

Asociación de Betabloqueantes y Entrenamiento Físico en la Insuficiencia Cardíaca de Ratones

Andréa Somolanji Vanzelli^{1,2}, Alessandra Medeiros³, Raquel de Assis Sirvente², Vera Maria Cury Salemi², Charles Mady², Patricia Chakur Brum¹

Escola de Educação Física da Universidade de São Paulo¹, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)², Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)³, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) cuenta actualmente con diversos tipos de intervenciones. De entre ellas podemos destacar la terapia con betabloqueantes (BB) y el entrenamiento físico (EF). Con todo, los efectos de la asociación de estas terapias son poco estudiados.

Objetivo: Verificar los efectos del tratamiento con BB, metoprolol (M) y carvedilol (C) asociados al EF en la IC en ratones.

Métodos: Utilizamos modelo genético de IC inducida en ratones por hiperactividad simpática. Inicialmente, dividimos los animales con IC en: sedentarios (S); entrenados (E); tratados con M (138 mg/kg) (M) o C (65 mg/kg) (C). En la segunda parte, dividimos los grupos en S; entrenado y tratado con M (ME) y entrenado y tratado con C (CE). El EF consistió en entrenamiento aeróbico en estera por 8 semanas. La tolerancia al esfuerzo se evaluó por prueba progresivo máxima y la fracción de acortamiento se evaluó (FE) por ecocardiografía. El diámetro de los cardiomiocitos y la fracción de colágeno fueron evaluados por medio de análisis histológico. Los datos fueron comparados por ANOVA de un camino con post hoc de Duncan. El nivel de significancia se consideró como $p \leq 0,05$.

Resultados: Destacando FE y remodelación cardíaca, verificamos que, aisladamente, E, M y C presentaron mejora de las variables. En la asociación, tras el período de intervención, observamos aumento de la tolerancia al esfuerzo en ME y CE (el 43% y el 33%, respectivamente). Hubo también reducción del diámetro de los cardiomiocitos (el 10% y el 9%, respectivamente) y de la fracción de colágeno (el 52% y el 63%), tras la intervención. Sin embargo, solamente CE mejoró significativamente la FE.

Conclusión: La asociación del EF a las terapias con M o C proporcionó beneficios sobre la función y remodelación cardíaca en ratones con IC. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 373-380)

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, entrenamiento, ejercicio, sistema nervioso simpático, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ratones.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es la vía final común para diversas enfermedades cardiovasculares, constituyéndose en un síndrome caracterizado por señales y síntomas relacionados a la perfusión tisular inadecuada¹ y al exceso de catecolaminas². De acuerdo con la visión hemodinámica, el síndrome de la insuficiencia cardíaca está asociada a un bajo gasto cardíaco, con consecuente bajo flujo renal, conllevando la retención de sodio y agua y la aparición de edemas periférico y pulmonar³. Otra característica común de la insuficiencia cardíaca es la remodelación cardíaca asociada a la pérdida de cardiomiocitos y al aumento de la fracción de colágeno^{4,5}.

En las dos últimas décadas, hubo notorio progreso en el tratamiento de la IC. La introducción de los agentes betabloqueantes y de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona provocó un nítido cambio en el comportamiento clínico de los pacientes, así como trajo la perspectiva de índices de supervivencia más promisorios. Ensayos clínicos mostraron reducciones relevantes de la mortalidad como nunca presentado anteriormente en el tratamiento de la IC⁶⁻¹⁰.

Las posibilidades de optimización terapéutica y clínica se amplían cuando mediciones no farmacológicas, tales como dieta y actividad física regular, son asociadas al tratamiento farmacológico convencional. De hecho, el entrenamiento físico aeróbico se viene adoptando cada vez más y sus beneficios incluyen mejora en la calidad de vida del paciente y tolerancia a esfuerzos físicos, además de la reducción en la hiperactividad de sistemas neurohumorales que está directamente relacionada a la mejora en la supervivencia del paciente¹¹ y en el balance autonómico¹²⁻¹⁴.

Correspondencia: Andréa Somolanji Vanzelli •

Rua Arnaldo Simões Pinto, 166 - Vila Bonilha - 02917-110 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: vanzelli@usp.br, andreavanzelli@gmail.com

Artículo recibido el 29/09/09; revisado recibido el 11/02/10; aceptado el 16/03/10.

En estudios anteriores de nuestro laboratorio, demostramos que la terapia con el betabloqueante carvedilol redujo significativamente la actividad nerviosa simpática en pacientes con IC¹⁵, y, más recientemente, revelamos que la terapia no farmacológica con el entrenamiento físico aerobio provocó reducción adicional en la actividad simpática de pacientes con IC que ya estaban bajo terapia con el betabloqueante carvedilol¹⁶. Estos resultados sugieren que la asociación del entrenamiento físico aeróbico al betabloqueante es capaz de optimizar la reducción en la hiperactividad de sistemas neurohumorales.

En el presente estudio, utilizamos un modelo genético de IC inducida por hiperactividad simpática en ratones para estudiar el efecto de la asociación de los betabloqueantes metoprolol o carvedilol al entrenamiento físico aeróbico sobre la función y la estructura cardíacas.

Material y métodos

Muestra

Se utilizaron ratones machos de linaje C57/BL6 con inactivación génica de los receptores α_{2A}/α_{2C} adrenergicos (α_{2A}/α_{2C} ARKO), en el grupo de edad comprendida entre los 5-7 meses de vida, provenientes del Bioterio de la Escuela de Educación Física y Deporte de la USP (n = 35). Estos ratones desarrollan señales clínicas de IC como edema pulmonar asociado a la disfunción ventricular severa a los 7 meses de edad, cuando a tasa de mortalidad es del 50%^{12,17}. La inactivación génica de los receptores α_{2A} y α_{2C} adrenergicos provoca la elevación en la liberación de noradrenalina circulante^{18,19}, siendo, por tanto, la IC observada en este modelo debido a la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

El presente estudio se aprobó en el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la USP (897/06).

