

Treinamento Físico de Natação Promove Remodelamento Cardíaco e Melhora a Perfusão Sanguínea no Músculo Cardíaco de SHR Via Mecanismo Dependente de Adenosina



Swimming Physical Training Promotes Cardiac Remodeling and Improves Blood Perfusion in the Cardiac Muscle of SHR Via Adenosine-Dependent Mechanism

Juliana Gonçalves de Barros¹
Fernanda Roque Redondo¹
Fernanda de Souza Zamo²
Katt Cristina Mattos¹
Kátia De Angelis²
Maria Cláudia Irigoyen²
Edilamar Menezes de Oliveira¹

1. Laboratório de Bioquímica da Atividade Motora - Escola de Educação Física e Esporte da USP São Paulo - SP - Brasil.
2. Instituto do Coração do Hospital da Clínicas (InCor - FMUSP) São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Laboratório de Bioquímica da Atividade Motora, Escola de Educação Física e Esporte da USP Av. Prof. Mello Moraes, 65 - Butantã 05508-900 - São Paulo - SP E-mail: barros.sbah@gmail.com

RESUMO

Introdução: Exercícios físicos são utilizados como terapia não farmacológica para o tratamento da hipertensão arterial, e o treinamento físico (TF) por natação é reconhecido por produzir remodelamento cardíaco em animais experimentais. Entretanto, a ação vasodilatadora da adenosina (ado) resultante do exercício físico como prevenção e tratamento da hipertensão é pouco explorada. **Objetivo:** Avaliar o remodelamento cardíaco e o papel da adenosina na distribuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio após treinamento físico em SHR. **Método:** 28 SHR machos babies e adultos foram submetidos ao TF aeróbio de natação, durante 10 semanas (5x/sem -1h/dia). Foram utilizados protocolos de microesferas coloridas para avaliar fluxo sanguíneo, técnicas de morfologia para avaliar hipertrofia cardíaca e análises bioquímicas para verificar atividade de enzimas envolvidas na formação de adenosina. **Resultados:** TF por natação atenuou a evolução da HA em SHR babies (S: 145 ± 2; T: 140 ± 2mmHg), promoveu bradicardia de repouso em SHR adultos (S: 340 ± 4; T: 321 ± 6bpm) e desenvolveu HC nos dois grupos (TB: 12%; TA: 10%). Na condição basal, o TF aumentou o FS coronário em SHR babies (S: 4.745 ± 2.145; T: 6.970 ± 2.374mi/coração) e maior resposta vasodilatadora à infusão de adenosina foi observada (S: 18.946 ± 6.685; T: 25.045 ± 7.031mi/coração). Neste grupo, o TF promoveu maior atividade da enzima 5'-nucleotidase, levando à maior formação de adenosina (S: 0,45 ± 0,09; T: 1,01 ± 0,05). **Conclusão:** O TF de natação, além de desenvolver HC e apresentar maior hidrólise de AMP, promoveu aumento no FS coronário, sendo mostrado que desempenha um importante papel na regulação da hipertensão

Palavras-chave: hipertrofia, fluxo sanguíneo coronário, microesferas coloridas.

ABSTRACT

Exercise training (ET) has been used as non-pharmacological therapy for hypertension treatment and swimming physical training is recognized for yielding cardiac remodeling in experiments. However, little is known on the effects of adenosine (Ado) resulting from ET as hypertension prevention and treatment. **Objective:** To evaluate cardiac remodeling and the role of adenosine in cardiac blood flow distribution (BF) to the myocardium after aerobic ET on SHR. **Methods:** 28 male SHR, babies and adults, were submitted to swimming training protocol during 10 weeks (5 times a week - 1 h a day). Colored micro spheres protocols were used to evaluate blood flow, morphological techniques were used to evaluate cardiac hypertrophy and biochemical analysis were performed to verify enzyme activity in the adenosine formation. **Results:** ET attenuated the evolution of hypertension in the SHR babies group (S: 145 2; T: 140 2mmHg), HR was lower in adult SHR (S: 340 4; T: 321 6bpm) and CH increased in both groups (TB: 12%; TA: 10%). At basal condition, BF was increased in trained babies (S: 4.745 ± 2.145; T: 6.970 ± 2.374mi/heart) and higher vasodilatation response was observed due to adenosine infusion (S: 18.946 ± 6.685; T: 25.045 ± 7.031mi/heart). In this group, the ET promoted a higher 5'-nucleotidase enzyme activity leading to a higher adenosine formation (S: 0.45 ± 0.09; T: 1.01 ± 0.05). **Conclusion:** The swimming training developed CH as well as increased adenosine formation, leading to higher coronary blood flow, and its important role in hypertension regulation was demonstrated.

