

O Treinamento Físico por Natação Atenua o Remodelamento Miocárdico e Congestão Pulmonar em Ratas Wistar com Insuficiência Cardíaca Secundária a Infarto do Miocárdio

Swim Training Attenuates Myocardial Remodeling and the Pulmonary Congestion in Wistar Rats with Secondary Heart Failure to Myocardial Infarction

Leslie Andrews Portes e Paulo José Ferreira Tucci

Universidade Federal de São Paulo e Centro Universitário Adventista de São Paulo - São Paulo, SP

OBJETIVO

Avaliar os efeitos da natação sobre teor de água pulmonar de ratas com insuficiência cardíaca (IC) após infarto do miocárdio (IM).

MÉTODOS

Após oclusão coronária, animais com $20% < IM < 40%$ do ventrículo esquerdo (VE) foram considerados IM moderados e os $\geq 40%$ do VE grandes. Os animais treinados (TR) nadaram durante 60 min/dia, 5 dias/semana, durante 8 semanas. Foram determinados os pesos úmidos do pulmão direito, lobo direito do fígado, átrios, VE e ventrículo direito (VD) e os pesos secos do fígado e pulmão. Utilizou-se ANOVA e teste de Tukey para as análises estatísticas.

RESULTADOS

Verificou-se aumento da relação massa dos átrios/peso corpóreo nos animais sedentários com IM moderados (IMmod-SED: $n=8$) e grandes (IMgr-SED: $n=10$) em relação às ratas controles sedentárias (C-SED: $n=14$) e treinadas (C-TR: $n=16$). Aumento da relação VD/peso corpóreo e VE/peso corpóreo nos animais IMgr-SED em relação aos controles. A relação coração/peso corpóreo foi maior nos IMgr-SED do que nos demais. Os animais infartados treinados exibiram atenuação da hipertrofia. O teor de água pulmonar maior ($p < 0,05$) nas ratas IMgr-SED ($\bar{x} \pm \text{epm}$: $81 \pm 0,4\%$) do que nas C-SED ($79 \pm 0,4\%$) indicou congestão pulmonar não verificada nas infartadas treinadas (IMmod-TR: $80 \pm 0,6\%$; IMgr-TR: $79 \pm 0,7\%$).

CONCLUSÃO

Os aumentos da massa cardíaca e teor de água pulmonar em animais IMgr-SED foram atenuados em animais submetidos a treinamento físico por natação, sugerindo que a realização de exercício físico pode atenuar os indicadores de IC e contribuir para remodelamento cardíaco favorável.

PALAVRAS-CHAVE

Ratas, infarto do miocárdio, natação, teor de água do pulmão, hipertrofia miocárdica.

OBJECTIVE

To evaluate the effects of swimming on pulmonary water content in animals with heart failure (HF) after myocardial infarction (MI).

METHODS

After coronary occlusion, MI size $20% < MI < 40%$ of the left ventricle (LV) were considered moderate and those $\geq 40%$ of the LV large. The animals swam for 60 min/day, 5 days/week for 8 weeks. The wet weight of lung, liver, atriums, LV and right ventricle (RV) as well as the dry weight of the liver and lung were determined. ANOVA and Tukey test were used for statistical analysis.

RESULTS

An increase in the atrium/body weight ratio was noted in the sedentary animals with moderate (MImod-SED: $n=8$) and large (MIlg-SED: $n=10$) infarctions in comparison to the sedentary control (C-SED: $n=14$) and trained (C-TR: $n=16$) rats. An increase in the RV/body weight and LV/body weight ratios was noted in the MIlg-SED. The heart/body weight ratio was higher in MIlg-SED when compared to the other groups. The infarcted trained animals presented diminished hypertrophy. The pulmonary water content was higher in MIlg-SED animals ($81 \pm 0,4\%$) than in C-SED animals ($79 \pm 0,4\%$). No differences were found for the other comparisons (C-TR: $79 \pm 0,4\%$; MImod-SED: $80 \pm 0,3\%$; MImod-TR: $80 \pm 0,6\%$; MIlg-TR: $79 \pm 0,7\%$).

CONCLUSION

The increase of cardiac mass and pulmonary water content presented by MIlg-SED was diminished in the trained animals. The results suggest that the practice of physical exercise can diminish HF and contribute to favorable cardiac remodeling.