En una primera etapa de nuestro trabajo, con el intuito de evaluarse el efecto de las terapias aisladas sobre las variables analizadas, dividimos los animales aleatoriamente en α_{2A}/α_{2C} ARKO sedentario (S); α_{2A}/α_{2C} ARKO entrenado (E); α_{2A}/α_{2C} ARKO tratado con metoprolol (M) α_{2A}/α_{2C} ARKO tratado con carvedilol (C). Después de conocer el efecto aislado de los tratamientos, evaluamos el efecto de las terapias asociadas y, para esto, los animales se subdividieron aleatoriamente en los siguientes subgrupos: α_{2A}/α_{2C} ARKO sedentario (S); α_{2A}/α_{2C} ARKO entrenado y tratado con metoprolol (ME) y grupo α_{2A}/α_{2C} ARKO entrenado y tratado con carvedilol (CE).

Ratones control sin IC (WT) se presentan en las figuras del estudio con una línea punteada para que se observe el valor esperado en grupo control sin insuficiencia cardíaca.

Los tratamientos se llevaron a cabo realizados vía gavaje y las dosis utilizadas fueron anteriormente probadas a fin de ajustarse y de obtenerse dosis equipotentes en la reducción de la frecuencia cardíaca de los animales, 135 mg/kg y 68 mg/kg para metoprolol y carvedilol, respectivamente^{20,21}.

El peso corporal se siguió semanalmente en balanza semianálitica (Gehaka, BG 400 - São Paulo, SP, Brasil)

Capacidad máxima de realización de ejercicio físico

La intolerancia a la realización de esfuerzos se estimó en los grupos estudiados por medio de la cuantificación de la capacidad máxima de realización del ejercicio físico (tiempo total de la prueba en segundos) a través de una prueba progresiva escalonada hasta el agotamiento, constatado cuando el animal no lograba mantener la corrida, en cinta rodante (confeccionada por servicio autónomo de la Universidad Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil) con velocidad inicial de 3 m/min y aumento de 3 m/min a cada 3 min¹².

Protocolo de entrenamiento físico aerobio

Los grupos de animales entrenados se sometieron a un programa de entrenamiento físico aeróbico en cinta rodante durante 8 semanas (de los 5 a los 7 meses de edad). Las sesiones de ejercicio se llevaron a cabo 5 veces por semana, con duración de 60 minutos por sesión e intensidad del 60% de la velocidad máxima verificada en la prueba progresiva hasta el agotamiento, que, conforme observamos en estudio anterior, corresponde al máximo estado estable del lactato²², es decir, corresponde a la máxima intensidad de ejercicio físico donde hay un equilibrio entre la producción y la remoción del lactato sanguíneo durante el ejercicio prolongado.

Registro indirecto de la presión arterial y frecuencia cardíaca

Se realizó la medición indirecta de la presión arterial mediante el método de pletismografía de cola a lo largo de las 8 semanas de intervención (*Kent Scientific*, CODA - Torrington, CT, EUA) y, a través de los pulsos de presión registrados, se calculó la frecuencia cardíaca de los ratones, conforme ya se llevó a cabo en trabajos anteriores^{13,20,21,23}.

Evaluación ecocardiográfica

El examen ecocardiográfico transtorácico se llevó a cabo antes y tras el período de intervención en todos los grupos estudiados. El examen ecocardiográfico se realizó con los animales anestesiados mediante el anestésico halotano 1%, con flujo 1 l/min de O₂ misturado al anestésico. Se utilizó el ecocardiógrafo (Acuson Corporation, Sequoia 512 - Mountain View, CA, EUA), con transductor de 15 MHz. Las imágenes se hicieron con una frecuencia de 14 MHz. A partir de la visualización del ventrículo izquierdo (corte transversal) al nivel de los músculos papilares, se llevó a cabo el modo M y las mediciones del diámetro diastólico (DDVI) y sistólico (DSVI) del ventrículo izquierdo fueron obtenidas y utilizadas para el cálculo de la fracción de acortamiento (FS). La fórmula utilizada fue: FS = (DDVI - DSVI) / DDVI. El ecocardiografista (R. S.) estaba ciego para el genotipo y para el tipo de tratamiento de los animales.

Análisis morfológicos y morfométricos cardíacos

Tras 48 horas de fijación en formalina tamponada (4%), el ventrículo izquierdo se sometió al procesamiento histológico habitual, con cortes de 2 micra y tinción por hematoxilina-eosina o picrossírius red para la cuantificación del diámetro

transverso de los cardiomiocitos y fracción de colágeno cardíaco, respectivamente. Estas mediciones se llevaron a cabo en sistema computarizado (*Leica Imaging Systems* Ltda, Quantimet 500 - Cambridge, UK, Inglaterra), con aumento de 400x y 200x, respectivamente. El diámetro de los cardiomiocitos se tuvo en cuenta a partir de un promedio de 10 valores medidos para cada animal.

La fracción del volumen de colágeno se calculó por la razón porcentual del área del tejido miocárdico sonrosado positivamente para las fibras colágenas (cantidad absoluta de colágeno) y el área total del tejido miocárdico en cada región ventricular examinada (cantidad absoluta de colágeno y miocitos), campo a campo. Un número de 15 a 20 campos se examinó para cada uno de los animales^{13,20,21,23,24}.

Análisis estadístico

Todas las variables estudiadas presentaron distribución normal, analizada por la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y, por tanto, se utilizó el análisis estadístico paramétrico. Los datos están representados en la forma de promedio \pm error estándar del promedio.