Keywords: hypertrophy, coronary blood flow, colored microspheres.

INTRODUÇÃO

Em animais experimentais SHR, os efeitos do exercício físico sobre a pressão arterial dependem da idade e do grau de hipertensão com que estes animais começaram o protocolo de treinamento⁽¹⁾. Humanos hipertensos e ratos SHR treinados apresentam redução da PA de

repouso associada à diminuição da atividade simpática periférica e do débito cardíaco⁽²⁾. Neste aspecto, a normalização do tônus simpático cardíaco exacerbado, observada em ratos SHR treinados, estaria associada à bradicardia de repouso e, conseqüentemente, à redução do débito cardíaco.

O treinamento físico de baixa intensidade causa redução significativa da resistência vascular periférica, determinada por redução da vasoconstrição, melhora da função endotelial e alterações estruturais da microcirculação. SHR submetidos a treinamento aeróbico de baixa intensidade (50 a 60% $VO_{2máx}$) apresentaram redução consistente dos níveis pressóricos⁽³⁾.

Além da ação vasodilatadora coronariana, a adenosina tem um papel de destaque na regulação do fluxo sanguíneo coronário, apresentando um importante papel no sistema cardiovascular⁽⁴⁾. Assim, a presença de níveis adequados de adenosina vascular liberada durante a prática de exercício pode ser importante na prevenção e tratamento da hipertensão, podendo influenciar o fluxo sanguíneo para o miocárdio. Desta forma, o objetivo do trabalho foi avaliar o remodelamento cardíaco e papel da adenosina na distribuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio após treinamento físico em SHR.

MÉTODO

Amostra: 28 SHR machos com um (baby) e três (adultos) meses de vida, cedidos pelo Biotério da Faculdade de Medicina da USP, divididos em quatro grupos: babies sedentários (grupo 1); babies treinados (grupo 2); adultos sedentários (grupo 3) e adultos treinados (grupo 4). Os ratos foram mantidos em gaiolas no Biotério do Laboratório de Bioquímica da Atividade Motora, em local com temperatura ambiente entre 22° e 24°C e luz controlada em ciclo inverso de 12h (claro-escuro). Ração e água ad libitum. A pesquisa intitulada "O papel da adenosina como reguladora do fluxo sanguíneo em ratos espontaneamente hipertensos jovens e adultos: efeitos do treinamento físico" foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP sob o protocolo de pesquisa nº 961/06. O controle ponderal semanal foi realizado em balança semianalítica de precisão (Gehaka) durante todo o período de estudo.

Treinamento físico dos animais: realizado segundo o protocolo adaptado de Medeiros⁽⁵⁾. Cinco vezes por semana, durante 10 semanas com duração de 60 minutos e aumento gradual da sobrecarga de trabalho (peso na cauda) até atingir 5% do peso corporal do animal (tabela 1).

Protocolo de natação

Tabela 1. Protocolo de natação, com tempo de treinamento da 1ª a 10ª semana, realizado de 2ª a 6ª feira.

Semanas	2ª feira	3ª feira	4ª feira	5ª feira	6ª feira
1ª	15min. s/s	20min. s/s	40min. s/s	60min. s/s	60min. s/s
2ª	40min. 3%pc	50min. 4%pc	60min. 5%pc	60min. 5%pc	60min. 5%pc
3-10ª	40min. 5%pc	50min. 5%pc	60min. 5%pc	60min. 5%pc	60min. 5%pc

(s/s) = sem sobrecarga (pc) = peso corporal

Medida direta da pressão arterial e da frequência cardíaca: os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40mg/kg, ip) e canulados 24 horas após a última sessão de treinamento. Dois cateteres P10 preenchidos com salina inseridos na artéria e veia femoral direita. Um terceiro cateter de polietileno P50 foi utilizado para a canulação do ventrículo esquerdo pela artéria carótida direita. O cateter foi então inserido até o ventrículo e sua posição determinada pela observação da característica da onda de pressão ventricular e confirmada posteriormente por necropsia. A cânula foi conectada a um transdutor eletromagnético (P23 Db; Gould-Statham) e a um amplificador (Genral Purpose Amplifier-Stemtech, Inc.) com registro em tempo real (SIATEMA CODAS) a uma frequência de amostragem de 1.000Hz por canal.