KEY WORDS

Rats, myocardial infarction, swimming pulmonary water content, myocardial hypertrophy.

Correspondência: Paulo José Ferreira Tucci • Rua Estado de Israel, 181/94 - 04022-000 - São Paulo, SP
E-mail: ptucci@cardiol.br Recebido em 03/08/05 • Aceito em 08/12/05

A redução da capacidade para realizar exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está diretamente relacionada com as alterações pulmonares decorrentes da congestão pulmonar: redução da capacidade vital e dos fluxos de ar e prejuízo das trocas gasosas¹⁻⁴. Em geral, a congestão pulmonar que ocorre nos cardiopatas depende de elevação da pressão venosa pulmonar como resultado de aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), conseqüente à disfunção crônica do VE. Em ratos que desenvolvem ICC após infarto do miocárdio (IM), tal como em humanos, o aumento da pressão de enchimento do VE é secundário à disfunção sistólica e diastólica desta câmara⁵⁻⁸.

Classicamente, a prescrição de repouso é tradicional no elenco de medidas recomendadas aos pacientes com ICC⁹. A influência do exercício físico sobre o remodelamento miocárdico é motivo freqüente de investigações^{5,10-14}. Porém, poucos estudos investigaram os efeitos do treinamento físico sobre a congestão pulmonar da ICC que se instala após IM. Bech e cols.¹⁵ observaram melhora da capacidade de exercício físico e redução da congestão pulmonar em ratos infartados tratados com captopril e coenzima Q10, mas não avaliaram a influência isolada do exercício físico. Libonati¹⁶ verificou que o exercício físico em esteira melhorou a função diastólica de corações isolados pós-IM e considerou que essa influência pode possibilitar a prevenção da congestão pulmonar. Contudo, esse autor não avaliou o conteúdo hídrico dos pulmões.

O presente estudo avaliou os efeitos do treinamento físico por natação sobre o teor de água pulmonar de animais com ICC pós-IM. Foi analisado o teor de água dos pulmões de animais com infartos moderados e grandes acompanhados durante período prolongado de exercício físico por natação.

MÉTODOS

Animais estudados - Foram utilizadas ratas jovens da linhagem Wistar-EPM (Nomenclatura atual do "International Index of Laboratory Animals", 6th Ed., 1993. Lion Litho Ltd.: Carshalton, Surrey (U.K.)) com dez semanas de vida, pesando entre 170 e 190 gramas, livres de doença, mantidas em caixas com água e ração Nuvital *ad libitum*, em ambiente com temperatura controlada em torno de 22°C, 54% de umidade e ciclo claro/escuro de doze horas. Os animais foram distribuídos por seis grupos experimentais: controle sedentário (C-SED, n = 14), controle treinado (C-TR, n = 16), infarto moderado sedentário (IMmod-SED, n = 8), infarto grande sedentário (IMgr-SED, n = 10), infarto moderado treinado (IMmod-TR, n = 9) e infarto grande treinado (IMgr-TR, n = 8). Os animais controles foram submetidos a todos os procedimentos cirúrgicos, exceto que a coronária não foi ocluída. Os animais sedentários permaneceram sem se exercitar durante todo o protocolo de estudo.

Produção do infarto do miocárdio - O método de produção do IM baseou-se no trabalho de Johns & Olson¹⁷

com pequenas adaptações. Os animais eram anestesiados pela administração intraperitoneal de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Seguindo-se à intubação orotraqueal, o animal era submetido a ventilação mecânica com ventilador Harvard, modelo 683 (frequência: 90 m/min, volume corrente: 2,0 ml). Após tricotomia, era realizada toracotomia no hemitórax esquerdo, no espaço intercostal do *ictus cordis* e o coração era rapidamente exteriorizado. O ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda era identificado e ocluído entre as bordas do apêndice auricular esquerdo e o tronco da artéria pulmonar com fio Prolene 6-0. Promovia-se hiperinsuflação pulmonar e a parede torácica era fechada por sutura em bolsa previamente realizada.