Las variables estudiadas se compararon entre los grupos por el análisis de variancia (ANOVA) de un camino (diámetro transverso de los cardiomiocitos y fracción de volumen de colágeno) o un camino con mediciones repetidas (tolerancia al esfuerzo, fracción de acortamiento y frecuencia cardíaca). Para la mortalidad, se utilizó el análisis de *log rank*. En caso de significancia, se utilizó el *post hoc* de Duncan. Para todos los análisis, se adoptó como nivel de significancia $p < 0,05$. El software para análisis estadística utilizado fue el *Statistica* Versión 6.0.

Resultados

Efecto aislado de los tratamientos (entrenamiento físico, metoprolol y carvedilol sobre la tolerancia al esfuerzo, función contráctil y estructura cardíaca)

En la Figura 1, Panel A, que resalta los efectos aislados de los tratamientos en la tolerancia al esfuerzo, se observa que el entrenamiento físico aisladamente proporcionó mejora significativa de la tolerancia al esfuerzo, lo que no se observa en los grupos tratados con los betabloqueantes metoprolol y carvedilol. En cuanto a la función ventricular, podemos notar que todos los tratamientos (EF, M o C) mejoraron de manera similar la fracción de acortamiento (Figura 1B).

Con relación a los efectos en la estructura cardíaca, el entrenamiento físico aisladamente no proporcionó reducción significativa del diámetro transverso de los cardiomiocitos, con todo, tuvo efectos similares a las terapias farmacológicas en la reducción de la fracción de colágeno cardíaco (Figuras 1C y 1D).

Efecto de la asociación del entrenamiento físico al tratamiento con los betabloqueantes

Durante el período experimental, la masa corporal de los animales se evaluó semanalmente. Observamos que los animales $a_{2A}a_{2C}$ ARKO presentaban inicialmente una masa

corporal menor que los animales del grupo control WT ($22,2 \pm 1,3$ g vs $28,3 \pm 2,2$ g, $p \leq 0,05$). Ningún de los grupos presentó alteración en la masa durante el período de intervención.

Evaluamos adicionalmente la curva de mortalidad durante el período de intervención y no observamos diferencia significativa entre los grupos (40,0% vs el 20% y el 18% para los grupos S, ME y CE, respectivamente, $p \leq 0,05$).

Tolerancia al esfuerzo máximo

En la Figura 2, se nota que la asociación del entrenamiento físico a la terapia con betabloqueantes mejoró significativamente la tolerancia al esfuerzo cuando comparada al grupo tratado con salina (S).

Cabe resaltar que la tolerancia al esfuerzo en los animales $a_{2A}a_{2C}$ ARKO alcanzó los valores observados en los ratones control sin IC (Figura 2, línea punteada) y los grupos entrenados y tratados con los betabloqueantes metoprolol y carvedilol fueron igualmente eficaces en mejorar la tolerancia al esfuerzo (el 43% y el 33% de aumento, respectivamente).

Frecuencia cardíaca y presión arterial

Como se puede observar en la Figura 3, los ratones $a_{2A}a_{2C}$ ARKO presentan taquicardia de reposo cuando comparados a los ratones control WT (711 ± 3 vs 617 ± 24 lpm, respectivamente, $p \leq 0,05$). La asociación del entrenamiento físico a las terapias con betabloqueantes redujeron de manera similar a la frecuencia cardíaca de los ratones $a_{2A}a_{2C}$ ARKO, a partir de la 4ª semana de intervención, para valores semejantes a frecuencia observada en los ratones control sin IC (WT, línea punteada). No hubo diferencia en la presión arterial entre los grupos a lo largo de las 8 semanas de intervención ($114 \pm 7,3$ mmHg en la 8ª semana del estudio).

Fracción de acortamiento

Tras el período de 8 semanas de intervención, solamente el grupo $a_{2A}a_{2C}$ ARKO entrenamiento y tratado con carvedilol (CE) mejoró significativamente los valores de fracción de acortamiento (Figura 4) cuando comparado al grupo $a_{2A}a_{2C}$ ARKO tratado con salina ($20 \pm 0,8$ vs $15 \pm 0,4\%$, respectivamente, $p \leq 0,05$), alcanzando valores semejantes a los del grupo control sin IC (WT). Interesante, la asociación del metoprolol con EF no mejoró la fracción de acortamiento. Este resultado fue inesperado, ya que el metoprolol y el EF, aisladamente, fueron capaces de aumentar la fracción de acortamiento (Figura 1B).

Diámetro dos cardiomiocitos y fracción de colágeno

La evaluación morfológica cardíaca reveló que ambos betabloqueantes asociados al entrenamiento físico fueron igualmente eficaces en reducir significativamente el diámetro transverso de los cardiomiocitos (el 10% y el 9% para los grupos entrenados y tratados con metoprolol y carvedilol, respectivamente) y la fracción de colágeno cardíaco (el 52% y el 63% para los grupos entrenados y tratados con metoprolol y carvedilol, respectivamente), lo que sugiere un posible efecto de remodelación cardíaca reversa asociada a los efectos