Infusão das microesferas no ventrículo esquerdo: solução contendo 200.000 esferas brancas/180µl foi infundida no ventrículo esquerdo por meio da extensão de cateter P50 (75cm), que foi conectada a uma seringa de 1ml com salina pré-aquecida (40°C) contendo Tween 80 (0,01%). A outra cânula posicionada na aorta abdominal foi conectada a uma seringa de 1ml pré-heparinizada para retirada de sangue durante a infusão. Dez segundos antes da injeção das esferas iniciou-se a retirada de sangue através de uma bomba (Infusion and Withdrawl Pump, Harvard Apparatus, South Natick, Mass, EUA) a um fluxo de 0,5ml/min, contínuo por 75 segundos após o início da infusão. Em uma segunda etapa, o procedimento foi repetido, porém com microesferas na cor vermelha, antecedido pela administração do vasodilatador adenosina na dose de 300µg/kg/min, através da cânula localizada na veia femoral. Cada amostra de sangue retirada foi pesada e identificada. Um total de 4ml de reagente de hemólise foi adicionado e a amostra foi centrifugada durante 30 minutos a 2.000g. O sobrenadante foi desprezado e 2ml de hidróxido de sódio (2N) foi acrescentado ao tubo. As amostras foram incubadas em banho-maria (BM) a uma temperatura de 70°C, seguindo a partir deste momento o mesmo procedimento dos demais tecidos.

Estudo morfológico: ao final do protocolo experimental os animais foram decapitados, o coração removido da cavidade torácica e dissecado para separar o VE (parede livre do ventrículo esquerdo e septo), VD (ventrículo direito) e átrios (átrio direito e esquerdo). A hipertrofia cardíaca foi avaliada a partir da relação entre o peso da cavidade do VE (peso úmido) e o peso corporal do rato em mg/g.

Tecidos: processados segundo técnica adaptada de Hakkinen *et al.*⁽⁶⁾. Após a retirada do tecido, o mesmo foi pesado e identificado. Após a adição de 4ml de hidróxido de sódio (2N), os tubos foram tampados e colocados em banho-maria (BM) a 70°C por aproximadamente duas horas. As amostras foram agitadas (Vortex Maxi Mix II, Thermolyne, Dubuque, Iowa, EUA) a cada 15 minutos até a diluição dos tecidos nos reagentes de digestão I e II. As leituras de absorvância no espectrofotômetro (DU-640 Spectrophotometer, Beckmann Instruments, Inc., Fullerton, CA, EUA) foram realizadas em cubeta de quartzo de 0,7ml (Sigma), onde foram colocados 200µl do sobrenadante de cada amostra centrifugada. Os picos dos espectros de absorvância das microesferas brancas e vermelhas foram, respectivamente, 370 e 530nm, utilizando uma largura de banda de luz < 1,8nm. A absorvância mínima aceitável foi de 0,01AU.

Determinação do número de microesferas: soluções com número conhecido de microesferas foram processadas. A média da absorvância destas amostras permite determinar uma constante de leitura do espectrofotômetro para as microesferas vermelhas e brancas. Calculo do número de microesferas nos tecidos:

$$N^{\circ} \text{ esferas na amostra} = \frac{AU \text{ amostra} \times N^{\circ} \text{ de esferas padrão}}{AU \text{ padrão}}$$

(AU amostra = absorvância da amostra no tecido; N° esferas padrão = número de esferas na solução padrão; AU padrão = média das absorvâncias das soluções padrão).

Preparo da fração do soro sanguíneo: para obtenção da fração de soro sanguíneo, os animais foram sacrificados por decapitação e o sangue recolhido e centrifugado a 3.000rpm por 15 minutos a 4°C. O sobrenadante obtido de cada amostra centrifugada representa a fração de soro sanguíneo. Esta fração foi armazenada em tubos Eppendorf (1,5ml), identificados e mantidos a uma temperatura de -20°C até a sua utilização.

