these two groups . The morphometry factor exposure significantly increased the weights of LV/BW ( $2.23 \pm 0.04$ ) and RV+LV/BW ( $2.79 \pm 0.05$ ). The factor weight training significantly increased the RV/BW and lung/BW ( $0.58 \pm 0.01$ ,  $4.96 \pm 0,0,12$ ) respectively. To analyze the hemodynamic factor training had significantly lower for PS Max, Pressure Developed and MAP ( $135.3 \pm 3.3$ ,  $131.1 \pm 3.3$ ,  $117.9 \pm 4.8$ ). The E group

had higher + dp/dt ( $3832.8 \pm 395.3$ ), being different from groups C and TE ( $3294.8 \pm 429.2$ ,  $3098.5 \pm 484.2$ ), respectively, of -dp/dt ( $-3128.7 \pm 379.4$ ), being different from groups C and TE ( $-2610.1 \pm 310.0$ ,  $-2477.0 \pm 538.1$ ), respectively. In conclusion, the results demonstrated that exposure to cigarette smoke promotes cardiac remodeling with increased values morphometric heart. The remodeling process was accompanied by increased left intraventricular pressure and change in velocity of contraction and relaxation of the LV. Already training with swimming exercises protection over the elevation of left intraventricular pressure, speed of contraction and relaxation of the LV. However, training associated with exposure to cigarette smoke potentiates left ventricular hypertrophy.

Keywords: Smoking. Exercise. Left ventricle. Cardiac remodeling.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS ANIMAIS .....	18
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS MORFOMÉTRICAS DOS ANIMAIS.....	20
TABELA 3 - HEMODINÂMICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	24

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CURVA DE PESO CORPORAL.....	18
FIGURA 2 - PESO DO VENTRÍCULO ESQUERDO CORRIGIDO PELO CORPORAL PARA FATOR EXPOSIÇÃO.....	20
FIGURA 3 - PESO DOS VENTRÍCULOS DIREITO E ESQUERDO CORRIGIDO PELO CORPORAL PARA FATOR EXPOSIÇÃO.....	21
FIGURA 4 - PESO DO VENTRÍCULO DIREITO CORRIGIDO PELO CORPORAL PARA FATOR TREINAMENTO.....	21
FIGURA 5 - PESO DO PULMÃO CORRIGIDO PELO CORPORAL PARA FATOR TREINAMENTO.....	22
FIGURA 6 - PRESSÃO SISTÓLICA MÁXIMA PARA FATOR TREINAMENTO.....	24
FIGURA 7 - PRESSÃO DESENVOLVIDA FATOR EXPOSIÇÃO E TREINAMENTO.....	25
FIGURA 8 - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA PARA FATOR TREINAMENTO.....	26
FIGURA 9 - DURAÇÃO DIASTÓLICA PARA FATOR TREINAMENTO.....	26

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia do Fumo

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta que o vício de fumar, “tabagismo”, é uma epidemia global, acometendo cerca de 1,2 bilhões de pessoas no mundo<sup>1</sup>. No Brasil estima-se que 21,6% dos homens e 13,1% das mulheres são fumantes<sup>2</sup>.

Segundo a OMS, 6 milhões de pessoas tem morte relacionada ao cigarro por ano<sup>1</sup>. O tabagismo é apontado como principal fator de risco evitável para morbidade e mortalidade cardiovascular e para mortalidade por outras causas médicas<sup>3</sup>.

Ezzati e Lopez<sup>4</sup> realizaram uma estimativa global de mortes causadas pelo tabagismo no ano 2000, apontaram como as principais causas de mortes relacionadas ao tabagismo: as doenças cardiovasculares (1,69 milhões de mortes), a doença pulmonar obstrutiva crônica (970 mil mortes) e o câncer de pulmão (850 mil mortes).

Entre os estudos que investigaram a relação entre o tabagismo e as doenças cardiovasculares podemos citar Doll e cols.<sup>5</sup> que realizaram um estudo prospectivo com duração de 40 anos envolvendo 34.449 médicos ingleses. Verificaram, durante esse período, que a mortalidade por infarto agudo do miocárdio, aneurisma da aorta e vasculopatias em geral foi maior nos fumantes (10,8; 7,0; 15,8 vezes respectivamente) comparado aos não fumantes.

Em outro estudo, realizado por Price e cols.<sup>6</sup> teve como objetivo identificar o efeito do tabagismo no desenvolvimento da doença arterial periférica e coronariana, mediado por outros fatores de risco. Em uma amostra de 1592 homens e mulheres, com idades entre 55 a 75 anos, observados por cinco anos, o grupo fumante apresentou maior incidência de doença arterial periférica e coronariana de 5,1 e 11,1% respectivamente; redução das lipoproteínas de alta densidade, redução de ingestão dietética de antioxidantes, aumento do fibrinogênio plasmático, da viscosidade sanguínea, dos triglicerídeos e de marcadores de distúrbio endotelial.

O tabagismo também é relacionado com a progressão da arterosclerose. Howard e cols.<sup>7</sup> observaram que o tabagismo estava associado a um aumento de 50% na progressão da arterosclerose, e em indivíduos expostos passivamente à fumaça de cigarro um aumento de 25%, comparados a indivíduos não fumantes. Esse estudo

analisou o aumento da espessura da íntima-média da artéria carótida, durante três anos, em uma amostra de 10.914 participantes de comunidades em risco de arteloscлерose.

## 1.2 Composição Química do Fumo

Sabemos que o fumo é composto por cerca de 6.700 substâncias, das quais 4.720 foram bem identificadas<sup>8,9</sup>. Estima-se que existam cerca de 100.000 substâncias ainda não identificadas no fumo<sup>10</sup>.

As substâncias encontradas na fumaça de cigarro podem ser provenientes do tabaco, do papel, dos aditivos químicos usados no processo de industrialização e no processo de combustão do fumo<sup>11</sup>. O fumo pode conter ainda resíduos químicos da agricultura, como: inseticidas, pesticidas e fungicidas. Entre as características do fumo e sua fumaça destacam-se: a existência de radioatividade, formação de radicais livres, alquilação e inibição enzimática<sup>12</sup>.

A fumaça de cigarro pode ser dividida em fase de vapor e fase de partículas. Podemos citar como algumas das substâncias presentes na fase de vapor: o acetaldeído, dióxido de carbono, formaldeído, monóxido de carbono, óxidos de nitrogênio, dentre outros. E algumas das substâncias da fase de partículas: o alcatrão, arsênico, cádmio, chumbo, fenol, nicotina, dentre outros<sup>10</sup>.

Dentre as substâncias contidas no cigarro, a nicotina é apontada como a principal substância responsável pelas alterações hemodinâmicas, incluindo: elevações da pressão arterial e frequência cardíaca, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e vasoconstrição<sup>13</sup>.

Grassi e cols.<sup>14</sup> observaram que a ativação simpática induzida pelo fumo (pela ação da nicotina) depende da liberação aumentada e/ou de redução da depuração de catecolaminas nas junções neuroefetoras. Entretanto, observou que a atividade central simpática estava inibida. A inibição central foi relacionada a estimulação dos barorreceptores pela resposta pressora do fumo. Por sua vez, o barorreflexo é prejudicado pelo tabagismo, gerando uma incapacidade parcial para neutralizar ativação simpática. Suspeita-se que o comprometimento do barorreflexo está associado com a estimulação da nicotina nos quimiorreceptores arteriais<sup>15</sup>.

Outra substância presente no cigarro, e envolvida com alterações cardiovasculares, é o monóxido de carbono. Esse, por sua vez, tem afinidade 250 vezes maior pela hemoglobina do que o oxigênio, formando o complexo carboxiemoglobina,

resultando em hipoxemia. Em ratos expostos á fumaça de cigarro esse efeito foi observado<sup>16</sup>.

A hipoxemia estimula os quimiorreceptores carotídeos e aórticos sensíveis a falta de oxigênio. Os sinais transmitidos dos quimiorreceptores para o centro vaso motor excitam esse centro e elevam a pressão arterial, com intuito de aumentar a oferta de oxigênio para o organismo<sup>17</sup>.

Além da hipoxemia como resposta aguda, estudos em modelo animal, envolvendo exposição crônica ao monóxido de carbono, em quantidades similares ao da fumaça de cigarro, apresentaram hipertrofia do ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE), aumento do volume sanguíneo, dos eritrócitos, da atividade do peptídeo atrial natriurético e da expressão de endotelina-1 no miocárdio<sup>18-22</sup>.

O fumo é uma importante fonte de exposição ao cádmio, que presente na fumaça de cigarro tem sido proposto como agente causador de doenças cardiovasculares<sup>23,24</sup>. Em pesquisa envolvendo 2125 indivíduos, com idade  $\leq$  40 anos, com o objetivo de avaliar a associação dos níveis sanguíneos de cádmio, chumbo e doença arterial periférica, foi observado maior concentração de cádmio no grupo fumante, e que esse estava associado à maior incidência de doença arterial periférica<sup>25</sup>.

### **1.3 Exposição à Fumaça de Cigarro e Remodelação Cardíaca**

Existe, na literatura, o conceito de que a exposição à fumaça de cigarro promove remodelação cardíaca<sup>16,26-29</sup>. Remodelação cardíaca pode ser definida como uma série de variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, em resposta a uma determinada agressão<sup>30-32</sup>.

A remodelação ocorre em situações fisiológicas como, por exemplo, as adaptações cardíacas frente o crescimento e/ou treinamento físico<sup>33-35</sup>. Entretanto, usualmente, o termo remodelação descreve alterações cardíacas patológicas que ocorrem como consequência de diversos estímulos, como fatores mecânicos (sobrecarga hemodinâmica pressórica ou volumétrica), bioquímicos (angiotensina II, endotelina-1, catecolaminas, fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, fator de crescimento transformador  $\beta$ 1, fator de crescimento semelhante à insulina 1, óxido nítrico, cálcio, estresse oxidativo) e genéticos (cardiomiopatia hipertrófica e dilatada)<sup>36</sup>.

Inicialmente, a remodelação pode manter ou restaurar a função cardíaca na presença de determinada agressão. Entretanto, com a continuidade e/ou com a progressão da remodelação, ocorrem diversas alterações de expressão gênica, bioquímicas e estruturais que resultam em disfunção ventricular progressiva, conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte<sup>37-39</sup>.

Em pesquisa com o objetivo de identificar o padrão de remodelamento cardíaco em ratos expostos à fumaça de cigarro, observou-se que à exposição à fumaça de cigarro gera padrão de remodelação variada e perda de função cardíaca. Foi observado um dos quatro padrões de geometria cardíaca: padrão normal (índice de massa normal e espessura relativa normal), 51%; hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal), 32%; hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada), 13%; remodelação concêntrica (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), 4%<sup>40</sup>.