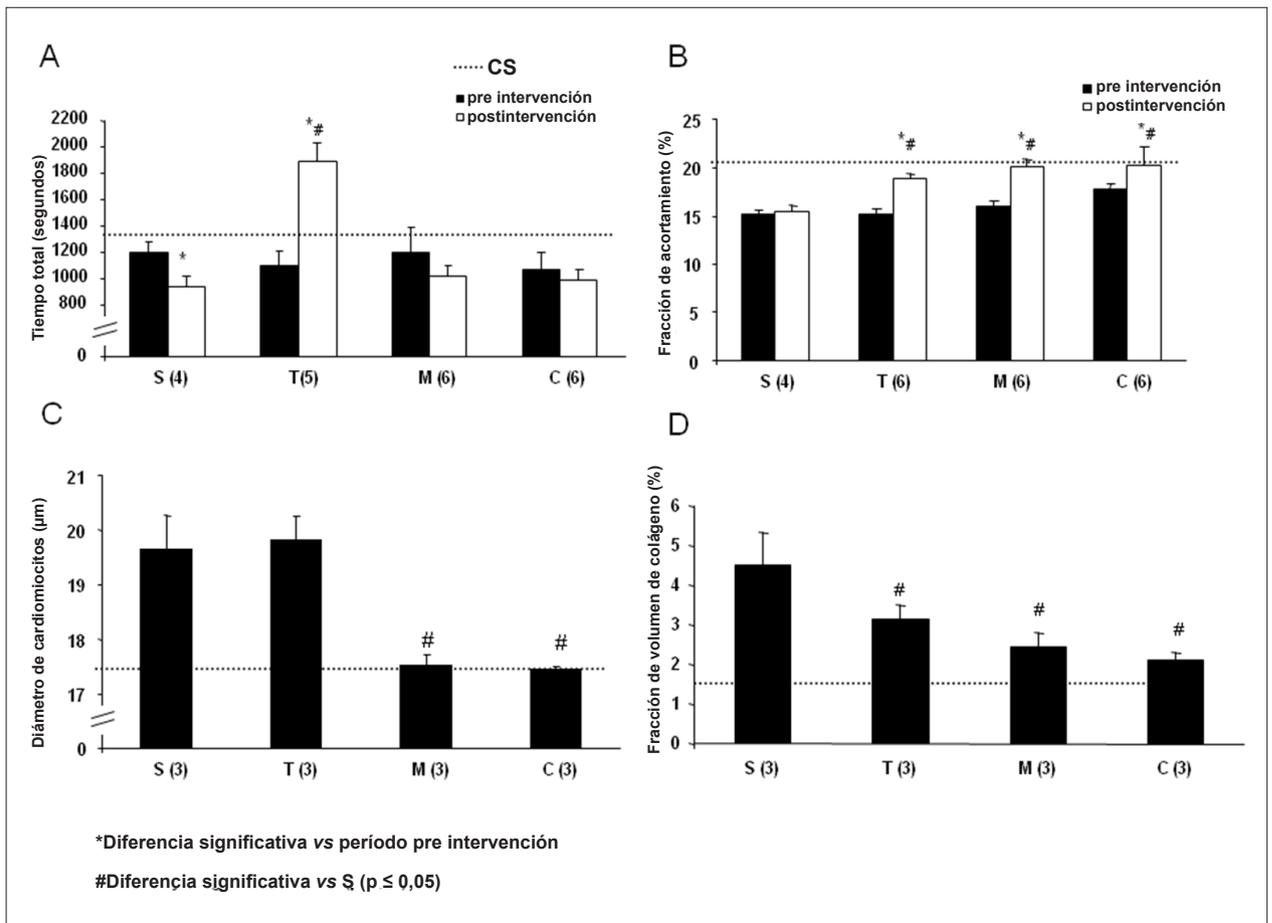


Fig. 1 - Efectos aislados de los tratamientos bajo la tolerancia al esfuerzo (Painel A), fracción de acortamiento (Painel B), diámetro de los cardiomiocitos (Painel C) y fracción de colágeno (Painel D) en ratones α_{2A}/α_{2C} ARKO control (S), entrenados (E), sometidos al tratamiento farmacológico con metoprolol (M) o carvedilol (C).