Atividade da ATP-difosfohidrolase: incubação contendo Tris-HCl 112.5mM (pH 8.0), juntamente com a proteína em uma temperatura de 37°C por 10min em um volume final de 190ul para ambos por meio da

utilização de soro, como descrito por Oses *et al.*⁽⁷⁾. A reação iniciou-se pela adição de nucleotídeo (ATP, ADP) para uma concentração final de ATP 3mM e ADP 2mM. O tempo de incubação e a quantidade de proteína adicionada ao meio de reação foram escolhidos de modo a assegurar a linearidade da formação do produto.

Atividade da 5'-nucleotidase: Adiciona-se a proteína que foi pré-incubada por 10 minutos a 37°C a um meio contendo Tris-HCl 100mM, pH 8.9. A reação foi iniciada pela adição de AMP 2mM. A reação enzimática foi interrompida pela adição de 200ul de ácido tricloroacético (TCA) concentração final de 10%. As amostras foram mantidas em gelo, por pelo menos 10 minutos, centrifugadas (5.000rpm, 4°C, 15min) e, posteriormente, alíquotas de 100ul foram retiradas para determinação do fosfato inorgânico pelo método de Lanzetta *et al.*⁽⁸⁾. A hidrólise não enzimática foi corrigida através de controles, nos quais o material enzimático foi adicionado ao tubo após a reação ter sido interrompida com TCA. As amostras foram lidas em espectrofotômetro (630nm) e a atividade específica foi expressa em nmol de fosfato liberado por minuto e por mg de proteína (nmol Pi/min/mg). A proteína foi determinada pelo método de Bradford⁽⁹⁾, utilizando como padrão albumina bovina (BSA, 1mg/ml).

Análise estatística

A análise de variância de duas vias (ANOVA) foi utilizada para analisar as diferenças entre os grupos e o *post hoc* de Tukey quando observadas significâncias estatísticas para todos os experimentos. Teste t de Student foi utilizado para verificar a distribuição das microesferas antes e após a injeção de adenosina. Adotou-se como nível de significância em todos os experimentos $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

O treinamento físico (TF) por natação mostrou-se eficiente em reduzir a pressão arterial de SHR adultos (SA: 161 ± 2 ; TA: 149 ± 2 mmHg) e atenuou a evolução da hipertensão arterial (HA) em SHR babies (SB: 145 ± 2 ; TB: 140 ± 2 mmHg) – figura 1. A alteração hemodinâmica demonstrada pela queda de PA foi acompanhada por uma bradicardia de repouso em animais adultos (SA: 371 ± 10 ; TA: 312 ± 21 mmHg) estatisticamente significante.

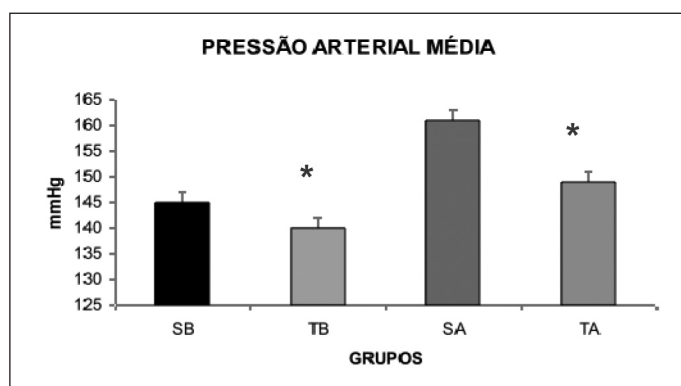


Figura 1. Pressão arterial média (mmHg). Sedentário baby (SB, n = 7), treinado baby (TB, n = 7), sedentário adulto (SA, n = 7) e treinado adulto (TA, n = 7). Valores estão expressos em média \pm erro padrão. (*) $p < 0,05$.

Os resultados apresentados na figura 2 demonstram os índices de hipertrofia cardíaca (peso do ventrículo esquerdo + ventrículo direito / peso corporal) obtidos após o protocolo: 12% e 10% para os grupos baby e adulto, respectivamente.