#### **1.4 Efeitos Cardiovasculares da Exposição à Fumaça de Cigarro**

Os efeitos cardíacos agudos da exposição à fumaça de cigarro estão relacionados ao aumento da atividade simpática. Como resultado, é observado aumento da pressão arterial (PA), aumento da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular periférica<sup>14</sup>. Também foi observado aumento na expressão de endotelina-1 no tecido cardíaco, após uma única exposição à fumaça de cigarro<sup>28</sup>.

Pesquisas anteriores demonstraram o efeito da exposição crônica à fumaça de cigarro em ratos. Estes apresentaram aumento da pressão arterial<sup>16,41</sup>, hipertrofia do VE e VD<sup>40-43</sup>, menor relação entre peso úmido e peso seco dos ventrículos<sup>16,42</sup>, aumento nos diâmetros sistólicos e diastólicos, diminuição na percentagem de encurtamento sistólico, diminuição na fração de ejeção<sup>20,21,29,59,85</sup>, aumento na expressão de endotelina-1 no miocárdio<sup>18,19,28</sup>, disfunção endotelial e diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico<sup>41</sup>, ativação da *mitogen-activated protein kinases* (MAPK)<sup>43</sup>.

Com objetivo de avaliar o comportamento das variáveis cardíacas em animais expostos à fumaça de cigarro, Paiva e cols.<sup>29</sup> por meio de variáveis ecocardiográficas, observaram redução da função sistólica, com diminuição da fração de ejeção e da fração de encurtamento sistólico. Nesse estudo, os animais foram expostos durante 30 dias a uma taxa de 40 cigarros dia.

Castardeli e cols.<sup>16</sup> em modelo semelhante, porém com duração de quatro meses, também observaram redução da função cardíaca demonstrado pela menor fração de ejeção e encurtamento sistólico, aumento nos diâmetros ventriculares sistólicos e diastólicos. Também observaram aumento da PA, hipoxemia, aumento do átrio esquerdo e menor relação entre o peso úmido e peso seco do ventrículo esquerdo.

Outro estudo de destaque foi realizado por Talukder e cols.<sup>41</sup> no qual expuseram camundongos à fumaça de cigarro por 32 semanas, observando nos animais expostos menor ganho de peso corporal; hipertrofia cardíaca com aumento de massa do ventrículo esquerdo e aumento do peso do coração corrigido pelo peso corporal; hipertensão com aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD); menor volume diastólico e sistólico final, menor débito cardíaco e maior diâmetro diastólico; disfunção endotelial e diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO).

São consistentes as informações na literatura sobre os efeitos deletérios da exposição à fumaça de cigarro. Apesar dos mecanismos responsáveis não serem totalmente conhecidos, pesquisas têm identificado alguns fatores envolvidos no processo de hipertrofia cardíaca, como a sobrecarga pressórica e volumétrica<sup>16,20-22,41,44</sup>, o aumento da expressão de endotelina-1<sup>18,19,28</sup>, e activation of mitogen-activated protein kinases (MAPK)<sup>43</sup>.

## **1.5 Efeitos Cardiovasculares do Treinamento Físico**

O treinamento físico (TF) provoca modificações funcionais no sistema cardiovascular durante o exercício e repouso, como redução da frequência cardíaca e PA em repouso<sup>45-47</sup>, redução da resistência vascular periférica em repouso e exercício<sup>48,49</sup>, aumento na capacidade de trabalho<sup>50-54</sup>, aumento do débito cardíaco e da fração de ejeção<sup>54-58</sup>, melhora no metabolismo do miocárdio<sup>59-63</sup>, aumento da extração de oxigênio na periferia<sup>64,65</sup> e melhora na função endotelial<sup>66,67</sup>.

Além das modificações funcionais o TF promove modificações na estrutura cardíaca, sendo observado com o TF aeróbico hipertrofia cardíaca excêntrica acompanhada de aumento na função cardíaca<sup>54,55,64,68,58</sup>.

Estudo realizado por Medeiros e cols.<sup>64</sup> analisou o efeito do treinamento aeróbico com natação, durante oito semanas, sobre o sistema cardiovascular em ratos

normotensos, sendo observado adaptações centrais (cardiovasculares) bradicardia de repouso, hipertrofia ventricular (aumento de peso do VE e do coração corrigidos pela massa corporal), e periféricas (músculo-esqueléticas) e melhora no metabolismo oxidativo muscular com aumento de 52% da enzima citrato sintase.

Anversa e cols<sup>68</sup>. observaram hipertrofia cardíaca excêntrica em ratos treinados por sete semanas com corrida em esteira. Nesse estudo a hipertrofia foi acompanhada de aumento no número e na densidade de capilares no miocárdio, aumento da atividade mitocondrial, como consequência desses fatores melhora no transporte e difusão do oxigênio no miocárdio.

Usando a técnica de coração isolado Bersohn M, Scheuer J<sup>58</sup>. observaram em ratos treinados com natação, durante oito semanas, a uma frequência de cinco sessões semanais com duração de 70 minutos, aumento na fração de ejeção, aumento no débito cardíaco, aumento da contratilidade cardíaca e da velocidade de relaxamento do miocárdio.

## **1.6 Efeito da Interação Exposição à Fumaça de Cigarro e Treinamento Físico sobre o Coração**

A remodelação cardíaca, promovida pela exposição à fumaça de cigarro, é caracterizada por hipertrofia cardíaca acompanhada de redução da função<sup>16,29,40,41</sup>. Um mecanismo apontado como responsável é à sobrecarga pressórica<sup>16,41</sup>.

A sobrecarga pressórica sobre o coração gera estímulo para síntese de sarcômeros em paralelo com aumento da espessura da parede ventricular e redução dos espaços cavitários. Esse processo é denominado hipertrofia concêntrica. Azevedo e cols.<sup>40</sup> observaram em uma amostra de 47 ratos expostos à fumaça de cigarro, padrão de remodelação variada e que 13% desses animais apresentavam hipertrofia concêntrica ventricular.

Já a remodelação fisiológica, promovida pelo TF aeróbio, é caracterizada por uma hipertrofia do tipo excêntrica acompanhada do aumento da função cardíaca<sup>54-58,64,68,69</sup>, esse processo ocorre em resposta adaptativa ao maior trabalho cardíaco durante o exercício físico<sup>54</sup>.

A atividade nervosa simpática norteia as respostas taquicárdicas (aumento no débito cardíaco) e vasoconstritoras (aumento na resistência vascular periférica).

Em coelhos com insuficiência cardíaca crônica o TF reduziu a atividade simpática, com melhora na sensibilidade barorreflexa arterial, e estava associado a menores níveis plasmáticos de angiotensina II<sup>46</sup>.

De forma aguda e crônica a exposição à fumaça de cigarro promove aumento da atividade simpática, com aumento da PA, aumento da frequência cardíaca e resposta barorreflexa prejudicada<sup>14,15</sup>.

Duarte e cols.<sup>70</sup> investigaram o efeito da inibição do sistema adrenérgico com a utilização do propranolol em ratos expostos a fumaça de cigarro e observaram atenuação da remodelação cardíaca.

Dessa forma, o treinamento físico pode atenuar a sobrecarga pressórica em ratos expostos a fumaça de cigarro, devido à menor ativação simpática e melhora na sensibilidade barorreflexa desse grupo.

Em estudos utilizando infarto do miocárdio como agente de remodelação cardíaca em ratos, o TF melhorou a capacidade aeróbica, atenuou a dilatação do VE, regrediu a hipertrofia celular e melhorou a contratilidade e função cardíaca<sup>60-62</sup>.

Entretanto, seu efeito sobre a remodelação cardíaca por exposição à fumaça de cigarro não está muito clara.

Nesse sentido, estudo realizado por Santana.<sup>42</sup> com objetivo de identificar a influência do TF na remodelação ventricular direita em animais expostos à fumaça de cigarro, concluiu que o treinamento físico não atenuou os efeitos deletérios da exposição ao fumo sobre a função cardíaca. Porém, influenciou positivamente os valores morfométricos do coração e pulmão, que apresentaram menor retenção hídrica. Também observou redução da frequência cardíaca de repouso.

Payne e cols.<sup>71</sup> conduziram um estudo com objetivo de avaliar o efeito da interação fumo e TF sobre o coração. Foi avaliado por ressonância magnética o coração de 309 soldados, dos quais 99 eram fumantes, com dados demográficos, antropométricos e estilo de vida semelhantes. Antes do período de treinamento, uma análise univariada mostrou que a massa ventricular esquerda era positivamente associada com a idade, altura, peso, consumo de álcool, PA e índices de atividade física, e foi negativamente associada ao tabagismo. Após 12 semanas de TF intenso, o grupo fumante teve maior aumento de massa do ventrículo esquerdo comparado a não fumantes, e que o fumo e a PA eram positivamente relacionados à modificação da massa do VE.

Já Silva e cols.<sup>72</sup> ao investigar a interação fumo e exercício sobre a sensibilidade a insulina no tecido cardíaco de ratos, observaram que o exercício manteve a sensibilidade à insulina no tecido cardíaco nos animais expostos. Nesse estudo não foi observado aumento de massa cardíaca.

A partir das informações disponíveis em literatura, podemos afirmar que a exposição à fumaça de cigarro resulta em alterações cardíacas morfológicas e funcionais (remodelação). E que um dos possíveis agentes responsáveis pela remodelação cardíaca é a sobrecarga hemodinâmica (pressórica e volumétrica). O exercício físico por sua vez promove redução da atividade simpática, dos níveis pressóricos e aprimora e/ou preserva a função cardíaca.

Dessa forma, elaboramos a hipótese de que a remodelação cardíaca pela exposição à fumaça de cigarro pode ser atenuada pelas adaptações cardíacas fisiológicas (remodelação fisiológica) promovidas pelo treinamento físico com natação em ratos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a influência do treinamento físico na remodelação cardíaca em ratos expostos à fumaça de cigarro.

#### **2.1.1 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Determinar as alterações pressóricas intraventricular esquerda causadas por diferentes tipos de estímulos: exposição à fumaça de cigarro e pelo treinamento físico.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES (Protocolo N°032/2010).

Foram utilizados 45 ratos machos da linhagem Wistar, pesando inicialmente entre 250 a 300g, fornecidos pelo Biotério do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Para determinação e distribuição dos grupos, os animais foram estratificados em quatro grupos por ordem de peso, foram então sorteados e distribuídos para cada grupo.

Foram constituídos os seguintes grupos experimentais:

1) **grupo controle (C)** composto por nove animais, sem tratamento, por todo o período experimental (12 semanas).

2) **grupo exposto (E)** composto por 12 animais, submetidos ao protocolo de exposição à fumaça de cigarro (EFC), à uma taxa de 40 cigarros/dia, por 12 semanas.