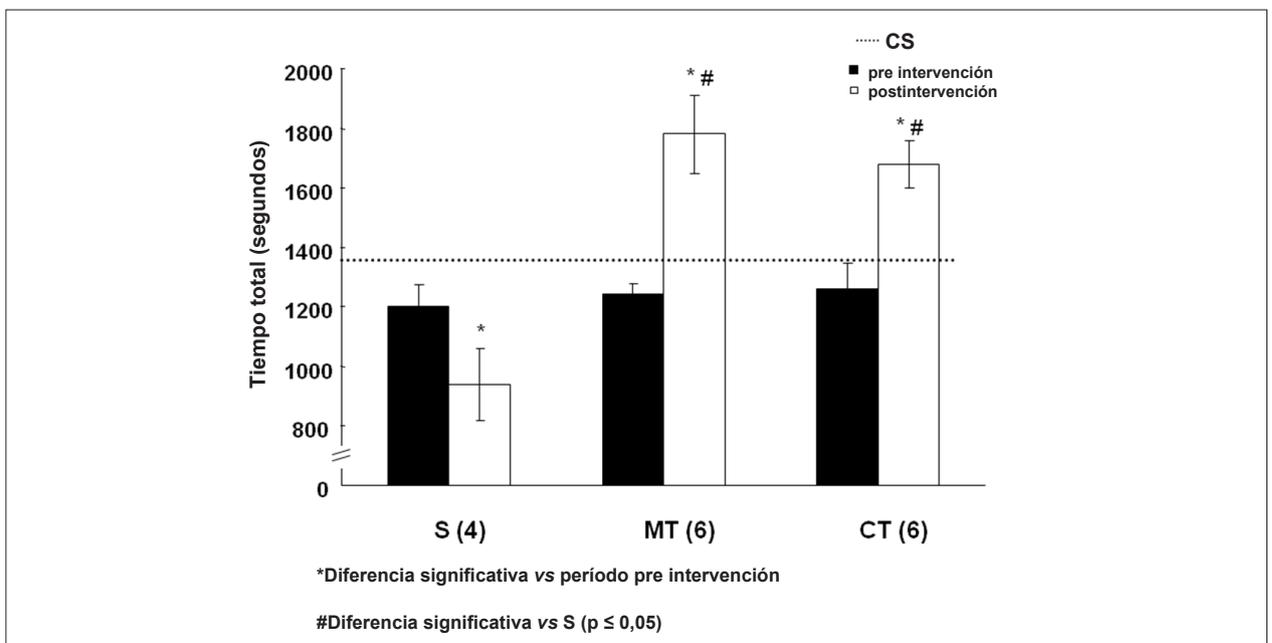


Fig. 2 - Tiempo total (segundos) de la prueba progresiva hasta el agotamiento en ratones α_{2A}/α_{2C} ARKO control (S) y sometidos a la asociación del tratamiento farmacológico con metoprolol (ME) o carvedilol (CE) con el entrenamiento físico en el período pre (5 meses de edad) y postintervención (7 meses de edad).

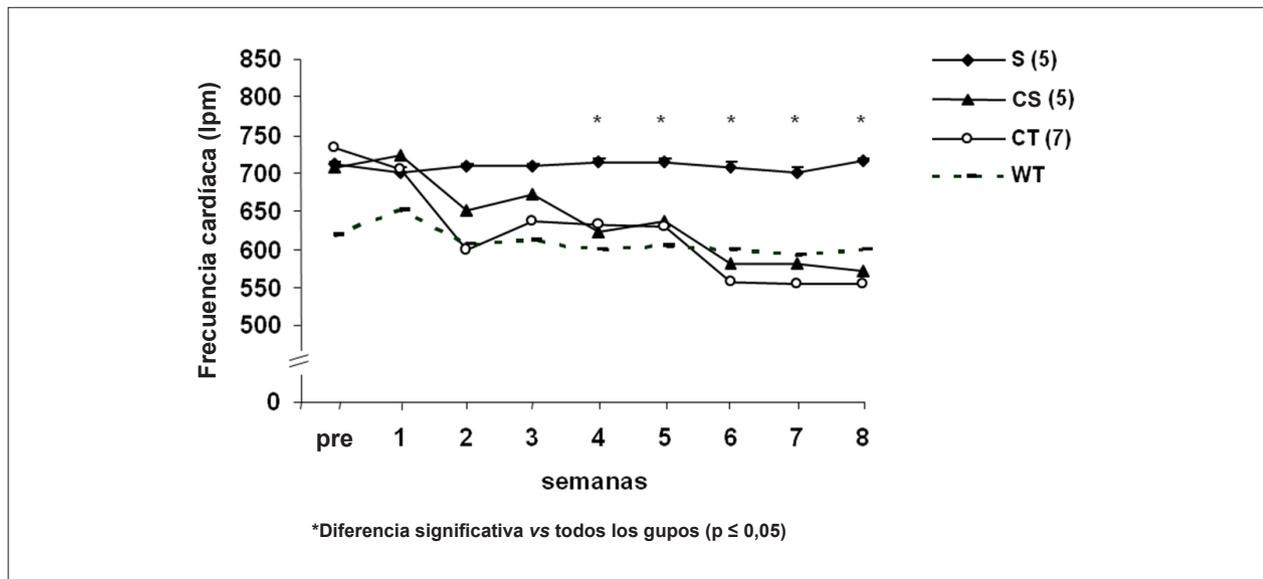


Fig. 3 - Frecuencia cardíaca a lo largo del período de intervención en ratones α_{2A}/α_{2C} ARKO control (S) y sometidos a la asociación del tratamiento farmacológico con metoprolol (ME) o carvedilol (CE) con el entrenamiento físico en el período pre (5 meses de edad) y postintervención (7 meses de edad).