O tamanho do infarto foi definido por planimetria. Após o sacrifício dos animais o coração foi dissecado e foram pesados os átrios, o ventrículo direito (VD) e o ventrículo esquerdo (VE). A musculatura do ventrículo esquerdo foi isolada e uma incisão na parede posterior permitiu analisá-la em um plano. Para tanto, a massa muscular foi estirada e interposta entre duas lâminas planas de vidro transparente, próprias para estudos histológicos. A transiluminação, por meio de foco luminoso colocado atrás do conjunto de lâminas, permitiu diferenciar claramente as regiões da cicatriz fibrosa do IM e da musculatura remanescente. Sobre a lâmina foram traçadas as silhuetas da cicatriz fibrosa do IM e da massa ventricular total, que incluiu a cicatriz fibrosa. Com auxílio de *software* SigmaScan Pro 5.0 (Systat Software Inc., Richmond, California, USA), as áreas da cicatriz fibrosa (CF) do IM e da massa ventricular total (MVT) foram determinadas. A dimensão do IM expressa em porcentagem foi determinada aplicando-se a fórmula:

$$\% \text{ IM} = \text{CF} / \text{MVT} \times 100$$

Após determinação do tamanho do IM, foram considerados pequenos os IM cuja área de cicatriz fosse inferior a 20% da área do ventrículo esquerdo; moderados os que fossem superiores a 20% e inferiores a 40%; e grandes os IM cuja área fosse igual ou maior do que 40% da área total do VE.

Protocolo de treinamento físico - O exercício físico foi iniciado na terceira semana após o IM, por ser o período reconhecido como necessário para que a cicatrização do IM se complete^{18,19}. O protocolo de exercício colocado em prática utilizou a natação e incluiu duas fases: a de adaptação e a de treinamento. A fase de adaptação ocorreu durante os seis primeiros dias de treinamento. No primeiro dia os animais exercitaram-se em piscina durante dez minutos, e a cada dia o período de exercício foi prolongado em dez minutos, até que as ratas nadassem sessenta minutos. A fase de treinamento consistiu de oito semanas, cinco vezes por semana, durante sessenta minutos ao dia. Todos os animais foram capazes de nadar durante os sessenta minutos. A piscina de treinamento consistiu de caixa d'água de fibra de vidro com a

temperatura da água mantida entre 32 e 35°C. Cada grupo de natação foi composto por não mais do que oito ratas por metro quadrado de superfície da piscina e ratas infartadas e não-infartadas não foram incluídas no mesmo grupo de treinamento.

Variáveis analisadas - Foram determinados o peso corporal antes e após aplicação do protocolo, as massas cardíacas e o teor de água dos pulmões e do fígado. O conteúdo hídrico dos órgãos foi obtido a partir dos seus pesos úmidos e secos. Após obtenção do peso úmido, esses tecidos foram colocados em estufa e mantidos durante 72 horas à temperatura de 80°C. Obtidos os pesos secos do pulmão e do fígado, o teor de água (%H₂O) de cada órgão foi definido pela equação:

$$\%H_2O = (\text{peso úmido} - \text{peso seco}) / \text{peso úmido} \times 100$$

Análise estatística - Os resultados são apresentados como médias \pm erros-padrão da média. Utilizou-se a análise de variância uma via para a comparação dos dados entre os seis grupos de animais. Quando foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$), aplicou-se o teste *post hoc* de Tukey para se identificar entre que grupos ocorriam essas diferenças. Toda a análise foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 12.0 (Systat Software Inc., Richmond, California, USA).

RESULTADOS

Animais - Trinta ratas sofreram a cirurgia falsa e nenhuma delas faleceu (quatorze controles sedentárias e dezesseis controles treinadas). Dos 85 animais operados para a produção do IM, onze (10%) faleceram durante ou nas primeiras 48 horas após a cirurgia. Trinta e quatro animais foram descartados por apresentarem infarto de tamanho inferior a 20%. Das quarenta ratas restantes, 21 foram incluídas no grupo infartado sedentário e dezoito no grupo infartado treinado. Três animais infartados sedentários e dois infartados treinados faleceram durante o período de treinamento. As três ratas sedentárias que faleceram tinham tamanhos de infarto entre 46% a 57%. As duas ratas em treinamento tinham tamanhos de infarto que abrangem 58% do VE.