3) **grupo controle treinado (CT)** composto por 12 animais, submetidos ao protocolo de treinamento físico com natação, por uma hora diária, cinco dias por semana, por 12 semanas.

4) **grupo treinado exposto(TE)** composto por 12 animais, submetidos ao protocolo de EFC, à uma taxa de 40 cigarros/dia e ao protocolo de treinamento físico com natação, por uma hora diária, cinco dias por semana, por 12 semanas.

A oferta de água foi *ad libitum* e foi utilizada ração da marca Purina®. Foi ofertado 500 gr de ração diariamente para o grupo TE. A quantidade de ração consumida por esse grupo foi ofertado para o restante dos grupos. Nossa intenção com isso foi que todos os grupos se alimentassem de forma equivalente.

Durante o período experimental, os ratos foram mantidos em grupos de até seis animais, por gaiola. A temperatura ambiente foi controlada em torno de  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  e ciclos de luminosidade de 12 horas claro/escuro, no período de 12 semanas.

### **3.1 PROTOCOLO DE EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO**

Foi utilizado o método descrito por Simani e cols.<sup>73</sup> e adaptado por Wang e cols.<sup>74</sup> e padronizado por Paiva e cols.<sup>29</sup> que utiliza um aparato especialmente desenhado para a exposição à fumaça de cigarro. Os ratos foram colocados em câmara transparente conectada ao aparato de fumar com medidas de aproximadamente 89x86x55 cm. Por vácuo, a fumaça foi tirada dos cigarros e jogada na câmara onde estavam as caixas dos animais.

O modelo de exposição à fumaça de cigarro iniciou-se em um período de adaptação que consistia em uma semana: duas sessões no período da tarde, à uma taxa de cinco cigarros/30 min, com intervalos de descanso de 10 minutos entre as sessões.

Ao final dessa semana, foi iniciado o período de experimento (12 semanas) que consistia em duas sessões nos períodos da manhã e tarde, à uma taxa de 10 cigarros/30 min, com intervalos de descanso de 10 minutos entre as sessões, totalizando 40 cigarros ao dia. Foi utilizado cigarro comercial. Segundo o fabricante os componentes básicos por cigarro são: mistura de fumos, açúcares, papel de cigarros, extratos vegetais, agentes de sabor, alcatrão - 10mg, nicotina - 0,8mg, monóxido de carbono -10 mg.

### **3.2 TREINAMENTO FÍSICO COM NATAÇÃO**

O modelo de treinamento físico com a natação, por nós utilizado, é semelhante ao de Porte e Tucci.<sup>75</sup> e incluiu duas fases: adaptação e treinamento.

A fase de adaptação ocorreu durante seis dias. No primeiro dia os animais exercitaram-se na piscina durante dez minutos. A cada dia o período de exercício foi prolongado em dez minutos, até que os ratos nadassem no sexto dia por sessenta minutos.

Com o fim do período de adaptação iniciou-se a fase de treinamento, durante o período de 12 semanas, em uma frequência de cinco vezes por semana e duração de sessenta minutos ao dia.

A piscina de treinamento utilizada era constituída de fibra de vidro com as dimensões de 180 cm x 70 cm x 60 cm, água aquecida entre 32 e 35°C, mantidos no nível de 60 cm. Foram mantidos no máximo 12 animais por sessão de treinamento, não foram incluídos na mesma sessão de treinamento animais de grupos diferentes (CT e TE).

### **3.3 REGISTROS HEMODINÂMICOS**

Para realizarmos os registros hemodinâmicos os animais foram submetidos à anestesia com mistura de ketamina a 80% e xilasina a 20% administrado via intraperitoneal, na proporção de 0,23 ml para cada 100gr de peso corporal, e ao cateterismo da artéria carótida para permitir a medida direta da pressão da câmara cardíaca esquerda.

Para a medida da pressão ventricular esquerda (VE), um cateter (PE-50) foi introduzido na artéria carótida direita através de um pequeno orifício e conduzido manualmente até o VE.

Uma vez no ventrículo, o cateter foi conectado a um transdutor de pressão, posicionado na altura do tórax do animal e conectado a um Sistema de Aquisição de Dados computadorizado BIOPAC (BIOPAC SYSTEM, INC MODEL MP 100). A posição do cateter foi confirmada pela morfologia das ondas observadas na tela do monitor (*on line*) utilizando o software Chart v. 7.0 (ADINSTRUMENTS INC, AUSTRÁLIA).

Os parâmetros avaliados pelo cateterismo foram: pressão ventricular sistólica máxima (PSmax), pressão ventricular diastólica inicial (PDI), pressão ventricular diastólica final (PDF), pressão arterial média (PAM), pressão máxima e mínima (Pressão Max-Min), duração do ciclo cardíaco (DC), duração sistólica (DS), duração diastólica (DD) e frequência cardíaca (FC), derivada positiva de pressão (+dP/dt); derivada negativa de pressão (-dP/dt). Foi utilizada a média aritmética de 10 traçados de onda, cujos valores foram obtidos através do software Chart v. 7.0 acima citado. A avaliação das pressões ventriculares foi realizada nos seguintes grupos: C (N=7); E (N=12); CT (N=8); TE (N=8).

### **3.4 PESO CORPORAL DOS ANIMAIS**

Os animais foram pesados, semanalmente, no mesmo horário com balança (TOLEDO), para acompanhamento da curva de crescimento.

### **3.5 COMPRIMENTO DA TÍBIA**

Após a retirada do coração e pulmão dos animais, a tíbia direita foi retirada e medida com paquímetro (MITUTOYO) em milímetros (mm).

### **3.6 ESTUDO MORFOMÉTRICO DO CORAÇÃO E PULMÃO**

Após o estudo hemodinâmico, o coração e pulmões foram retirados e secos com papel filtro. O ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE) (incluindo o septo ventricular) foram separados e pesados em balança analítica de precisão (ELETRONIC BALANCE - FA 2140 N – BIOPRECISA). Os átrios foram excluídos da análise. O mesmo procedimento de pesagem foi realizado nos pulmões.

### **3.7 PERCENTUAL DE ÁGUA**

Fragmentos do VE e VD foram pesados em balança analítica de precisão (ELETRONIC BALANCE - FA 2140 N – BIOPRECISA), correspondendo ao peso úmido. Em seguida, os fragmentos foram colocados em estufa por 48 horas, previamente regulada em 80°C. Depois deste período de permanência na estufa, os fragmentos já desidratados foram novamente pesados, obtendo-se assim o peso seco de cada fragmento de VE e VD. Desse modo, determinamos o percentual de água. Procedimento semelhante foi utilizado para o pulmão.

Para todos os tecidos, o teor de água foi calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{Percentual de Água} = \frac{\text{Peso Úmido} - \text{Peso Seco}}{\text{Peso Úmido}} \times 100$$

### **3.8 VARIÁVEIS ESTRUTURAIS ESTUDADAS**

Pulmão e Coração

VE: massa do VE;

VE/PC: normalização com o peso corporal

VD: massa do VD

VD/PC: normalização com o peso corporal

VD+VE: massa do VD somado a massa do VE

VD+VE/PC: normalização com o peso corporal

Pulmão: massa do pulmão

Pulmão/PC: normalização com o peso corporal

### **3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados estão apresentados como médias e desvio padrão e as comparações entre os grupos foram efetuadas pela análise de variância (ANOVA - Duas Vias), seguidas de testes de comparações múltiplas de *Tukey*. As análises foram efetuadas por meio de pacote estatístico *SigmaStat for Windows*, versão 3.5 (SPSS, San Raphael, CA, USA), admitindo-se nível de significância de 5%.

## **4. RESULTADOS**

Ao final do experimento, dos nove ratos do grupo C: dois morreram durante o cateterismo e foram excluídos da análise hemodinâmica. Dos 12 ratos do grupo TE: um morreu durante o protocolo de treinamento e foi excluído do experimento; três morreram durante o cateterismo e foram excluídos da análise hemodinâmica. Dos 12 ratos do grupo CT: dois morreram durante o protocolo de treinamento e foram excluídos do experimento; dois morreram durante o cateterismo foram excluídos da análise hemodinâmica.

### **4.1 PESO CORPORAL E TAMANHO DA TÍBIA**

O PC foi avaliado, semanalmente, desde a primeira semana do experimento até a 12<sup>o</sup> semana. O grupo C apresentou os maiores valores de PC no início do experimento ( $287,1 \pm 8,3$ ) e final ( $375,6 \pm 13,5$ ), foi estatisticamente diferente do grupo CT início ( $255,9 \pm 7,5$ ) e final ( $316,6 \pm 12,9$ ). Foi avaliado o ganho de peso de cada grupo ao final do experimento, não observamos diferença estatística.

O tamanho da tíbia foi diferente entre os grupos C e CT ( $40,5 \pm 0,3$ ;  $39,4 \pm 0,3$ ), respectivamente, e entre E e TE ( $40,8 \pm 0,3$ ;  $39,7 \pm 0,3$ ) respectivamente, sendo menor nos grupos CT e TE. A análise Anova 2 vias apresentou  $p= 0,002$  para o fator treinamento no tamanho da tíbia. As características físicas dos grupos estudados estão apresentadas na Tabela 1.

Comparamos a evolução de PC semanal entre os grupos C e E. Observamos diferença significativa no ganho de PC na 4<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> semana. Foi observada também na 10<sup>o</sup> semana diferença estatística para PC. A evolução de PC semanal está representada na Figura 1.

Tabela 1. Características físicas dos animais

	GRUPOS			
	C	E	TE	CT
PI (g)	287,1 ± 8,3 #	281,2 ± 7,2	265,8 ± 7,2	255,9 ± 7,5 #
PF (g)	375,6 ± 13,5 #	356,0 ± 11,7	340,0 ± 12,3	316,6 ± 12,9#
GANHO DE PESO (g)	88,5 ± 8,8	74,8 ± 7,6	72,7 ± 8,0	64,6 ± 8,4
TÍBIA (cm)	40,5 ± 0,3#	40,8 ± 0,3‡	39,7 ± 0,3 <sup>†b</sup>	39,4 ± 0,3# <sup>b</sup>

Valores em média ± desvio padrão. PI – Peso inicial; PF - Peso final; C - grupos controle; E – exposto; TE – treinado exposto; CT - controle treinado.