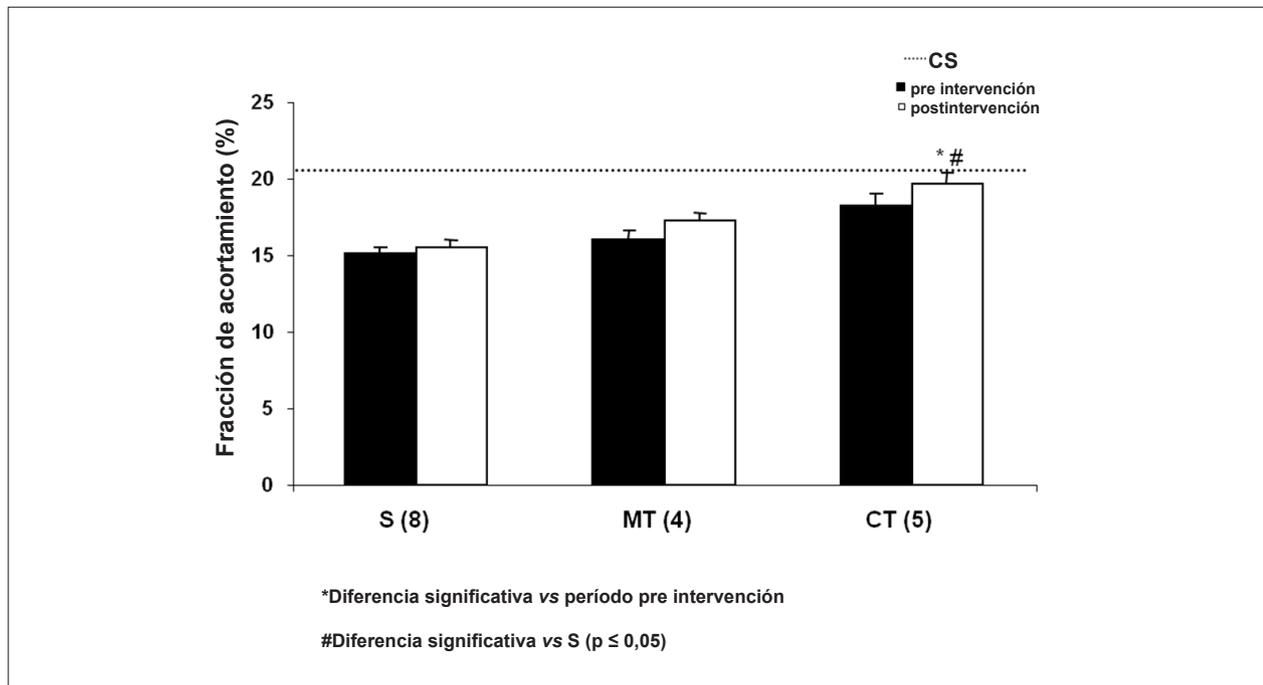


Fig. 4 - Fracción de acortamiento antes y después del período de intervención en ratones α_{2A}/α_{2C} ARKO control (S) y sometidos a la asociación del tratamiento físico al tratamiento farmacológico con metoprolol (ME), carvedilol (CE) en el período pre (5 meses de edad) y postintervención (7 meses de edad).

combinados de ambos betabloqueantes al entrenamiento físico (Figura 5).

Discusión

En los ratones que constituyen tal modelo de cardiomiopatía inducida por hiperactividad simpática, así como en la IC clínica, es muy común la observación de los signos clínicos,

como la intolerancia a los esfuerzos, el edema pulmonar, la disminución de la función cardíaca y la remodelación cardíaca. Es importante resaltar que, aun sin establecer una relación causa-efecto sobre la hiperactividad simpática en la insuficiencia cardíaca clínica, el desequilibrio autonómico juega un importante rol en el pronóstico del paciente, lo que vuelve el modelo de ratones utilizado en el presente estudio lo más interesante, ya que, posibilita estudiar el efecto directo

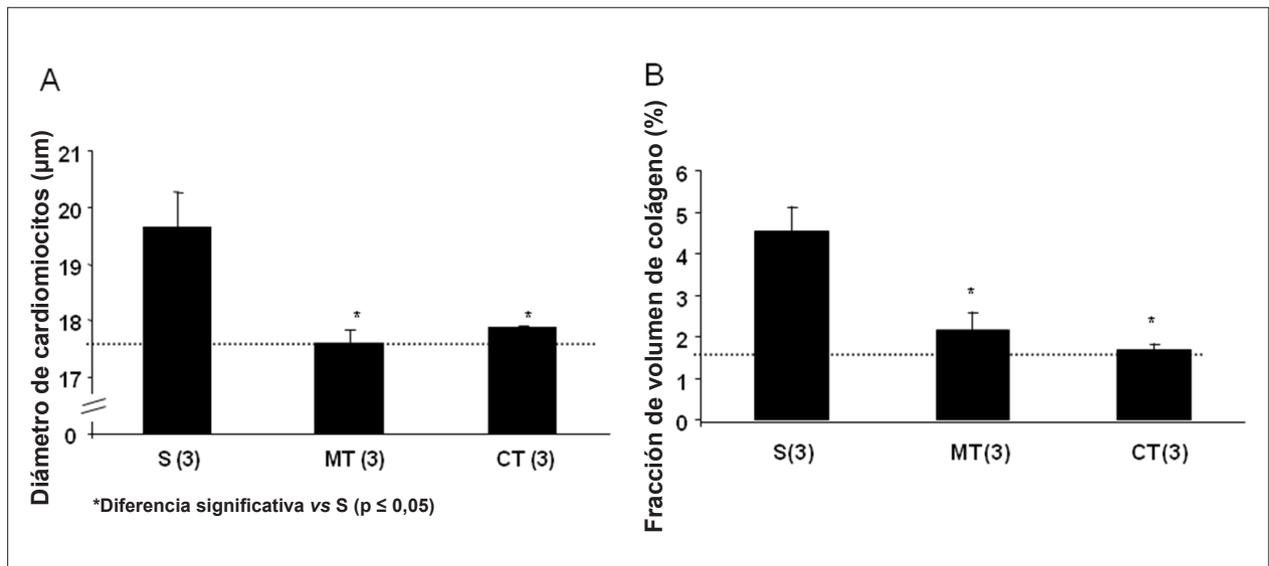


Fig. 5 - Diámetro de los cardiomiocitos (Panel A) y fracción de colágeno (Panel B) evaluados en ratones α_{2A}/α_{2C} -ARKO control (S) y sometidos a la asociación del entrenamiento físico al tratamiento farmacológico con metoprolol (ME) o carvedilol (CE) en el período postintervención (7 meses de edad).

de la hiperactividad simpática en la IC.

Tras hacerse esta observación, los principales resultados de este estudio en ratones con IC inducida por hiperactividad simpática fueron:

1) Ambos metoprolol y carvedilol, cuando asociados al entrenamiento físico, mejoraron de manera similar a la tolerancia a los esfuerzos y redujeron de manera equipotente la taquicardia de reposo;

2) El entrenamiento físico y las terapias farmacológicas aisladamente, además de la asociación del carvedilol al entrenamiento físico, mejoraron significativamente la fracción de acortamiento;

3) Ambos metoprolol y carvedilol asociados al entrenamiento físico redujeron similarmente la fracción de volumen de colágeno cardíaco y el diámetro transversal de los cardiomiocitos.