A distribuição do fluxo sanguíneo em repouso (basal) e após infusão do vasodilatador adenosina para o miocárdio está demonstrada nas figuras 3 e 4, respectivamente. Na figura 3 foi observado aumento

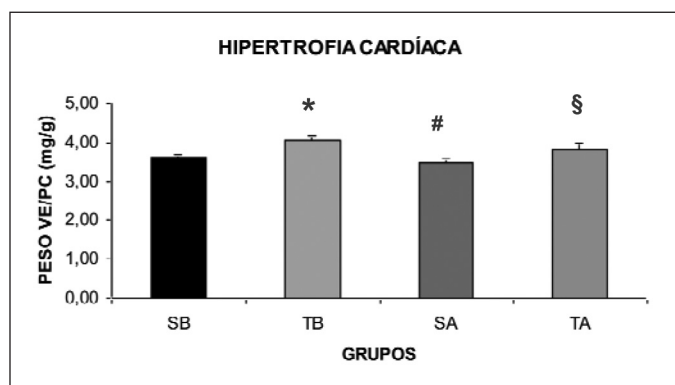


Figura 2. Hipertrofia cardíaca (mg/g). Sedentário baby (SB, n = 7), treinado baby (TB, n = 7), sedentário adulto (SA, n = 7) e treinado adulto (TA, n = 7). Resultados apresentados em média \pm erro padrão, (*) $p < 0,05$; # $P = 0,002$ (SB vs.TB); § $P < 0,001$ (TB vs. SA); § $P = 0,029$ (SA vs. TA).

do número de esferas após infusão de adenosina, tanto no grupo sedentário baby como no treinado baby. O número de esferas no grupo treinado baby basal é 1,92 vezes maior que seu grupo controle basal, sem infusão de adenosina.

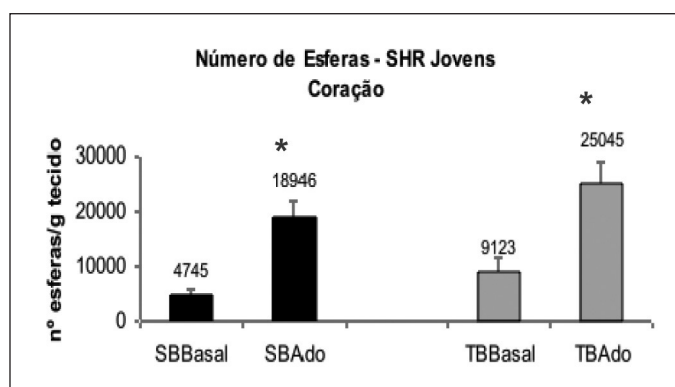


Figura 3. Fluxo sanguíneo coronário basal (número de esferas/peso tecido). Sedentário baby (SB, n = 5), treinado baby (TB, n = 5), sedentário adulto (SA, n = 5) e treinado adulto (TA, n = 5). Resultados apresentados em média \pm erro padrão, $p < 0,05$.

O aumento do número de esferas após infusão de adenosina foi observado apenas no grupo sedentário adulto, conforme demonstrado na figura 4. No grupo treinado adulto, pós-infusão de adenosina, houve tendência à vasodilatação, mas sem significância estatística. Foi observado que o número de esferas no grupo treinado adulto basal é 1,83 vezes maior que seu grupo controle basal, sem infusão de adenosina.

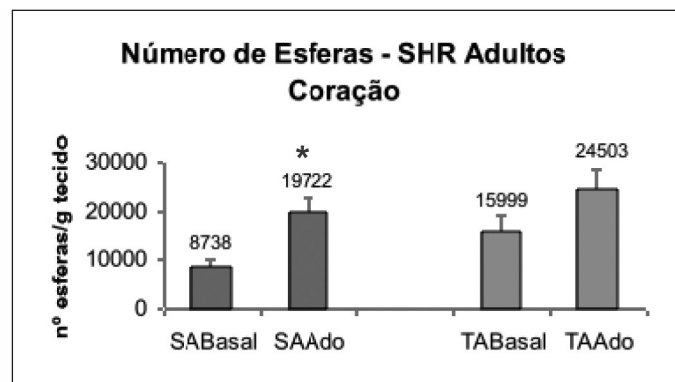


Figura 4. Fluxo sanguíneo coronário após adenosina (número de esferas/peso tecido). Sedentário baby (SB, n = 5), treinado baby (TB, n = 4), sedentário adulto (SA, n = 4) e treinado adulto (TA, n = 4). Resultados apresentados em média \pm erro padrão, $p < 0,05$.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos na hidrólise de ATP e ADP na fração de soro sanguíneo, porém, foi observado, na hidrólise de AMP, que os ratos treinados baby apresentaram maior atividade enzimática da 5'-nucleotidase, conforme figura 5.