Peso corporal - A ANOVA não identificou diferenças significantes entre os pesos iniciais das ratas dos seis grupos. Ao final das doze semanas do protocolo, os animais C-TR (245 \pm 4 gramas) e IMgr-TR (244 \pm 7 gramas) foram significantemente mais pesados ($p < 0,05$) que os animais C-SED (224 \pm 8 gramas), IMmod-SED (224 \pm 8 gramas) e IMgr-SED (223 \pm 7 gramas). Os valores de IMmod-TR (239 \pm 9 gramas) não diferiram dos demais grupos.

Tamanho do infarto - Após a determinação do tamanho do IM por meio da planimetria, verificou-se que o tamanho do IM foi de 31 \pm 2% nos animais IMmod-SED, de 31 \pm 1% nos IMmod-TR, de 47 \pm 2% nos IMgr-SED e de 49 \pm 4% nos IMgr-TR. Somente as diferenças entre infartos moderados e grandes foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Não houve diferenças significantes entre os tamanhos dos infartos quando as comparações confrontaram IMmod-SED x IMmod-TR e IMgr-SED x IMgr-TR.

Massa cardíaca - Os dados de peso das estruturas cardíacas referidas em relação ao peso corporal são apresentados na tabela 1 e na figura 1.

Os dados relativos às massas miocárdicas oferecem informações esclarecedoras sobre as repercussões funcionais da oclusão coronariana e sobre os efeitos do exercício físico. Ficam nítidas a tendência a aumento da massa miocárdica nos animais infartados e a atenuação do crescimento cardíaco em ratas que foram submetidas a treinamento. Esse comportamento é, sobretudo, destacado nos portadores de grandes infartos. Exemplo claro é a razão peso cardíaco/peso corpóreo, que foi significantemente maior nos animais IMgr-SED do que nos demais grupos ($p < 0,05$). Esse aumento foi prevenido pelo exercício físico. As modificações experimentadas pela musculatura atrial e ventricular direita chamam a atenção para as repercussões fisiopatológicas subjacentes ao infarto do miocárdio. O acréscimo de massa miocárdica identificado, de forma expressiva, no grupo IMgr-SED e não manifestado no grupo IMgr-Tr, aponta para a presença de hipertensão pulmonar nos animais sedentários, prevenida ou atenuada nas ratas que se exercitaram.

Conteúdo hídrico pulmonar e hepático - Os resultados relativos ao conteúdo hídrico do pulmão e do fígado estão resumidos na figura 2.

Tabela 1 - Dados (média \pm erros-padrão) da massa cardíaca referidos em relação ao peso corpóreo dos animais dos grupos controle sedentário (C-SED), controle treinado (C-TR), infarto moderado sedentário (IMmod-SED), infarto moderado treinado (IMmod-TR), infarto grande sedentário (IMgr-SED) e infarto grande treinado (IMgr-TR)

	C-SED	C-TR	IMmod-SED	IMmod-TR	IMgr-SED	IMgr-TR
Átrios/PC	0,30 \pm 0,08 ^a	0,32 \pm 0,05 ^a	0,54 \pm 0,25 ^{bc}	0,41 \pm 0,14 ^{ab}	0,91 \pm 0,39 ^c	0,46 \pm 0,25 ^{ab}
VD/PC	0,63 \pm 0,09 ^a	0,70 \pm 0,07 ^a	0,83 \pm 0,35 ^a	0,85 \pm 0,18 ^a	1,29 \pm 0,45 ^b	0,91 \pm 0,40 ^{ab}
VE/PC	2,14 \pm 0,27 ^a	2,17 \pm 0,13 ^a	2,43 \pm 0,28 ^{ab}	2,26 \pm 0,21 ^a	2,58 \pm 0,22 ^b	2,29 \pm 0,10 ^{ab}
Cor/PC	3,08 \pm 0,38 ^a	3,19 \pm 0,18 ^a	3,80 \pm 0,85 ^a	3,53 \pm 0,40 ^a	4,79 \pm 0,87 ^b	3,66 \pm 0,64 ^a

Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes entre as médias ($p < 0,05$). Os dados relativos ao ventrículo direito (VD), ao ventrículo esquerdo (VE), ao coração (Cor) e ao peso corpóreo (PC) estão expressos em miligramas por gramas de peso corpóreo.