# - p<0,05 indica diferença estatística do grupo CT em relação ao grupo C

‡ - p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo E em relação ao grupo TE

b - p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento

Curva de Peso Corporal

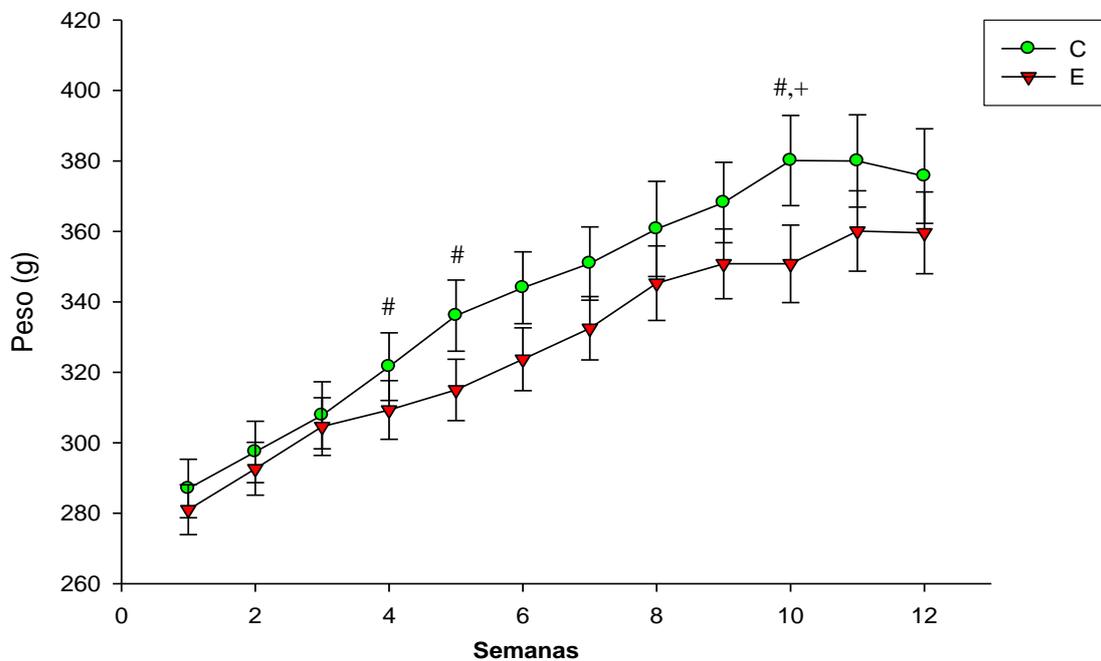


Figura 1- Peso corporal semanal dos ratos dos grupos C – controle e E – exposto.

# - p<0,05 indica diferença estatística em ganho de peso semanal do grupo C em relação ao grupo E

+ - p<0,05 indica diferença estatística para peso corporal do grupo C em relação ao grupo E

## 4.2 ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CORAÇÃO E PULMÃO

As características morfológicas dos animais estão representadas na Tabela 2. Na análise morfológica o grupo TE apresentou os maiores valores de peso de VE, VD e VD+VE ( $0,788 \pm 0,023$ ;  $0,195 \pm 0,009$ ;  $0,987 \pm 0,030$ ), respectivamente. O peso de VE e VD+VE do grupo TE foi estatisticamente diferente do grupo CT ( $0,639 \pm 0,026$ ;  $0,820 \pm 0,034$ ), respectivamente. O valor de peso do VE do grupo CT foi menor estatisticamente do grupo C ( $0,639 \pm 0,026$ ;  $0,729 \pm 0,026$ ), respectivamente.

Após corrigir os valores morfológicos pelo PC, o grupo TE apresentou maior valor de VE/PC ( $2,34 \pm 0,07$ ), e foi estatisticamente diferente dos grupos T e E ( $2,01 \pm 0,07$ ;  $2,12 \pm 0,06$ ), respectivamente. O grupo TE apresentou maior valor de VD+VE/PC ( $2,93 \pm 0,08$ ), e foi estatisticamente diferente dos grupos T e E ( $2,61 \pm 0,089$ ;  $2,66 \pm 0,08$ ), respectivamente.

O fator exposição aumentou significativamente os pesos de VE/PC ( $2,23 \pm 0,04$ ) e de VD+VE/PC ( $2,79 \pm 0,05$ ), os quais estão representados na Figura 2 e Figura 3, respectivamente. A análise Anova 2 vias apresentou  $p < 0,001$  para o fator exposição no peso de VE/PC e  $p < 0,004$  no peso de VD+VE/PC.

O grupo CT apresentou maior peso de VD/PC ( $0,59 \pm 0,03$ ), sendo estatisticamente diferente do grupo C ( $0,50 \pm 0,03$ ). O grupo CT apresentou também maior peso de Pulmão/PC ( $5,2 \pm 0,2$ ), sendo diferente estatisticamente dos grupos TE e C ( $4,7 \pm 0,1$ ;  $4,3 \pm 0,2$ ), respectivamente.

O fator treinamento aumentou significativamente o peso de VD/PC e Pulmão/PC ( $0,58 \pm 0,01$ ;  $4,96 \pm 0,012$ ), respectivamente, e estão representados na Figura 4 e na Figura 5. A análise Anova 2 vias apresentou  $p < 0,018$  e  $p < 0,001$  para o fator treinamento no peso de VD/PC e Pulmão/PC, respectivamente.

Tabela 2. Características morfométricas dos animais.

	GRUPOS			
	C	E	TE	CT
VE (g)	0,729 ± 0,026 #	0,753 ± 0,022 <sup>a</sup>	0,788 ± 0,023 <sup>*,a,c</sup>	0,639 ± 0,026 # <sup>*,c</sup>
VD (g)	0,186 ± 0,011	0,189 ± 0,009	0,195 ± 0,009	0,180 ± 0,010
VD+VE (g)	0,900 ± 0,036	0,944 ± 0,029 <sup>a</sup>	0,987 ± 0,030 <sup>a</sup>	0,820 ± 0,034 <sup>*</sup>
PULMÃO (g)	1,608 ± 0,084	1,532 ± 0,072	1,642 ± 0,076	1,716 ± 0,084
VE/PC (mg/g)	1,95 ± 0,08	2,12 ± 0,06 <sup>†a</sup>	2,34 ± 0,07 <sup>†*,a,b</sup>	2,01 ± 0,07 <sup>*,b</sup>
VD/PC (mg/g)	0,50 ± 0,03#	0,53 ± 0,03	0,58 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,59 ± 0,03# <sup>b</sup>
VD+VE/PC (mg/g)	2,44 ± 0,1	2,66 ± 0,08 <sup>†a</sup>	2,93 ± 0,08 <sup>†*,a,b</sup>	2,61 ± 0,089 <sup>*,b</sup>
PULMÃO/PC (mg/g)	4,3 ± 0,2#	4,3 ± 0,2	4,7 ± 0,1 <sup>*,b</sup>	5,2 ± 0,2# <sup>*,b</sup>

Valores em média ± desvio padrão. VE - Peso do ventrículo esquerdo; VD peso do ventrículo direito; VD+VE - peso do VE mais peso do VD; VE/PC - ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal; VD/PC - ventrículo direito corrigido pelo peso corporal; VD+VE/PC - peso do VE mais peso do VD corrigido pelo peso corporal; PULMÃO/PC - peso do pulmão corrigido pelo peso corporal; C - grupos controle; E – exposto; TE – treinado exposto; CT - controle treinado.

# - p<0,05 indica diferença estatística do grupo CT em relação ao grupo C

& - p<0,05 indica diferença estatística do grupo E em comparação com o grupo C

† - p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo E em relação ao grupo TE

\* - p<0,05 indica diferença estatística do grupo CT em relação ao grupo TE

a - p<0,05 indica diferença estatística para o fator exposição

b - p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento

c - p<0,05 indica diferença estatística para interação entre os fatores exposição e treinamento

### Análise Morfométrica do Coração

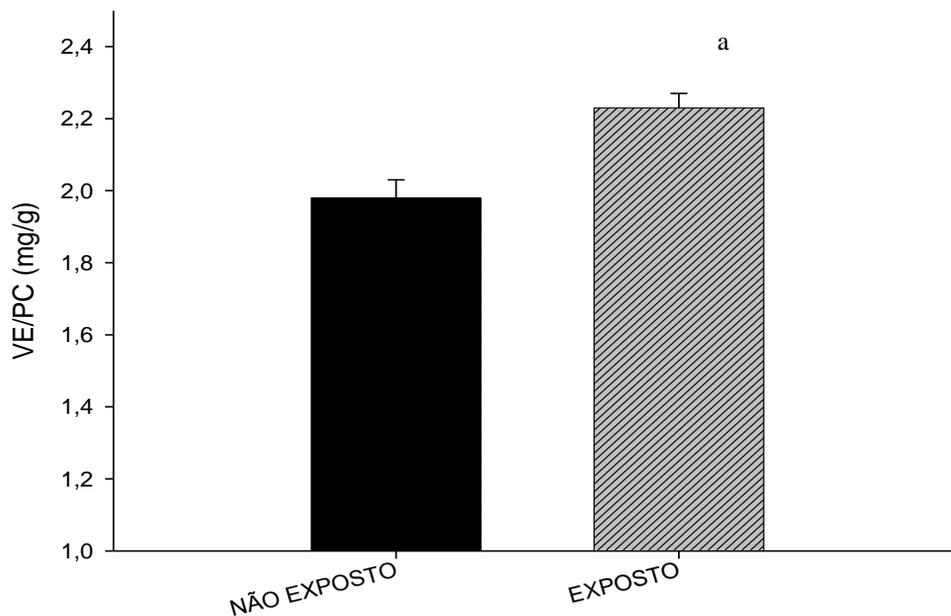


Figura 2- VE/PC - Peso do ventrículo esquerdo corrigido pelo corporal para fator exposição.

a - p<0,001 indica diferença estatística no fator exposição.

### Análise Morfométrica do Coração

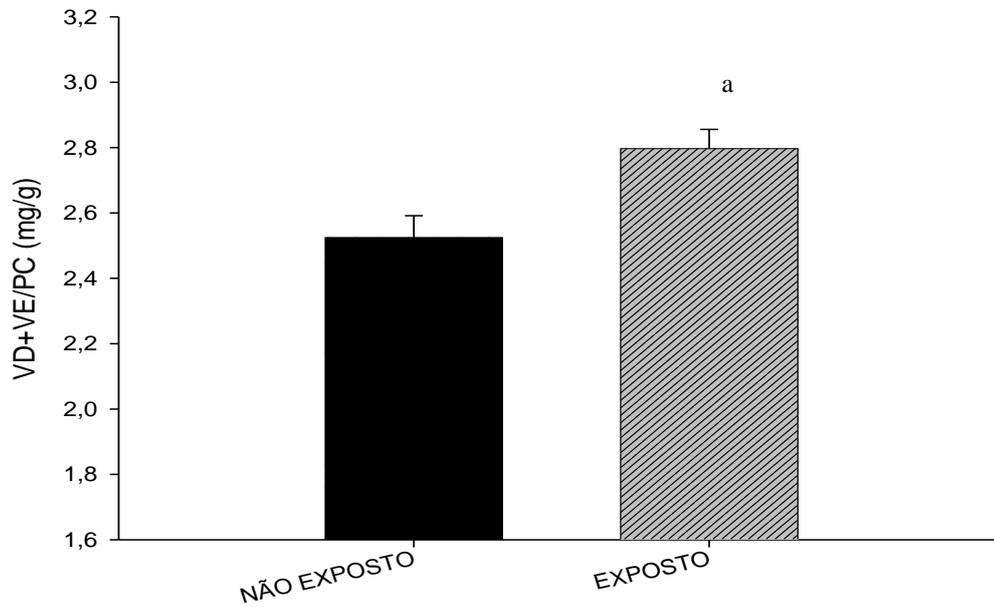


Figura 3- VD+VE/PC - Peso dos ventrículos direito e esquerdo corrigido pelo corporal para fator exposição.

a -  $p < 0,001$  indica diferença estatística no fator exposição.

