

Associação de Betabloqueadores e Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca de Camundongos

Association of Physical Training with Beta-blockers in Heart Failure in Mice

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

Resumo

Fundamento: O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) conta atualmente com diversos tipos de intervenções. Dentre elas, destacam-se a terapia com betabloqueadores (BB) e o treinamento físico (TF). Contudo, os efeitos da associação dessas terapias são pouco estudados.

Objetivo: Verificar os efeitos do tratamento com BB, metoprolol (M) e carvedilol (C) associados ao TF na IC em camundongos.

Métodos: Utilizamos modelo genético de IC induzida em camundongos por hiperatividade simpática. Inicialmente, dividimos os animais com IC em: sedentários (S); treinados (T); tratados com M (138 mg/kg) (M) ou C (65 mg/kg) (C). Na segunda parte, dividimos os grupos em S; treinado e tratado com M (MT) e treinado e tratado com C (CT). O TF consistiu em treinamento aeróbico em esteira por 8 semanas. A tolerância ao esforço foi avaliada por teste progressivo máximo e a fração de encurtamento foi avaliada (FE) por ecocardiografia. O diâmetro dos cardiomiócitos e a fração de colágeno foram avaliados por meio de análise histológica. Os dados foram comparados por ANOVA de um caminho com *post hoc* de Duncan. O nível de significância foi considerado $p \leq 0,05$.

Resultados: Destacando FE e remodelação cardíaca, verificamos que, isoladamente, T, M e C apresentaram melhora das variáveis. Na associação, após o período de intervenção, observamos aumento da tolerância ao esforço em MT e CT (43,0% e 33,0%, respectivamente). Houve também redução do diâmetro dos cardiomiócitos (10,0% e 9,0%, respectivamente) e da fração de colágeno (52,0% e 63,0%), após a intervenção. Porém, somente CT melhorou significativamente a FE.

Conclusão: A associação do TF às terapias com M ou C proporcionou benefícios sobre a função e remodelação cardíaca em camundongos com IC. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 373-380)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, treinamento, exercício, sistema nervoso simpático, beta-bloqueadores, camundongos.

Abstract

Background: Currently there are several types of interventions for the treatment of heart failure (HF). Among these are beta-blocker therapy (BB) and physical training (PT). However, the effects of the combination of these therapies are poorly studied.

Objective: To investigate the effects of BB treatment with metoprolol (M) and carvedilol (C) associated with PT in mice with HF.

Methods: We used a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. Initially, we divided the HF animals into three groups: sedentary (S); trained (T); treated with M (138 mg/kg) (M); or C (65 mg/kg) (C). In the second part, we divided the groups into three subgroups: sedentary (S); trained and treated with M (MT); and trained and treated with C (CT). The PT consisted of aerobic training on a treadmill for 8 weeks. Exercise tolerance was assessed by maximal graded test, and fractional shortening (FS) was assessed by echocardiography. Cardiomyocyte diameter and collagen volume fraction were evaluated by histological analysis. Data were compared by one way ANOVA and post hoc Duncan test. The significance level was set at $p \leq 0.05$.

Results: As to FS and cardiac remodeling, we found that, in isolation, T, M, and C showed an improvement of the variables analyzed. As to therapy combination, after the intervention period, we observed an increase in exercise tolerance in MT and CT (43.0% and 33.0% respectively). There was also a reduction in cardiomyocyte diameter (10.0% and 9.0% respectively) and in collagen volume fraction (52.0% and 63.0%) after the intervention. However, only CT significantly improved FS.

Conclusion: The association of PT with M or C therapies provided benefits on cardiac function and remodeling in HF mice. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3) : 373-380)

Key words: Heart failure; training; exercise; sympathetic nervous system; β -blockers; mice.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Andréa Somolanji Vanzelli •

Rua Arnaldo Simões Pinto, 166 - Vila Bonilha - 02917-110 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: vanzelli@usp.br, andreasvanzelli@gmail.com

Artigo recebido em 29/09/09; revisado recebido em 11/02/10; aceito em 16/03/10.

Introdução

A insuficiência cardíaca é a via final comum para diversas doenças cardiovasculares, constituindo-se em uma síndrome caracterizada por sinais e sintomas relacionados à perfusão tecidual inadequada¹ e ao excesso de catecolaminas². De acordo com a visão hemodinâmica, a síndrome da insuficiência cardíaca está associada a um baixo débito cardíaco, com conseqüente baixo fluxo renal, levando à retenção de sódio e água e ao surgimento de edemas periférico e pulmonar³. Outra característica comum da insuficiência cardíaca é a remodelação cardíaca associada à perda de cardiomiócitos e ao aumento da fração de colágeno^{4,5}.

Nas duas últimas décadas, houve notório progresso no tratamento da IC. A introdução dos agentes betabloqueadores e dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona provocou uma nítida mudança no comportamento clínico dos pacientes, bem como trouxe a perspectiva de índices de sobrevida mais promissores. Ensaios clínicos mostraram reduções relevantes da mortalidade como nunca apresentado anteriormente no tratamento da IC⁶⁻¹⁰.

As possibilidades de otimização terapêutica e clínica ampliam-se quando medidas não farmacológicas, tais como dieta e atividade física regular, são associadas ao tratamento farmacológico convencional. De fato, o treinamento físico aeróbico tem sido cada vez mais adotado e seus benefícios incluem melhora na qualidade de vida do paciente e tolerância a esforços físicos, além da redução na hiperatividade de sistemas neuro-humorais que está diretamente relacionada à melhora na sobrevida do paciente¹¹ e no balanço autonômico¹²⁻¹⁴.