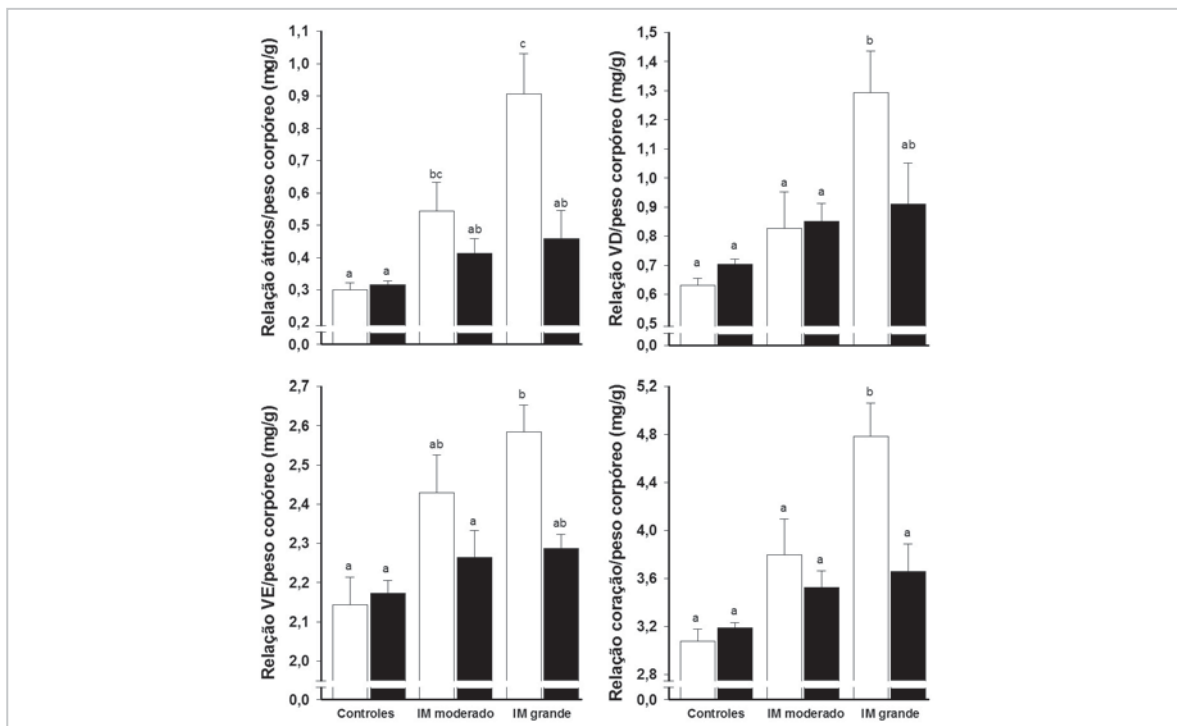


Fig. 1. Relação entre as massas cardíacas (miligramas) e o peso corpóreo (gramas) após aplicação do protocolo experimental. As diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) são indicadas pelas letras diferentes. Os dados dos animais sedentários (barras vazias) e treinados (barras preenchidas) estão expressos como médias \pm erros-padrão.

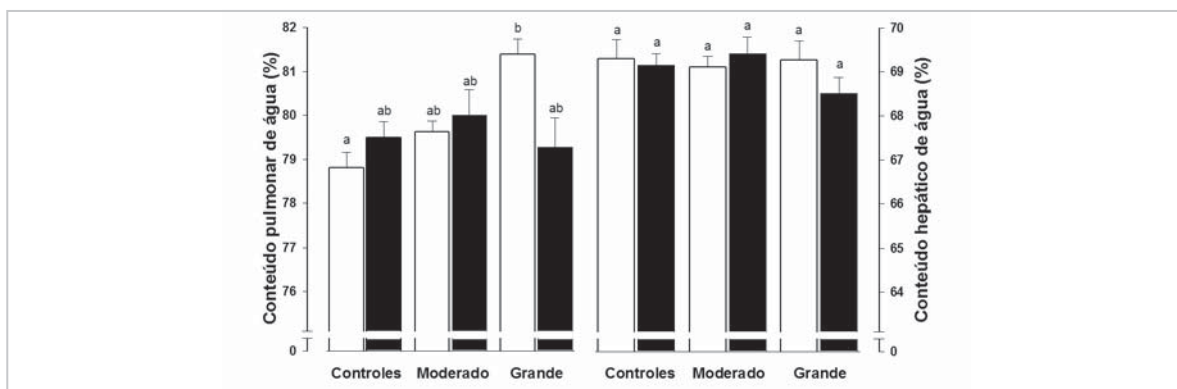


Fig. 2. Conteúdo percentual de água pulmonar e hepático após sacrifício dos animais. As diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) são indicadas pelas letras diferentes. Os dados dos animais sedentários (barras vazias) e treinados (barras preenchidas) estão expressos como médias \pm erros-padrão.