### Análise Morfométrica do Coração

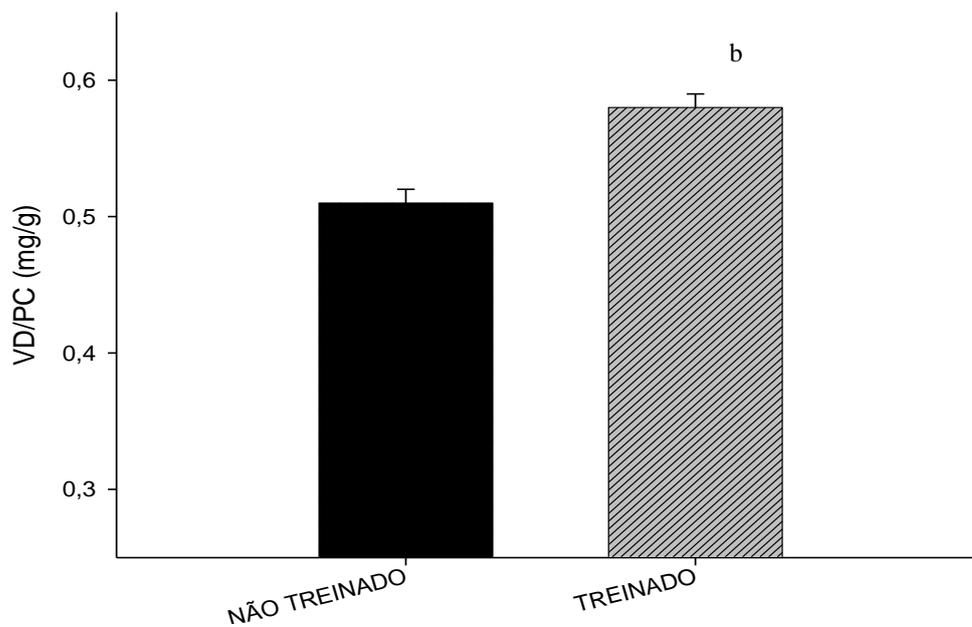


Figura 4- VD/PC - Peso do ventrículo direito corrigido pelo corporal para fator treinamento.

b -  $p < 0,05$  indica diferença estatística no fator treinamento.

### Análise Morfométrica do Pulmão

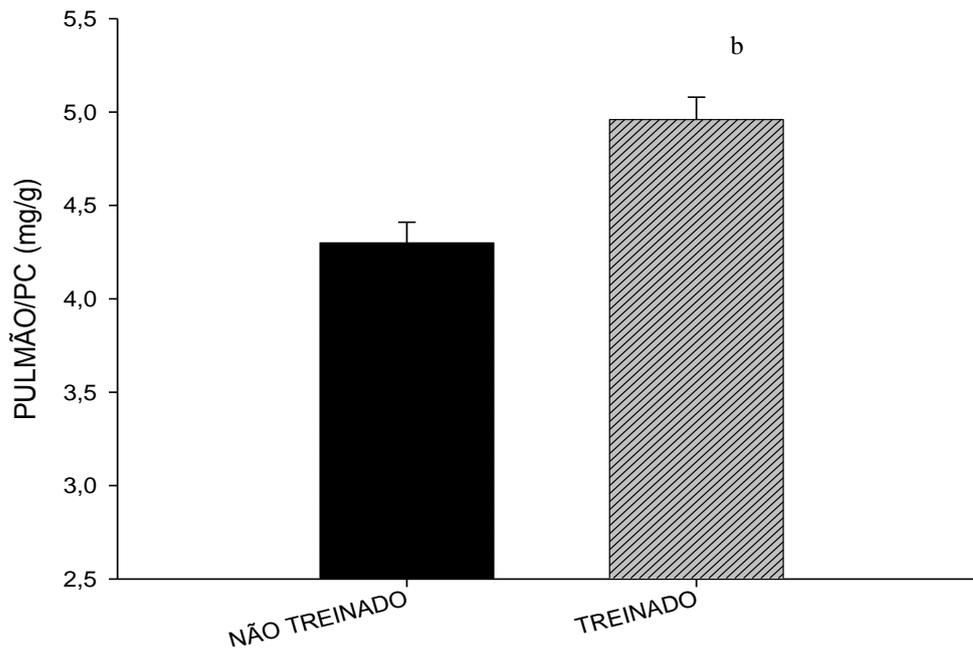


Figura 5- Pulmão/PC - Peso do pulmão corrigido pelo corporal para fator treinamento.

b -  $p < 0,001$  indica diferença estatística no fator treinamento.

### 4.3 ANÁLISE HEMODINÂMICA

Análise hemodinâmica do VE está apresentada na Tabela 3. O grupo E apresentou maiores valores de PS Max ( $160,5 \pm 10,1$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $143,8 \pm 19,3$ ;  $134,6 \pm 15,4$ ), respectivamente; de PAM ( $143,4 \pm 5,1$ ), sendo diferente do grupo TE ( $117,7 \pm 6,6$ ); de Pressão Desenvolvida ( $157,6 \pm 10,6$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $135,9 \pm 17,7$ ;  $132,6 \pm 8,3$ ), respectivamente; de  $+dp/dt$  ( $3832,8 \pm 395,3$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $3294,8 \pm 429,2$ ;  $3098,5 \pm 484,2$ ), respectivamente; de  $-dp/dt$  ( $-3128,7 \pm 379,4$ ), sendo diferente dos grupos C e TE ( $-2610,1 \pm 310,0$ ;  $-2477,0 \pm 538,1$ ), respectivamente.

O fator treinamento apresentou valores significativamente menores para PS Max, Pressão Desenvolvida e PAM ( $135,3 \pm 3,3$ ;  $131,1 \pm 3,3$ ;  $117,9 \pm 4,8$ ) e estão representados na Figura 6, 7 e 8, respectivamente. A análise Anova 2 vias apresentou  $p < 0,001$  para o fator treinamento na PS Max, Pressão Desenvolvida e PM.

O fator treinamento aumentou significativamente a DD ( $0,181 \pm 0,014$ ) e está representada na Figura 9. A análise Anova 2 vias apresentou  $p < 0,05$  para o fator treinamento na DD.

Houve interação entre o fator treinamento e fator exposição para Pressão desenvolvida e  $-dp/dt$ . A análise Anova 2 vias apresentou  $p < 0,01$  para ambas variáveis.

Tabela 3 - Hemodinâmica do ventrículo esquerdo

	GRUPOS			
	C	E	TE	CT
<b>PS Max (mmHg)</b>	143,8 ± 19,3&	160,5 ± 10,1‡&	134,6 ± 15,4‡ <sup>b</sup>	135,9 ± 8,2 <sup>b</sup>
<b>PDF (mmHg)</b>	11,3 ± 1,3	12,2 ± 1,0	11,2 ± 1,2	10,1 ± 1,2
<b>Pressão Desenvolvida (mmHg)</b>	135,9 ± 17,7&	157,6 ± 10,6‡&‡	129,8 ± 17,3‡ <sup>b,c</sup>	132,6 ± 8,3 <sup>b,c</sup>
<b>PAM (mmHg)</b>	136,5 ± 8,0	143,4 ± 5,1‡	117,7 ± 6,6‡ <sup>b</sup>	118,1 ± 7,2 <sup>b</sup>
<b>FC (bpm)</b>	195,1 ± 16,4	179,5 ± 15,3	217,7 ± 12,5	196,5 ± 15,3
<b>DS (seg)</b>	0,176 ± 0,0084	0,158 ± 0,0064	0,167 ± 0,0078	0,158 ± 0,0078
<b>DD (seg)</b>	0,136 ± 0,030	0,126 ± 0,044‡	0,195 ± 0,083‡ <sup>b</sup>	0,168 ± 0,072 <sup>b</sup>
<b>dp/dt (+) (mmHg s)</b>	3294,8 ± 429,2&	3832,8 ± 395,3&‡	3098,5 ± 484,2‡ <sup>b</sup>	3125,6 ± 368,9 <sup>b</sup>
<b>dp/dt (-) (mmHg s)</b>	-2610,1 ± 310,0&	-3128,7 ± 379,4&‡	-2477,0 ± 538,1‡ <sup>b,c</sup>	-2610,1 ± 254,4 <sup>b,c</sup>

Valores em média±desvio padrão. PS Max - Pressão sistólica máxima; PDF - pressão diastólica final; PAM - pressão arterial média; FC - frequência cardíaca; DS - duração da sístole; DD - duração da diástole; + dP/dt - máxima derivada de pressão; - dP/dt - mínima derivada de pressão. C - grupo controle; E - exposto; TE - treinado exposto; CT - controle treinado.

# - p<0,05 indica diferença estatística do grupo CT em relação ao grupo C

& - p<0,05 indica diferença estatística do grupo E em comparação com o grupo C

‡ - p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo E em relação ao grupo TE

\* - p<0,05 indica diferença estatística do grupo CT em relação ao grupo TE

a - p<0,05 indica diferença estatística para o fator exposição

b - p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento

c - p<0,05 indica diferença estatística para interação entre os fatores exposição e treinamento

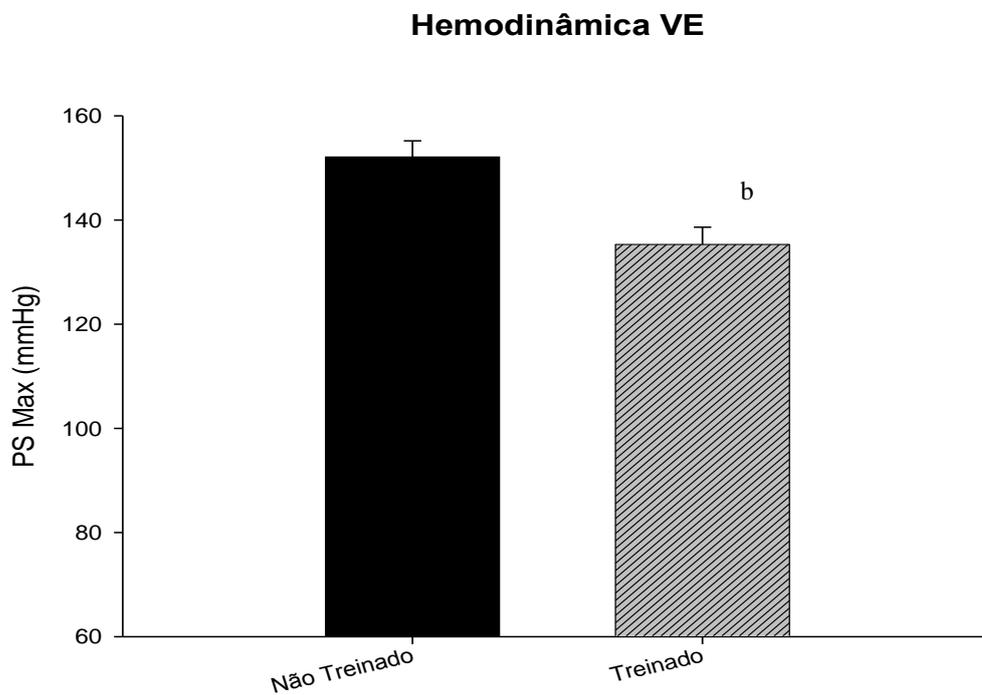


Figura 6 - PS Max - Pressão sistólica máxima para fator treinamento.

b - p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento.