Anteriormente, evidenciamos que el entrenamiento físico mejora la fracción de acortamiento en la insuficiencia cardíaca por mejora en el transiente de calcio y del perfil de expresión de las proteínas que regulan el flujo de Ca^{2+} intracelular^{13,23}. Además de ello, mostramos también que el carvedilol es más eficaz en reducir el estrés oxidativo que en mejorar el transiente de Ca^{2+} cardíaco²⁰. Por tanto, esta combinación puede potencializar los efectos benéficos de ambas terapias sobre la función cardíaca. Ya la asociación del metoprolol con el entrenamiento físico parece ser menos pronunciada, muy probablemente en virtud del metoprolol también tener su efecto cardíaco semejante al del EF, o sea, más asociado al transiente de calcio y no a la reducción del estrés oxidativo²⁰.

Aunque el carvedilol y el metoprolol hayan tenido efecto diferenciado en la asociación con el entrenamiento físico sobre la contractilidad ventricular, ambos, cuando asociados al entrenamiento físico, fueron igualmente eficaces en mejorar la tolerancia a los esfuerzos.

El aumento de la tolerancia a la realización de esfuerzo

físico no depende exclusivamente de la mejora de la función cardíaca, sino de la asociación de un mejor desempeño cardíaco con adaptaciones benéficas en blancos no cardíacos. Esto puede incluir la respuesta vasodilatadora en el endotelio vascular, en la distribución del gasto cardíaco y en la respuesta ventilatoria²⁵, así como modificaciones en la musculatura esquelética.

Análisis de la estructura muscular esquelética, realizadas en el mismo modelo genético utilizado en este estudio, con ratones α_{2A}/α_{2C} -ARKO, a los 7 meses de edad, por medio de la técnica de histoquímica para ATPase miosínica, mostraron disminución del área seccional de las fibras musculares, alteración fenotípica de las fibras del tipo I para fibras del tipo II y rarefacción capilar. Las alteraciones descriptas parecen todavía estar acompañadas por el cambio del perfil metabólico, con reducción de la actividad de enzimas oxidativas²⁶. Tal hecho puede estar asociado a la reducción progresiva de la tolerancia al esfuerzo, observada en el presente estudio.

En lo que toca a los efectos de los betabloqueantes en la tolerancia al esfuerzo, varios estudios en la literatura examinaron su uso en portadores de diversas cardiopatías^{27,28}. Los ensayos clínicos que perduraron por más de un mes observaron mejoras significativas en la función ventricular, pero muy sutiles en la tolerancia al esfuerzo^{27,28}. Por tanto, el entrenamiento físico parece ejercer rol fundamental en la mejora de la tolerancia a la realización de esfuerzo en la insuficiencia cardíaca de estos ratones, corroborando otros estudios que muestran el mismo efecto^{29,30}.

De modo parecido al resultado de la tolerancia a la realización de esfuerzo, observamos comportamientos semejantes en la reducción de frecuencia cardíaca en los grupos metoprolol y carvedilol asociados al entrenamiento físico. Ambos tuvieron efecto equipotente sobre la FC, reduciéndola a valores semejantes a los observados en los ratones WT (línea punteada) y, por tanto, mostrando la

eficacia del tratamiento con los dos betabloqueantes en la disminución de la taquicardia presentada en este modelo de cardiomiopatía, que está relacionada a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Tales efectos bradicárdicos, por tanto, pueden sugerir una mejora en el balance autonómico en estos ratones, que, a su vez, está relacionada a una mejora del pronóstico y de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca^{16,31}. Además de ello, los valores elevados de la frecuencia cardíaca también emergen como predictores independientes de mortalidad en la población en general^{32,33}.

Aliada a las alteraciones en la función ventricular, nuestros resultados también sugieren la remodelación cardíaca en los ratones con insuficiencia cardíaca (Figura 4). Ambos los betabloqueantes en asociación con el entrenamiento físico presentaron efectos benéficos en la estructura cardíaca, lo que previno la hipertrofia de los cardiomiocitos y el aumento del colágeno cardíaco.

De hecho, el entrenamiento físico tiene efecto en la remodelación reversa asociada a la reducción en la vía de señalización de la calcineurina, que está relacionada a la hipertrofia patológica³⁴ o activación de la vía de Akt asociada a la hipertrofia fisiológica³⁵. Por tanto, la asociación del EF a los betabloqueantes es una conducta a adoptar, una vez que la remodelación está altamente relacionada al óbito en pacientes con IC³⁶⁻³⁸.

Otros efectos del entrenamiento físico, minimizando el proceso de falla del miocardio, han sido recientemente evidenciados y pueden estar asociados, de entre otros factores, a la reducción de proteínas asociadas a la fibrosis y

a la remodelación cardíaca^{39,40}.

Conclusión

La asociación de entrenamiento físico a las terapias con metoprolol o carvedilol mejoró de modo semejante a tolerancia al esfuerzo y mejoró también la estructura cardíaca de los ratones con IC inducida por hiperactividad simpática. Sin embargo, solamente el carvedilol cuando asociado al EF mejoró la contractilidad.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina y a la Escuela de Educación Física y Deporte de la Universidad de São Paulo. A la FAPESP por el financiamiento del estudio (06/56123-0, 05/59740-7). P. C. B. tiene una beca investigador nivel ID del CNPq (301519/2008-0).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por la FAPESP.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Andréa Somolani Vanzelli por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Referencias