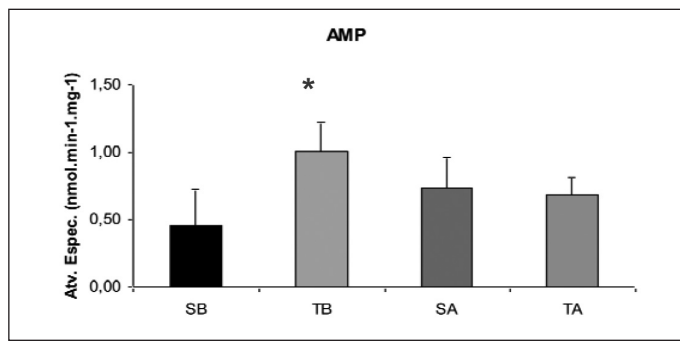


Figura 5. Medida da atividade enzimática da 5'-nucleotidase na fração de soro sanguíneo por meio da hidrólise de AMP (nmol Pi/min/mg proteína). Sedentário baby (SB, n = 7), treinado baby (TB, n = 6), sedentário adulto (SA, n = 10) e treinado adulto (TA, n = 7).

DISCUSSÃO

No presente estudo, o protocolo de 10 semanas de treinamento por natação mostrou-se eficiente na redução dos valores de PAM dos animais adultos treinados e atenuou a evolução da hipertensão em ratos babies treinados. Essa redução dos níveis pressóricos está condizente com estudos anteriores feitos em indivíduos hipertensos, assim como em ratos jovens SHR com TF em esteira^(10,11) e natação⁽¹⁾. Para evidenciar os mecanismos envolvidos na atenuação da PA induzida pelo exercício, uma sugestão seria a redução do débito cardíaco verificado em animais treinados⁽¹²⁾, pois a redução da FC poderia justificar o efeito do exercício aeróbico em diminuir o débito cardíaco e, conseqüentemente, a pressão arterial. Outro fator responsável pela diminuição dos valores pressóricos de SHR treinados poderia ser a atenuação da resistência vascular periférica total, pelo aumento da complacência vascular, principalmente arterial, induzida pelo exercício. Amaral *et al.*⁽¹³⁾ verificaram que ratos SHR submetidos ao treinamento em esteira apresentam aumento na densidade das vénulas.

A FC, ao final do treinamento por natação do grupo TA, mostrou atenuação significativa após o protocolo. Apesar de ter sido observada uma tendência à bradicardia de repouso também no grupo TB, esta alteração não foi significativa. A bradicardia de repouso é uma característica de adaptação ao organismo ao treinamento aeróbico e é considerada como marcador de treinamento físico. Resultados similares foram descritos em experimentos prévios realizados por Zamo *et al.*⁽¹⁾ nos quais os SHR treinados jovens apresentaram bradicardia de repouso após protocolo de exercício e que essa bradicardia foi mantida a partir da quarta semana de treinamento^(5,12). Medeiros *et al.* (2000) relata que a bradicardia de repouso decorrente do TF por natação não acontece pela diminuição da atividade simpática ou pela diminuição da frequência intrínseca do coração⁽¹²⁾, mas devido ao aumento do tônus vagal.

Em relação à hipertrofia cardíaca desenvolvida, os dados descritos na literatura demonstram índices de relação ventrículo esquerdo/peso corporal (VE/PC) em torno de 7% de hipertrofia ventricular esquerda em SHR adultos treinados com natação⁽¹⁴⁾. Neste estudo, foram observados índices de 12% em ratos treinados babies e de 10% em ratos treinados adultos, acima dos encontrados na literatura. Resultados semelhantes foram observados por Redondo (2007), que observou hipertrofia cardíaca de 16% em ratos normotensos treinados por natação. Evangelista *et al.* (2003)⁽¹⁶⁾ descrevem que o índice de hipertrofia ventricular é dependente das características do treinamento físico. A hipertrofia cardíaca neste