### Hemodinâmica VE

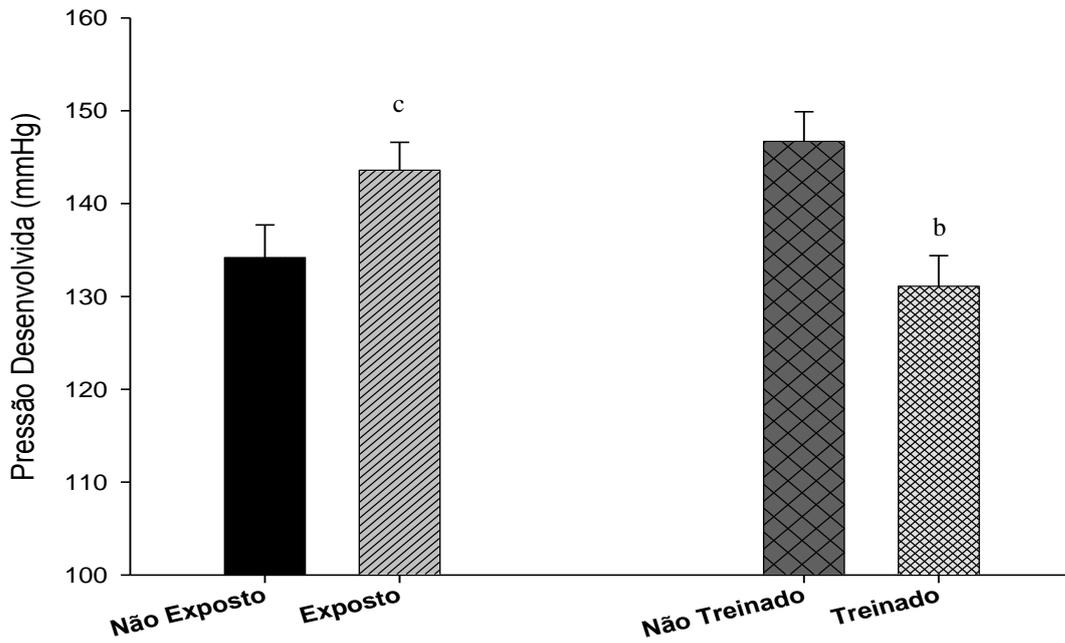


Figura 7 – Pressão Desenvolvida - fator exposição e treinamento.

b -  $p < 0,05$  indica diferença estatística para o fator treinamento.

c -  $p < 0,05$  indica diferença estatística para o fator exposição.

### Hemodinâmica VE

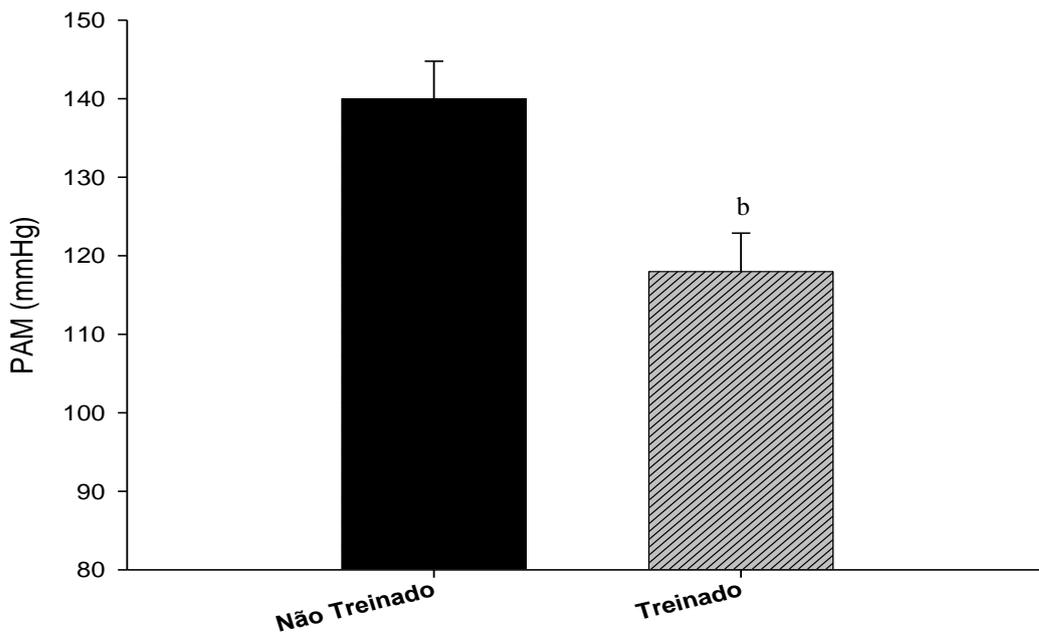


Figura 8 - PAM - Pressão arterial média para fator treinamento.

b -  $p < 0,05$  indica diferença estatística para o fator treinamento.

### Ciclo Cardíaco

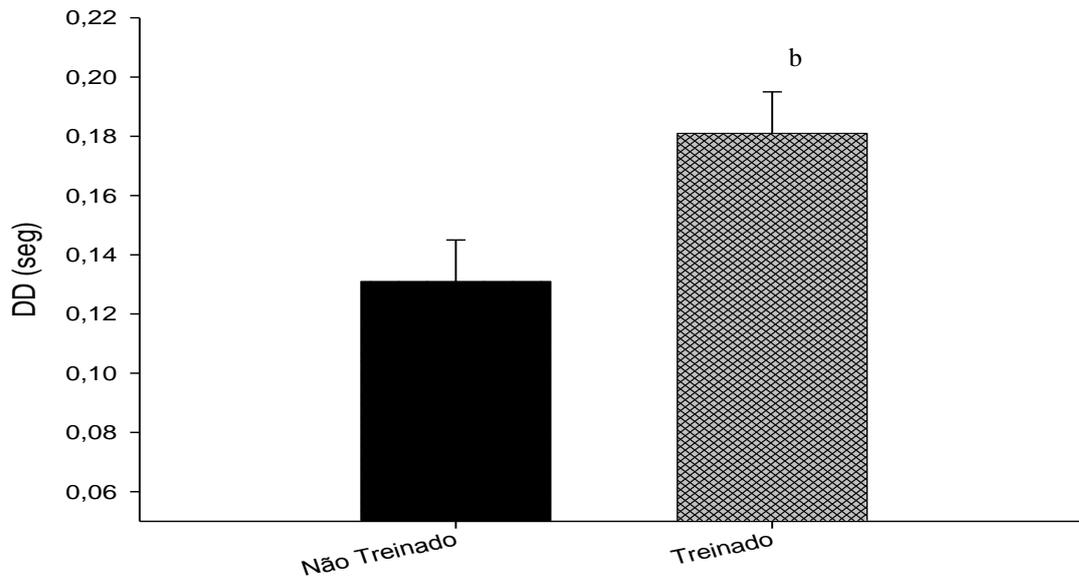


Figura 9 – DD - Duração diastólica para fator treinamento.

b -  $p < 0,05$  indica diferença estatística para o fator treinamento.

## 6. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi analisar a influência das alterações pressóricas intraventricular esquerda na remodelação ventricular em ratos proveniente da EFC e do TF com natação.

Dentre os resultados, foi observado diferença no ganho de peso semanal e PC entre os grupos C e E. Esse resultado é explicado pela inibição do apetite devido a exposição à fumaça de cigarro, favorecendo o balanço energético negativo e a perda de peso<sup>76</sup>. Esses resultados corroboram com outros estudos<sup>41,42,76</sup>.

A duração do experimento influencia no ganho de peso dos animais expostos a fumaça de cigarro, nesse sentido, Talukder e cols.<sup>41</sup> após 16 semanas de exposição à fumaça de cigarro não observaram diferença no PC. Porém, após 32 semanas os animais expostos apresentaram menor PC em relação ao grupo controle.

A exposição à fumaça de cigarro em ratos promove remodelação cardíaca e perda de função ventricular<sup>16,29,41,40</sup>. Neste estudo, os animais expostos apresentaram maiores valores morfométricos do coração, com aumento do VE/PC e do VD+VE/PC. O fator exposição foi um importante agente de hipertrofia cardíaca, corroborando com outros estudos<sup>41,70,77-79</sup>.

No grupo E foram observados maiores valores pressórico intraventricular, esse resultado aponta que a sobrecarga pressórica é um mecanismo responsável pela hipertrofia cardíaca de animais expostos a fumaça de cigarro. Como já mencionado, anteriormente, a sobrecarga pressórica está associada com a hipertrofia cardíaca concêntrica. Em ratos expostos à fumaça de cigarro foi observado esse tipo de hipertrofia<sup>40</sup>.

Todavia a exposição à fumaça de cigarro em ratos resulta também em hipertrofia excêntrica<sup>40</sup>. Na hipertrofia excêntrica ocorre um aumento de massa ventricular e da espessura da parede ventricular, mas com aumento dos diâmetros cavitários. Essa hipertrofia está associada à sobrecarga volumétrica<sup>80</sup>.

Apesar de não termos avaliado, é provável que tenha ocorrido sobrecarga volumétrica nos grupos expostos, uma vez que a exposição ao CO em concentrações semelhantes à fumaça de cigarro promove aumento do volume sanguíneo, consequente hipertrofia de VD e VE e aumento dos diâmetros cavitários<sup>20-22,44</sup>.

Além da sobrecarga hemodinâmica o fator bioquímico pode está envolvido na hipertrofia cardíaca dos grupos expostos. Nesse sentido, pesquisas envolvendo

exposição à fumaça de cigarro e CO demonstram aumento da expressão de endotelina-1 no miocárdio<sup>18,19,28</sup>.