Encontrou-se maior teor de água no pulmão dos animais IMgr-SED ($81 \pm 0,4\%$) do que nos C-SED ($79 \pm 0,4\%$). Nas demais comparações não foram identificadas diferenças significantes (C-TR: $79 \pm 0,4\%$; IMmod-SED: $80 \pm 0,3\%$; IMmod-TR: $80 \pm 0,6\%$; IMgr-TR: $79 \pm 0,7\%$). Em síntese, animais sedentários com grandes infartos exibiram acúmulo de água – edema – nos pulmões, enquanto os animais que se submeteram a treinamento físico não tiveram o teor de água aumentado no pulmão.

DISCUSSÃO

A conduta cardiológica tradicional estabelece como benéfico, ou mesmo necessário, recomendar repouso físico

para portadores de disfunção do ventrículo esquerdo⁹. A procedência dessa proposta é intuitiva: reduzir as demandas sistêmicas que possam sobrecarregar o coração. Conflita com esse conceito a realização de exercício físico regular como medida que possa favorecer o coração. Os resultados verificados neste estudo indicam que a não-observância da conduta tradicional não só não prejudica, mas, ainda, abranda o remodelamento miocárdico e sua consequência fisiopatológica mais destacada: a insuficiência cardíaca.

Em nossos resultados, dois indicadores se destacam como convincentes do benefício promovido pelo exercício físico nos animais infartados: o teor de água do pulmão e a massa miocárdica dos átrios e do ventrículo direito.

O teor de água tecidual é uma variável extremamente constante em órgãos normais. Os nossos resultados, referentes aos animais sedentários não-infartados, configuram a mínima variabilidade do teor de água do pulmão na situação de normalidade: $78,8 \pm 0,4\%$. É consistente admitir o aumento do teor de água do pulmão, verificado em animais sedentários portadores de grandes infartos, como indicativo de congestão pulmonar^{1,20-23}. Contrariamente ao que ocorreu com as ratas do grupo IMgr-SED, os animais treinados – mesmo aqueles com grandes infartos – não tiveram aumento do conteúdo hídrico nos pulmões, sugerindo o benefício funcional possibilitado por protocolos de exercício físico adequadamente programados. Da mesma forma, os indicadores de massa miocárdica dos átrios e do ventrículo direito constituem-se em referenciais que documentam a ação benéfica do exercício. As alterações de massa dessas estruturas sinalizam para a importância da disfunção do ventrículo esquerdo e conseqüente elevação da pressão diastólica do VE, do átrio esquerdo, da circulação pulmonar e das câmaras direitas.

Foi possível verificar apenas duas referências na literatura^{15,16} que consideraram as interações entre infarto do miocárdio em ratos, teor de água dos pulmões e exercício físico. Ambos consideraram que o exercício físico pode ser benéfico na prevenção ou atenuação da congestão pulmonar; contudo, nenhum deles avaliou esse parâmetro.

A interpretação menos atenta dos resultados que indicaram redução do remodelamento miocárdico e da congestão pulmonar pode conduzir ao entendimento equivocado de que é impropriedade recomendar cautela na prática de exercício físico para os cardiopatas. A compreensão adequada desses dados inclui a percepção de que a sobrecarga cardíaca, e todos os seus inconvenientes e riscos momentâneos, não deixa de existir durante o período de realização do exercício, dada a sobrecarga cardiocirculatória que ocorre. Os benefícios gerados pela prática regular, repetida e adequadamente intensificada do exercício físico resultam das interferências neuro-humorais que são despertadas durante a atividade física e que se sustentam durante parte, ou todo o período, dos intervalos das sessões de treinamento.