- Adamopoulos S, Parisis JT, Kremastinos DT. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003; 90 (1): 1-14.
- Opie LH, Walpoth B, Barsacchi R. Calcium and catecholamines: relevance to cardiomyopathies and significance in therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17 (Suppl 2): 21-34.
- Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle--Part I. *J Card Fail.* 1997; 3 (4): 319-34.
- Grimm D, Huber M, Jabusch HC, Shakibaie M, Fredersdorf S, Paul M, et al. Extracellular matrix proteins in cardiac fibroblasts derived from rat hearts with chronic pressure overload: effects of beta-receptor blockade. *J Mol Cell Cardiol.* 2001; 33 (3): 487-501.
- Kunst G, Kress KR, Gruen M, Uttenweiler D, Gautel M, Fink RH. Myosin binding protein C, a phosphorylation-dependent force regulator in muscle that controls the attachment of myosin heads by its interaction with myosin S2. *Circ Res.* 2000; 86 (1): 51-8.
- Rationale, design, and organization of the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). The International Steering Committee. *Am J Cardiol.* 1997; 80 (9B): 54J-8J.
- Carvedilol saves lives--new data from landmark trials prove survival benefits in heart failure and post myocardial infarction. *Cardiovasc J S Afr.* 2001; 12 (2): 122-3.
- Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1985; 55 (4): 471-5.
- Cesario DA, Fonarow GC. Beta-blocker therapy for heart failure: the standard of care. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3 (1): 14-21.
- Metra M, Nodari S, Bordonali T, Milani P, Lombardi C, Bugatti S, et al. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure: from pathophysiology to clinical pharmacology and trial results. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3 (4): 569-78.
- Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol.* 2009; 105 (6): 843-50.
- Brum PC, Kosek J, Patterson A, Bernstein D, Kobilka B. Abnormal cardiac function associated with sympathetic nervous system hyperactivity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283 (5): H1838-45.
- Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS, Rosa KT, Mattos KC, Casarini DE, et al. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol.* 2008; 104 (1): 103-9.
- Stickland MK, Miller JD. The best medicine: exercise training normalizes chemosensitivity and sympathoexcitation in heart failure. *J Appl Physiol.* 2008; 105 (3): 779-81.
- De Matos LD, Gardenghi G, Rondon MU, Soufen HN, Tirone AP, Barretto AC, et al. Impact of 6 months of therapy with carvedilol on muscle sympathetic nerve activity in heart failure patients. *J Card Fail.* 2004; 10 (6): 496-502.

16. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9 (6-7): 630-6.
17. Ferreira JC, Bacurau AV, Evangelista FS, Coelho MA, Oliveira EM, Casarini DE, et al. The role of local and systemic renin angiotensin system activation in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294 (1): R26-32.
18. Davies MF, Tsui JY, Flannery JA, Li X, DeLorey TM, Hoffman BB. Augmentation of the noradrenergic system in alpha-2 adrenergic receptor deficient mice: anatomical changes associated with enhanced fear memory. *Brain Res.* 2003;986 (1-2): 157-65.
19. Kurnik D, Muszkat M, Friedman EA, Sofowora GG, Diedrich A, Xie HG, et al. Effect of the alpha2C-adrenoreceptor deletion322-325 variant on sympathetic activity and cardiovascular measures in healthy subjects. *J Hypertens.* 2007; 25 (4): 763-71.
20. Bartholomeu JB, Vanzelli AS, Rolim NP, Ferreira JC, Bechara LR, Tanaka LY, et al. Intracellular mechanisms of specific beta-adrenoceptor antagonists involved in improved cardiac function and survival in a genetic model of heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 45 (2): 240-9.
21. Medeiros A, Vanzelli AS, Rosa KT, Irigoyen MC, Brum PC. Effect of exercise training and carvedilol treatment on cardiac function and structure in mice with sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41 (9): 812-7.
22. Ferreira JC, Rolim NP, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34 (8): 760-5.
23. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM, et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics.* 2007; 29 (3): 246-52.
24. Xu R, Lin F, Zhang S, Chen X, Hu S, Zheng Z. Signal pathways involved in reverse remodeling of the hypertrophic rat heart after pressure unloading. *Int J Cardiol.* 2009. [Epub ahead of print].
25. Pina IL, Daoud S. Exercise and heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2004; 52 (6): 537-46.
26. Bacurau AV, Jardim MA, Ferreira JC, Bechara LR, Bueno CR Jr, Alba-Loureiro TC, et al. Sympathetic hyperactivity differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. *J Appl Physiol.* 2009; 106 (5): 1631-40.
27. Al-Nasser F, Yousufuddin M, Al-Nozha F, Anker SD, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Effect of carvedilol on exercise tolerance in patients with chronic heart failure and a restrictive left ventricular filling pattern. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (10): 1281-3.
28. Gullestad L, Dolva LO, Soyland E, Kjekshus J. Difference between beta-1-selective and non-selective beta-blockade during continuous and intermittent exercise. *Clin Physiol.* 1988; 8 (5): 487-99.
29. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J.* 1998; 19 (3): 466-75.
30. Tyni-Lenne R, Gordon A, Europe E, Jansson E, Sylven C. Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. *J Card Fail.* 1998; 4 (1): 9-17.
31. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009; 135 (3): 302-7.
32. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1980; 112 (6): 736-49.
33. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113 (6): 1489-94.
34. Oliveira RS, Ferreira JC, Gomes ER, Paixao NA, Rolim NP, Medeiros A, et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *J Physiol.* 2009; 587 (Pt 15): 3899-910.
35. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *J Cell Physiol.* 2008; 214 (2): 316-21.
36. Meris A, Amigoni M, Uno H, Thune JJ, Verma A, Kober L, et al. Left atrial remodelling in patients with myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALIANT Echo study. *Eur Heart J.* 2009; 30 (1): 56-65.
37. Udelson JE, Konstam MA. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2002; 8 (6 Suppl): S465-71.
38. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schaliq MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1580-6.
39. Garcarena CD, Pinilla OA, Nolly MB, Laguens RP, Escudero EM, Cingolani HE, et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2009; 53 (4): 708-14.
40. Xu X, Wan W, Powers AS, Li J, Ji LL, Lao S, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44 (1): 114-22.