A endotelina-1 é um peptídeo vasoactivo, potente vasoconstritor e factor de crescimento para uma variedade de células, incluindo os miócitos cardíacos. Ela estimula a síntese protéica no miocárdio. Portanto, é indutora de hipertrofia cardíaca<sup>81</sup>.

O grupo TE apresentou os maiores valores de VE/PC e VD+VE/PC. Porém, não sofreu sobrecarga pressórica. Dessa forma, mesmo sem sobrecarga pressórica os fatores acima citados exercem grande influência para hipertrofia cardíaca. Outro ponto a destacar, é que estudos envolvendo treinamento aeróbico em ratos apresentam como resposta adaptativa hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica<sup>55,56,64,68</sup>.

Dessa forma, Medeiros e cols.<sup>64</sup> observaram aumento de 12% e 13% no peso do coração e VE corrigido pelo PC respectivamente, em ratos treinados com natação por dois meses. Tem sido reportado que a hipertrofia cardíaca, promovida pelo treinamento aeróbico, é acompanhada por aumento na função cardíaca<sup>54,56,68</sup>.

Toda via, não foi observada diferença de massa do ventrículo esquerdo entre os grupos CT e C. Nesse sentido, o fator treinamento não exerceu grande importância para o aumento de massa do ventrículo esquerdo no grupo TE.

Os grupos treinados apresentaram maiores valores de peso para Pulmão/PC e VD/PC. Esse resultado corrobora com estudos anteriores<sup>56,68,75</sup>. Um dos agentes responsáveis pela hipertrofia cardíaca fisiológica, relacionada ao treinamento físico aeróbio, é a sobrecarga hemodinâmica, mais específico o aumento da pré-carga no coração<sup>54,57</sup>.

Para colaborar, citamos um excelente estudo produzido por Anversa e cols.<sup>68</sup> observaram em ratos, após sete semanas de treinamento aeróbico, um aumento de 17% no peso do coração corrigido pelo peso corporal, 31% no VD/PC e 13 % em VE/PC. A hipertrofia cardíaca foi acompanhada de melhoria no leito capilar, melhora na difusão e transporte de oxigênio no miocárdio.

Na análise hemodinâmica, constatamos presença de sobrecarga pressórica no grupo E. Ele apresentou valores maiores, estatisticamente, de PS Max, PAM e Pressão Desenvolvida, comparado com os grupos C e TE. Estudos utilizando a exposição à fumaça de cigarro tem observado comportamento semelhante nas variáveis hemodinâmicas<sup>14,16,41,26,27,82</sup>.

A alteração das variáveis hemodinâmicas, em indivíduos expostos à fumaça de cigarro, está associada ao aumento da atividade simpática<sup>14</sup>. Além disso, também é

observado o aumento dos níveis de vasopressina, menor biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e disfunção endotelial<sup>14,41,82</sup>.

A disfunção endotelial, devido à exposição crônica à fumaça de cigarro, parece ser um dos principais fatores que geram o aumento da pressão arterial. Uma importante função do endotélio é o controle do tônus vascular, controlando a contração e o relaxamento do músculo liso subjacente. O NO, derivado do endotélio, é um potente vasodilatador que contribui para o tônus arterial de repouso. Dessa forma, participa do controle da pressão arterial<sup>83</sup>. Redução na liberação de NO pode causar predisposição para a hipertensão, trombose, vasoespasmo e aterosclerose<sup>84</sup>.

Excelente estudo, avaliando a disfunção endotelial em ratos provocada pelo cigarro, foi realizado por Guo X e cols.<sup>82</sup> que observaram, após 16 semanas de exposição à fumaça de cigarro, aumento da pressão arterial média, redução da NO sintetase (eNOS) e de metabólitos do NO (nitrito e nitrato), deterioração irreversível de propriedades estruturais e elástica das artérias coronárias.

Diferentemente do grupo E, foi observado no grupo TE os menores valores de PS Max, PM e Pressão Desenvolvida. O fator exercício reduziu, significativamente, essas variáveis. Os resultados encontrados no presente estudo apontam que o TF teve efeito protetor sobre a pressão intraventricular de ratos expostos à fumaça de cigarro.

O aumento da atividade simpática em indivíduos fumantes é um dos principais fatores responsáveis pelo aumento dos níveis pressóricos. A manutenção dos níveis pressóricos do grupo TE pode ser atribuída, em parte, à redução da atividade simpática causada pelo TF.

Estudos têm demonstrado que o TF aeróbico reduz a atividade simpática em indivíduos hipertensos. Como consequência: redução da pressão arterial, redução do débito cardíaco, menor frequência cardíaca, menor resistência vascular periférica, maior sensibilidade do baroreflexo, menor concentração de angiotensina II e catecolaminas<sup>45,47,85</sup>.

Em ratos, espontaneamente hipertensos, o TF de baixa intensidade demonstrou redução do tônus simpático sobre o coração. Conseqüentemente, bradicardia em repouso e redução da pressão arterial<sup>45</sup>. Em indivíduos hipertensos, foi observado, que o TF reduziu a atividade simpática. Essa por sua vez, foi avaliada indiretamente pelos níveis plasmáticos de noradrenalina. O grupo treinado apresentou menores níveis plasmáticos de noradrenalina e isso estava associado a uma menor resistência vascular periférica nesse grupo<sup>85</sup>.

Além da redução da atividade simpática, o treinamento físico pode modular a função endotelial vascular, através do aumento da atividade da eNOS e/ou através de um aumento da atividade de enzimas antioxidantes<sup>66,67,86</sup>.

Nesse sentido, o exercício demonstra efeito protetor sobre a vasodilatação dependente de eNOS e nNOS em ratos tratados com nicotina. Esse resultado foi associado à redução na produção de ânion superóxido decorrente da exposição à nicotina<sup>86</sup>.

Observamos nesse estudo, duração de ciclo cardíaco semelhante entre os grupos. Entretanto, os grupos treinados apresentaram maior duração diastólica. A fase diastólica do ciclo cardíaco é o momento onde ocorre maior circulação coronária no VE. Dessa forma, o treinamento contribuiu para uma melhor circulação do VE nos grupos estudados.

Associamos a maior duração diastólica nos grupos treinados a um maior tônus vagal sobre o coração. Brum e cols.<sup>47</sup> observaram em ratos, espontaneamente hipertensos (SHR), que o treinamento aeróbico de baixa intensidade aumentou a sensibilidade do barorreflexo, através do aumento da sensibilidade do nervo depressor aortico. Como resultado foi observado redução da frequência cardíaca e pressão arterial.

Foi observado, no grupo E, valores diferentes de + dp/dt e - dp/dt em relação aos grupos C e TE. Pesquisas, envolvendo exposição à fumaça de cigarro em ratos, apresentaram resultados semelhantes<sup>77,79</sup>.

O maior valor de + dp/dt e - dp/dt pode ser confundido com melhora na função contrátil do coração. Porém, atribuímos esses valores a uma resposta compensatória à sobrecarga pressórica.

Esses resultados demonstram que o treinamento físico exerceu papel protetor sobre a velocidade de contração e relaxamento do VE no grupo TE. Respaldamos essa afirmativa no fato de não termos achado diferença na + dp/dt e - dp/dt entre os grupos C, CT e TE.

Além de o treinamento físico aeróbico em ratos aumentar a velocidade de contração e relaxamento ventricular<sup>58,87</sup>, destacamos que a exposição à fumaça de cigarro causa hipóxia intermitente<sup>16</sup>. Já o TF parece fornecer proteção para contração e relaxamento do miocárdio nessa condição. Nesse sentido, cabe ressaltar o estudo conduzido por Wei e cols.<sup>87</sup> no qual observaram que o treinamento físico preservou a contração e relaxamento ventricular em corações de ratos submetidos à hipóxia.

Todavia, Sant'ana.<sup>42</sup> em modelo de estudo semelhante ao nosso, não observou no VD esses resultados. Pelo contrário, foi observado no grupo TE valores diferentes e menores de  $+dp/dt$  e  $-dp/dt$  em comparação com os outros grupos. Esses resultados podem estar relacionados a particularidade do VD em relação ao VE, tanto nas variáveis pressóricas, estruturais e sua relação direta com o pulmão. Este órgão talvez seja o mais agredido pela exposição à fumaça de cigarro.

## **7. CONCLUSÃO**

Os resultados demonstraram que a exposição á fumaça de cigarro promove remodelação cardíaca, com aumento dos valores morfométricos do coração. O processo de remodelação foi acompanhado de aumento da pressão intraventricular esquerda e alteração na velocidade de contração e relaxamento do VE.

Já o treinamento com natação exerceu influência sobre a pressão intraventricular esquerda, velocidade de contração e relaxamento do VE. Foi observado também que o exercício alterou positivamente o ciclo cardíaco, aumentando o tempo em diástole. Entretanto, treinamento com natação potencializou a hipertrofia ventricular, proveniente da exposição à fumaça de cigarro.

## 8. REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic: 2011. Geneva: **World Health Organization** 2011.
2. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis JM, Bhala N, Peto R, e cols. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. **Lancet** 2012; 380: 668–79
3. US Department of Health and Human Services. Reducing the consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General, 1989. Bethesda: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989.
4. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. **Lancet** 2003; 362(9387): 847-52.
5. Doll R, Peto R, Wheathey R, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observation on male British doctors. **Br Med J** 1994; 309:901-11.
6. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. **European Heart Journal** (1999) 20: 344–353.
7. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **JAMA** 1998;14;279(2): 119-24.
8. Dube M, Green CR. Methods of collection of smoke for analytical purpose. **Recent Adv Tobacco Sci** 1982; 2:42.
9. Green CR, Rodgman A. The Tobacco Chemists' Research Conference: a half century forum for advances in analytical methodology of tobacco and its products. **Recent Adv Tobacco Sci** 1996;22:131–304.