modelo experimental pode ser avaliada por meio de medida direta do diâmetro dos miócitos cardíacos. O aumento do diâmetro dos cardiomiócitos pode ser observado como resposta ao treinamento físico aeróbico de natação, decorrente de sobrecarga de volume pelo aumento da pré-carga^(17,18). Dados do nosso laboratório confirmam estes resultados, nos quais foi observado aumento no diâmetro dos cardiomiócitos de 32% em ratos SHR treinados jovens e de 38% em ratos SHR adultos treinados com protocolo de natação, quando comparados aos seus controles, e estes aumentos não foram acompanhados por alterações na fração do volume de colágeno intersticial. Como não se verificou aumento na deposição de colágeno, a HVE foi considerada fisiológica.

O fluxo sanguíneo coronário foi determinado através do número de esferas fixadas no tecido e em ml/min, e, embora demonstrem resultados semelhantes, diferenças estatísticas não foram igualmente observadas. Isto se deve ao fato do menor número de animais que compõem a amostra quando o fluxo sanguíneo é determinado em ml/min, sendo que esta menor amostra é resultado de limitações que ocorreram durante o desenvolvimento do experimento.

Em nosso estudo foi observado um maior fluxo sanguíneo no período basal dos ratos treinados com protocolo de natação, demonstrado através do número de esferas encontradas no tecido. Esse maior fluxo sanguíneo pode ser resultado de um maior enchimento ventricular que ocorre durante a diástole cardíaca em resposta ao treinamento físico. Desta forma, a bradicardia de repouso, observada como resposta ao treinamento físico neste estudo, é a possível explicação para o aumento do fluxo sanguíneo coronário observado nos ratos treinados.

Rocha *et al.* (2007)⁽¹⁹⁾, em um estudo realizado em nosso laboratório e com o mesmo protocolo de treinamento físico, promoveram melhora do estado inotrópico positivo cardíaco observado pelo aumento dos valores dos índices de contratilidade (+dP/dt) e melhora da função diastólica através da redução da pressão diastólica inicial do ventrículo esquerdo de ratos. Em ratos SHR submetidos ao protocolo de natação, o treinamento também promoveu melhora da derivada de contração do ventrículo esquerdo, porém sem diferença estatística na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo⁽¹⁾. Desta forma, o treinamento físico promoveu hipertrofia cardíaca e proporcional aumento no fluxo sanguíneo coronário, associado à manutenção da função cardíaca. Muders e Elsner⁽²⁰⁾, em 2000, demonstraram preservação da função diastólica de SHR durante o primeiro ano de vida.

Ao considerar a resposta vasodilatadora à adenosina, podemos observar que nos grupos SB, TB e SA houve um aumento no fluxo sanguíneo coronário pela presença de um maior número de esferas no tecido cardíaco. O número de esferas do grupo TA pós-infusão de adenosina não se demonstrou estatisticamente significante, apesar de se observar uma tendência ao aumento de fluxo sanguíneo nessa amostra. Por partirem de uma condição basal de maior vasodilatação, os ratos adultos treinados não tiveram maior resposta à vasodilatação pela droga, pois já devem possuir mecanismos de autorregulação em resposta à hipertensão já estabelecida.

Neste estudo, a adenosina foi avaliada através da atividade de enzimas envolvidas na cascata de hidrólise dos nucleotídeos extracelulares de adenina, os quais têm como produto final a formação de adenosina. A atividade das enzimas ATP-difosfohidrolase que hidrolisa ATP e ADP em AMP, e 5'-nucleotidase que hidrolisa AMP em adenosina foram medidas na fração de soro sanguíneo que representa a formação de adenosina sistêmica. O aumento da produção de adenosina observada no grupo TB em nosso estudo corrobora os dados de Pierce *et al.* (1989), que demonstraram que o treinamento de natação em ratos promove aumento da atividade da enzima 5'-nucleotidase e aumentos na libera-

ção de adenosina no miocárdio, levando a uma maior vasodilatação e influenciando no fluxo sanguíneo para o miocárdio. Além disso, o efeito vasodilatador depende da variedade da droga utilizada e a adenosina não requer participação endotelial no relaxamento.