Há dados consistentes indicando que da prática regular de exercício físico decorrem modificações favoráveis

para o sistema circulatório relacionadas com a atividade simpática²⁴⁻²⁸ e parassimpática²⁹, com o sistema renina-angiotensina^{24,27,30}, com a redução da pós-carga³¹, com a função endotelial^{32,33}, com as concentrações plasmáticas de aldosterona^{30,34}, endotelina³⁵⁻³⁸, arginina-vasopressina^{30,34} e ANP³⁴. Adicionalmente, interferências do exercício físico sobre o coração promovem aprimoramento da função mecânica miocárdica por ação, entre outras, sobre os canais de cálcio do sarcolema³⁹, o conteúdo de cálcio do retículo sarcoplasmático¹², a bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático^{13,40}, a fosfolambam¹⁴, a proteína trocadora sódio-cálcio^{13,40} e a responsividade dos miofilamentos ao cálcio⁴¹.

Estudos anteriores⁴² documentaram dados neuro-humorais indicativos de agravamento temporário do estado congestivo durante a realização do exercício físico. As modificações neuro-humorais relatadas guardaram relação com a intensidade do exercício. Adicionalmente, em pacientes com insuficiência cardíaca, Braith e cols.^{30,34} relataram redução da hiper-reatividade neuroendócrina verificada em repouso, após dezesseis semanas de exercício aeróbico. Essas informações destacam a importância de dois aspectos relacionados à interação exercício físico/coração: a intensidade da carga de exercício físico e a importância da sua prática regular.

Em resumo, os aumentos da massa cardíaca e do teor de água pulmonar verificados em animais sedentários com grandes infartos foram atenuados em animais submetidos a treinamento físico por natação. Esses dados sugerem que os protocolos de exercício físico regular, no período pós-infarto do miocárdio, podem atenuar os indicadores de insuficiência cardíaca e contribuir para remodelamento cardíaco favorável.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fapesp (Processo 99/04533-4), pelo CNPq (Processo 300.692/80-3 NV), pela Unifesp e pelo Centro Universitário Adventista de São Paulo (Unasp). Também somos gratos ao Prof. Dr. Antônio Carlos Cicogna, pelo ensino dos métodos com músculo papilar, e a Ednei L. Antônio, pelo suporte técnico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Hales CA, Kazemi H. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest*. 1977; 72 (3): 350-8.
2. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure: the Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management. *Circulation*. 2000; 102: 1718-23.
3. Mitani R, Haraguchi M, Takata S, et al. Excessive Ventilatory Response During Exercise in Patients With Non-Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2002; 66: 453-6.
4. Gehlbach BK, Geppert E. The Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure. *Chest*. 2004; 125: 669-82.
5. Musch TI. Effects of sprint training on maximal stroke volume of rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol*. 1992; 72 (4): 1437-44.
6. Gheorghiane M, Bonow RO. Chronic Heart Failure in the United States: a Manifestation of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998; 97 (3): 282-9.
7. La Vecchia L, Spadaro GL, Paccanaro M, et al. Predictors of right

- ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Coron. Artery Dis.* 2002; 13: 319-22.
8. Miyauchi T, Fujimori A, Maeda S, et al. Chronic Administration of an Endothelin-A Receptor Antagonist Improves Exercise Capacity in Rats with Myocardial Infarction-induced Congestive Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 44 (suppl 1): S64-S67.
 9. Smith TW, Braunwald E, Kelly RA. O Manejo da Insuficiência Cardíaca. In: Braunwald, E, editor. *Tratado de Medicina Cardiovascular.* 4ª ed. São Paulo: Roca; 1996: 497-501.
 10. Musch TI, Moore RL, Leathers DJ, Bruno A, Zelis R. Endurance training in rats with chronic heart failure induced by myocardial infarction. *Circulation.* 1986; 74: 431-41.
 11. Musch TI, Moore RL, Smaldone PG, Riedy M, Zelis R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol.* 1989; 66 (2): 712-9.
 12. Zhang XQ, NG YC, Musch TI, Moore RL, Zelis R, Cheung JY. Sprint training attenuates myocyte hypertrophy and improves Ca²⁺ homeostasis in postinfarction myocytes. *J Appl Physiol.* 1998; 84 (2): 544-52.
 13. Zhang LQ, Zhang XQ, Musch TI, Moore RL, Cheung JY. Sprint training restores normal contractility in postinfarction rat myocytes. *J Appl Physiol.* 2000a; 89: 1099-105.
 14. Zhang LQ, Zhang XQ, NG YC, et al. Sprint training normalizes Ca²⁺ transients and SR function in postinfarction rat myocytes. *J Appl Physiol.* 2000b; 89: 38-46.
 15. Bech OM, Sorensen JD, Jensen MK, Diamant B, Steiness E. Effects of long-term coenzyme Q10 and captopril treatment on survival and functional capacity in rats with experimentally induced heart infarction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 255 (1): 346-50.
 16. Libonati JR. Exercise and Diastolic Function after Myocardial Infarction. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35 (9): 1471-6.
 17. Johns TNP, Olson BJ. Experimental Myocardial Infarction. I. A Method of Coronary Occlusion in Small Animals. *Ann Surg.* 1954; 140: 675-82.
 18. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, et al. Myocardial infarction size and ventricular function in rats. *Circulation Research.* 1979; 44: 503-12.
 19. Fletcher PJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction. Effects on systolic function. *Circulation Research.* 1981; 49 (3): 618-26.
 20. Dwyer Jr EM, Greenberg HM, Steinberg G. Clinical characteristics and natural history of survivors of pulmonary congestion during acute myocardial infarction. The Multicenter Postinfarction Research Group. *Am J Cardiol.* 1989; 63 (20): 1423-8.
 21. Dwyer Jr EM, Greenberg H, Case RB. Association between transient pulmonary congestion during acute myocardial infarction and high incidence of death in six months. *Am J Cardiol.* 1986; 58 (10): 900-5.
 22. Musch TI. Elevated diaphragmatic blood flow during submaximal exercise in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993; 265: H1721-6.
 23. Jasmin JF, Mercier I, Hnasko R, et al. Lung remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: pathogenic role of reduced caveolin expression. *Cardiovascular Research.* 2004; 63 (4): 747-55.
 24. 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.
 25. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1286-92.
 26. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (5): 854-60.
 27. Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, Liu JL, Patel KP. The Regulation of Sympathetic Outflow in Heart Failure: the Roles of Angiotensin II, Nitric Oxide, and Exercise Training. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 940: 431-43.
 28. 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): 1909-17.
 29. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – what's the link? *Experimental Physiology.* 2002; 87 (4): 423-35.
 30. Braith RW, Edwards DG. Neurohormonal Abnormalities in Heart Failure: Impact of Exercise Training. *Congest Heart Fail.* 2003; 9 (2): 70-6.
 31. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients with Chronic Heart Failure: a Randomized Trial. *JAMA.* 2000; 283: 3095-101.
 32. Symons JD, Rendig SV, Stebbins CL, Longhurst JC. Microvascular and myocardial contractile responses to ischemia: influence of exercise training. *J Appl Physiol.* 2000; 88: 433-42.
 33. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, et al. Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure Improves Endothelial Function Predominantly in the Trained Extremities. *Circ J.* 2003; 67: 505-10.
 34. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (4): 1170-5.
 35. Bowles DK, Laughlin MH, Sturek M. Exercise training alters the Ca²⁺ and contractile responses of coronary arteries to endothelin. *J Appl Physiol.* 1995; 78 (3): 1079-87.
 36. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Sugawara J, Nagata Y, Goto K. Resistance Exercise Training Reduces Plasma Endothelin-1 Concentration in Healthy Young Humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 44: S443-6.
 37. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 336-41.
 38. Matsakas A, Mougios V. Opposite effect of acute aerobic exercise on plasma endothelin levels in trained and untrained men. *Med Sci Monit.* 2004; 10 (10): CR568-71.
 39. Bowles DK, Hu Q, Laughlin MH, Sturek M. Exercise training increases L-type calcium current density in coronary smooth muscle. *Am J Physiol.* 275 (Heart Circ Physiol 44) 1998; H2159-69.
 40. Lu L, Mei DF, Gu AG, et al. Exercise training normalizes altered calcium-handling proteins during development of heart failure. *J Appl Physiol.* 2002; 92: 1524-30.
 41. Wisløff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen Ø. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca²⁺ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovascular Research.* 2002; 54: 162-74.
 42. Kjaer A, Appel J, Hildebrandt P, Petersen CL. Basal and exercise-induced neuroendocrine activation in patients with heart failure and in normal subjects. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6 (1): 29-39.