10. Smith CJ, Fisher TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. **Atherosclerosis** 2001; 158: 257-67.
11. Wakeham H. Recent trends in tobacco and tobacco smoke research. In: Schmeltz I, editor. Proceedings of the Symposium on the Chemical Composition of Tobacco and Tobacco Smoke, 162nd National Meeting, American Chemical Society, September, 1971, Washington DC, 1972. pp. 1–20, New York, NY: Plenum Press.
12. Stedman RL. The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. **Chem Rev** 1968:153-207.
13. Perkins KA, Epstein LH, Stiller R, Jennings JR, Christiansen C, McCarthy T. An aerosol spray alternative to cigarette smoking in the study of the behavioral and physiological effects of nicotine. **Behav Res Methods Instrum Comput** 1986;18(5):420–6.
14. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Bo AD, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. **Circulation** 1994; 90:248-253
15. Zapata P, Zuazo A, Lladós F. Respiratory and circulatory reflexes induced by nicotine injections: role of carotid body chemoreceptors. **Arch Int Pharmacodyn Ther.** 1976;219:128-139.
16. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo da função ventricular em ratos. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84:320-4.
17. GUYTON AC, HALL JE. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

18. Loennechen JP, Nilsen OG, Arbo I, Aadahl P, Nilsen T, Waldum HL, Sandvik AK, Ellingsen O. Chronic exposure to carbon monoxide and nicotine: endothelin ET(A) receptor antagonism attenuates carbon monoxide-induced myocardial hypertrophy in rat. **Toxicol Appl Pharmacol**. 2002 Jan 1;178(1):8-14.
19. Loennechen JP, Beisvag V, Arbo I, Waldum HL, Sandvik AK, Knardah S, et al. Chronic carbon monoxide exposure in vivo induces myocardial endothelin-1 expression and hypertrophy in rat. **Pharmacol Toxicol** 1999; e 85: 192-7.
20. Sorhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. **Toxicology**. 2006 Dec 7;228(2-3):280-90.
21. Davidson SB, Penney DG. Time course of blood volume change with carbon monoxide inhalation and its contribution to the overall cardiovascular response. **Arch Toxicol**. 1988;61(4):306-13.
22. Penney DG, Davidson SB, Gargulinski RB, Caldwell-Ayre TM. Heart and lung hypertrophy, changes in blood volume, hematocrit and plasma renin activity in rats chronically exposed to increasing carbon monoxide concentrations. **J Appl Toxicol** 1988 Jun;8(3):171-8.
23. Hoffmann D, Hoffmann I, El Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue: a tribute to Ernst L. Wynder. **Chem Res Toxicol**. 2001;14:767-790.
24. Loh HS. Cigarette smoking and the pathogenesis of atherosclerosis: a hypothesis. **Ir J Med Sci** 1973;142:174-178.
25. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. **Circulation** 2004, 109:3196-3201.
26. Houdi AA, Dowell RT, Diana JN. Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. **J Pharmacol Exp Ther** 1995; 275(2):646-53.

27. Tanaka T, Ohno N, Kita, et al. Pharmacodynamic effects of chronic cigarette smoke exposure in spontaneously hypertensive rats. **Methods Fin Exp Clin Pharmacol** 2004; 26: 9-18.
28. Adachi C, Naruse M, Ishihara Y, et al. Effects of acute and chronic cigarette smoking on the expression of endothelin-1 mRNA of the cardiovascular tissues in rats. **J Cardiovasc Pharmacol** 2000; 36: S198-200.
29. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Comportamento de variáveis cardíacas em animais expostos à fumaça de cigarro. **Arq Bras Cardiol** 2003; 81:221-4.
30. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left- ventricle of the rat. **Circ Res** 1985; 57: 84-95.
31. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial-infarction - experimental-observations and clinical implications. **Circulation** 1990; 81: 1161-72.
32. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **J Am Coll Cardiol** 2000; 35: 569-82.
33. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. **Circulation** 2006; 114 1633-1644.
34. Reboul C, Tanguy S, Juan JM, Dautat M, Obert P. Cardiac remodeling and functional adaptations consecutive to altitude training in rats: implications for sea level aerobic performance. **J Appl Physiol** 2005; 98: 83-92.
35. Libonati, JR, Zebulon VK, and Steven RH. Sprint training improves postischemic, left ventricular diastolic performance. **J Appl Physiol** 2005; 99: 2121-27.

36. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **J Am Coll Cardiol** 2000;35:569–82.
37. Cicogna AC, Okoshi MP, Okoshi K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo** 2000; 1:6-16.
38. Gaudron P, Kugler L, Hu K, Bauer W, Eilles C, Erti G. Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their inter-relation and prognostic impact. **J Am Coll Cardiol** 2001; 38:33-40.
39. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadado J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo** 2002; 3:371-8.
40. Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SAR e cols. Padrão de remodelação e função ventricular em ratos expostos à fumaça do cigarro. **Arq Bras Cardiol** 2010; 94(2) : 224-228.
41. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns NP, El-Mahdy MA e cols. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2011;300:388–396.
42. SANT'ANA PG. Influência do treinamento físico na disfunção ventricular direita de ratos expostos cronicamente à fumaça de cigarro. Vitória. Dissertação (Mestrado em Educação Física)-UFES; 2012.
43. Gu L, Pandey V, Geenen DL, Chowdhury SAK, Piano MR. Cigarette smoke-induced left ventricular remodelling is associated with activation of mitogen-activated protein kinases. **Eur J Heart Fail** 2008; 10(11): 1057–1064.

44. Mirza A, Eder V, Rochefort GY, Hyvelin JM, Machet MC, Fauchier L, Bonnet P. CO inhalation at dose corresponding to tobacco smoke worsens cardiac remodeling after experimental myocardial infarction in rats. **Toxicol Sci** 2005 Jun;85(2):976-82.
45. Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac  $\beta$ -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension** 1995;26:1129-33.
46. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. **Circulation** 2000;102:1854-62.
47. Brum PC, Silva GJJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension** 2000;36:1018-22.
48. Cléroux J, Kouamé N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourcière Y. After effects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. **Hypertension** 1992; 19: 183-91.
49. Coats AJS, Conway J, Isea JE, Pannarale G, Sleight P, Somers VK. Systemic and forearm vascular resistance changes after upright bicycle exercise in man. **J Physiol** 1989; 413: 289-98.
50. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. **Am J Cardiol**. 1996;78: 1017–1022.
51. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. **Circulation**. 1989;79: 324–329.

52. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. **Circulation**. 1992;85:2119–2131.
53. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure trial. **Circulation** 2003; 108:554-559.
54. Douglas PS. Cardiac considerations in the triathlete. **Medicine and Science in Sport and Exercise** 1989; 21(5): p.214-8.
55. Schaible TF, Scheuer J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rats hearts. **Journal of Applied Physiology** 1979; 46: 854-60.
56. Schaible TF, Scheuer J. Cardiac function in hypertrophied hearts from chronically exercised female rats. **J Appl Physiol**. 1981;50(6):1140-5.
57. Keul J, Dickhuth HH, Simon G, Lehmann M. Effect of static and dynamic exercise on heart volume, contractility, and left ventricular dimensions. **Circ Res** 1981 ;48(6 Pt 2):1162-70.
58. Bersohn MM, J Scheuer. Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts. **Circ Res** 1977;40:510-516.
59. Scheuer J. Physical Training and Intrinsic Cardiac Adaptations. **Circulation** 1973; 47: 677-80.
60. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zao W et al. Exercise training combined with angiotensin 2 receptor blockade limits post-infarct ventricular remodeling in rats. **Cardiovasc Res** 2008; 78: 523-532.

61. Kemi OJ, Hoydal MA, Haram PM, Garnier A, Fortin D, Ventura-Clapier R et al. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan. **Cardiovasc Res** 2007;76:91–99.
62. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca<sup>2+</sup> sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. **Cardiovasc Res** 2002;54:162–174
63. Poland JL, Blount DH: The effects of training on myocardial metabolism. **Proc Soc Exp Biol Med** 129: 177, 1968.
64. Medeiros A, Gianolla RM, Kalil LMP, Bacurau RFP, Rosa LFB, Negrão CE e cols. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fís** 2000; 14(1):7-15.
65. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, Casarini DE, Negrão CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Braz J Med Biol Res** 2004; 37(12): 1909-1917.
66. Sun, Dong, An Huang, Akos Koller, and Gabor Kaley. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. **J Appl Physiol** 1994; 76(5): 2241-2247.
67. Roberts CK, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 1999;277: E390–E394.
68. Anversa P, Levicky V, Beghi C, McDonald SL, Kikkawa Y. Morphometry of exercise-induced right ventricular hypertrophy in the rat. **Circulation Research**. 1983; 52(1): 57-54.
69. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Braz J Med Biol Res** 2003; 36(12): 1751-1759.

70. Duarte DR, Oliveira CL, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS e cols. Efeitos da administração de beta-bloqueador na remodelação ventricular induzida pelo tabagismo em ratos. **Arq Bras Cardiol** 2009; 92(6): 442-447.
71. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE, Hawe E, Mann J, Stronge A, Kotwinski P, World M, Humphries SE, Pennell DJ, Montgomery HE. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from large heart. **Heart** 2006;92:1784–1788.
72. Silva PE, Alves T, Fonseca ATS, Oliveira MAN, Machado UF, Seraphim PM. O exercício físico melhora a sensibilidade à insulina de ratos expostos à fumaça de cigarro. **Rev Bras Med Esporte** 2011; 17(3): 202-206.
73. Simani AS, Inoue S, Hoggs JC. Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. **Lab Invest** 1974; 31: 75-81.
74. Wang X-D, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russel RM. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given  $\beta$ -carotene supplements and exposure to tobacco smoke. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91:60-6.
75. Porte LA e Tucci PJF. O treinamento físico por natação atenua o remodelamento miocárdico e congestão pulmonar em ratas wistar com insuficiência cardíaca secundária infarto do miocárdio. **Arq Bras Cardiol** 2006; 87: 54-9.
76. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, Vlahos R, Bozinovski S, Anderson GP e cols. Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. **Am J Respir Crit Care Med** 2006 Jun 1;173(11):1248-54.
77. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Pai-Silva MD e cols. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. **Toxicological Sciences** 2006;90(1), 259–266.

78. Zornof LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Pai-Silva MD e cols. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. **Toxicological Sciences** 2006; 90(1), 259–266.
79. Zornof LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Minicucci M, Azevedo PS, Camapanha AO e cols. A exposição à fumaça de cigarro intensifica a remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio. **Arq Bras Cardiol** 2006; 86(4), 276-282.
80. Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira ALA, Paiva SAR, Zornoff LM, Matsubara BB. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. **Arq Bras Cardiol** 2006; 86(2): 126-130.
81. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Hiroi Y e cols. Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy. **J Biol Chem** 1996;271:3221–3228.
82. Guo X, Oldham MJ, Kleinman MT, Phalen RF, Kassab GS. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2006; 291: H2354–H2361.
83. Rees DD, Palmer RM, and Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. **Proc Natl Acad Sci** 1989; 86: 3375–3378.
84. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, and Luscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. **Circulation**. 1998; 97: 2494–2498.
85. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, e cols. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. **Hypertension** 1987;9:245-52.
86. Mayhan WG, Arrick DM, Sun H, Patel KP. Exercise training restores impaired dilator responses of cerebral arterioles during chronic exposure to nicotine. **J Appl Physiol** 2010;109: 1109–1114.

87. Wei JY, Li Y, Lincoln T, Grossman W, Mendelowitz D. Chronic exercise training protects aged cardiac muscle against hypoxia. **J Clin Invest** 1989;83(3):778-84.