A maior hidrólise de AMP também foi observada em estudo realizado por Redondo (2007), em que o grupo de ratos normotensos submetidos ao treinamento com protocolo de natação também apresentou maior formação de adenosina, indicando mais uma vez a participação da via desse nucleotídeo na prevenção e tratamento da hipertensão durante o exercício.

CONCLUSÃO

O treinamento físico atenua os níveis pressóricos de SHR independente da idade que se inicia o protocolo experimental, promove

bradicardia de repouso e leva a um remodelamento cardíaco pelo aumento da hipertrofia ventricular esquerda. Esses fatores, associados ao aumento no fluxo sanguíneo coronário, provavelmente mediado pela maior formação de adenosina circulante em ratos babies treinados, desempenha, desta forma, um importante papel na prevenção da HA e melhor perfusão sanguínea no músculo cardíaco.

AGRADECIMENTOS

A Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), HC-FMUSP.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Zamo, Fernanda de Souza. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Alterações hemodinâmicas e estruturais provocadas pelo treinamento físico por natação em ratos espontaneamente hipertensos - participação do sistema renina-angiotensina. São Paulo: s.n. [178] 2004.
2. Negrão CE e Rondon MUPB. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertensão* 8: 89-95, 2001.
3. Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*; 273:H2627-2631, 1997.
4. Shen FM, Zhu GM, Miao CY, Guan YF, Su DF. ATP-sensitive potassium channels are involved in adenosine-induced reduction of blood pressure variability in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Jul; 44(1):87-92.
5. Medeiros A, Negrão CE, Brum PC. Efeito do treinamento físico de natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. *Revista Paulista de Educação Física* 14(1): 7-15, 2000.
6. Hakkinen JP e col. Measurement of organ blood flow with coloured microspheres in the rat. *Cardiovasc Res Jan*; 29 (1): 74-79, 1995.
7. Osés JP; Cardoso, C; Germano, R; Kirst, I; Rucker, B; Furstenau, C; Wink, M; Bonan, CD; Battastini, AM; Sarkis, JJ. Soluble NTPDase: An additional system of nucleotide hydrolysis in rat blood serum. *Life Sciences* 74: 3275-3284, 2004.
8. Lanzetta PA et al. An improved assay for nanomole amounts of inorganic phosphate. *Analytical Biochem* 100: 95-97, 1979.
9. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* May 7; 72: 248-254, 1976.
10. Emter CA, McCune SA, Sparagna GC, Radin MJ, Moore RL. Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Nov; 289(5):H2030-8, 2005.
11. Brum PC, Forjaz CL de Moraes, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício no sistema cardiovascular. *Rev. Paul. Educ. Fis.*, São Paulo, v.18, p.21-31, ago. 2004.
12. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2001 May;19(5):931-40.
13. Horta PP, de Carvalho JJ, Mandarim-de-Lacerda CA. Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2005 Nov 12; 77(26):3336-43.
14. Redondo, FR.; ROCHA, FL ; Hashimoto, N. Y. ; ALVES, MJNN ; NEGRÃO, CE ; OLIVEIRA, EM . Efeitos do uso de esteróides e anabolizantes: do atleta ao paciente. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 17, p. 21-24, 2007.
15. Evangelista, F. S.; BRUM, P. C. ; Krieger JE . Duration controlled swimming exercise training induces significant cardiac hypertrophy in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, São Paulo, v. 36, p. 1751-1759, 2003.
16. Lemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Fujii N, Miyazaki H, Kakinuma Y, Matsuda M, Yamaguchi I. Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens Res.* 2003 Oct; 26(10):829-37.
17. Natali, A.J. Effects of chronic exercise on cardiac myocytes: a review about mechanical adaptations. *R. bras. Ci e Mov*; 12(1): 91-96, 2004.
18. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic Steroids Induce Cardiac Renin-Angiotensin System and Impair the Beneficial Effects of Aerobic Training in Rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H3575-83.
19. Muders F, Elsner D. Animal models of chronic heart failure. *Pharmacol Res.* 2000 Jun;41(6):605-12
20. Pierce GN, Sekhon PS, Meng HP, Maddaford TG. Effects of chronic swimming training on cardiac sarcolemmal function and composition. *J Appl Physiol Apr*; 66(4): 1715-21, 1989.