Em estudos anteriores do nosso laboratório, demonstramos que a terapia com o betabloqueador carvedilol reduziu significativamente a atividade nervosa simpática em pacientes com IC¹⁵, e, mais recentemente, demonstramos que a terapia não farmacológica com o treinamento físico aeróbico provocou redução adicional na atividade simpática de pacientes com IC que já estavam sob terapia com o betabloqueador carvedilol¹⁶. Esses resultados sugerem que a associação do treinamento físico aeróbico ao betabloqueador é capaz de otimizar a redução na hiperatividade de sistemas neuro-humorais.

No presente estudo, utilizamos um modelo genético de IC induzida por hiperatividade simpática em camundongos para estudar o efeito da associação dos betabloqueadores metoprolol ou carvedilol ao treinamento físico aeróbico sobre a função e a estrutura cardíacas.

Material e métodos

Amostra

Foram utilizados camundongos machos da linhagem C57/BL6 com inativação gênica dos receptores α_{2A}/α_{2C} adrenérgicos (α_{2A}/α_{2C} ARKO), na faixa etária compreendida entre os 5-7 meses de vida, provenientes do Biotério da Escola de Educação Física e Esporte da USP (n = 35). Esses camundongos desenvolvem sinais clínicos de IC como edema pulmonar associado à disfunção ventricular grave aos 7 meses de idade, quando a taxa de mortalidade é de 50,0%^{12,17}. A

inativação gênica dos receptores α_{2A} e α_{2C} adrenérgicos leva à elevação na liberação de noradrenalina circulante^{18,19}, sendo, portanto, a IC observada neste modelo devido à hiperatividade do sistema nervoso simpático.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP (897/06).

Numa primeira etapa do nosso trabalho, com o intuito de avaliar o efeito das terapias isoladas sobre as variáveis analisadas, dividimos os animais aleatoriamente em α_{2A}/α_{2C} ARKO sedentário (S); α_{2A}/α_{2C} ARKO treinado (T); α_{2A}/α_{2C} ARKO tratado com metoprolol (M) α_{2A}/α_{2C} ARKO tratado com carvedilol (C). Após conhecermos o efeito isolado dos tratamentos, avaliamos o efeito das terapias associadas e, para isso, os animais foram subdivididos aleatoriamente nos seguintes subgrupos: α_{2A}/α_{2C} ARKO sedentário (S); α_{2A}/α_{2C} ARKO treinado e tratado com metoprolol (MT) e grupo α_{2A}/α_{2C} ARKO treinado e tratado com carvedilol (CT).

Camundongos controle sem IC (WT) são apresentados nas figuras do estudo com uma linha tracejada para que se observe o valor esperado em grupo controle sem insuficiência cardíaca.

Os tratamentos foram realizados via gavagem e as doses utilizadas foram anteriormente testadas a fim de se ajustar e de se obter doses equipotentes na redução da frequência cardíaca dos animais, 135 mg/kg e 68 mg/kg para metoprolol e carvedilol, respectivamente^{20,21}.

O peso corporal foi acompanhado semanalmente em balança semianalítica (Gehaka, BG 400 - São Paulo, SP, Brasil)

Capacidade máxima de realização de exercício físico

A intolerância à realização de esforços foi estimada nos grupos estudados por meio da quantificação da capacidade máxima de realização do exercício físico (tempo total do teste em segundos) através de um teste progressivo escalonado até a exaustão, constatada quando o animal não conseguia manter a corrida, em esteira rolante (confeccionada por serviço autônomo da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil) com velocidade inicial de 3 m/min e aumento de 3 m/min a cada 3 min¹².

Protocolo de treinamento físico aeróbico

Os grupos de animais treinados foram submetidos a um programa de treinamento físico aeróbico em esteira rolante durante 8 semanas (dos 5 aos 7 meses de idade). As sessões de exercício foram realizadas 5 vezes por semana, com duração de 60 minutos por sessão e intensidade de 60,0% da velocidade máxima verificada no teste progressivo até a exaustão, que, conforme observamos em estudo anterior, corresponde ao máximo estado estável do lactato²², ou seja, corresponde à máxima intensidade de exercício físico onde há um equilíbrio entre a produção e a remoção do lactato sanguíneo durante o exercício prolongado.

Registro indireto da pressão arterial e frequência cardíaca

Foi realizada a medida indireta da pressão arterial pelo método de pletismografia de cauda ao longo das 8 semanas de intervenção (*Kent Scientific*, CODA - Torrington, CT, EUA) e, através dos pulsos de pressão registrados, calculou-se a

frequência cardíaca dos camundongos, conforme já realizado em trabalhos anteriores^{13,20,21,23}.

Avaliação ecocardiográfica

O exame ecocardiográfico transtorácico foi realizado antes e após o período de intervenção em todos os grupos estudados. O exame ecocardiográfico foi realizado com os animais anestesiados por meio do anestésico halotano 1,0%, com fluxo 1 l/min de O₂ misturado ao anestésico. Foi utilizado o ecocardiógrafo (Acuson Corporation, Sequoia 512 - Mountain View, CA, EUA), com transdutor de 15 MHz. As imagens foram feitas com uma frequência de 14 MHz. A partir da visualização do ventrículo esquerdo (corte transversal) ao nível dos músculos papilares, foi realizado o modo M e as medidas do diâmetro diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) do ventrículo esquerdo foram obtidas e utilizadas para o cálculo da fração de encurtamento (FS). A fórmula utilizada foi: $FS = (DDVE - DSVE) / DDVE$. O ecocardiografista (R. S.) estava cego para o genótipo e para o tipo de tratamento dos animais.

Análises morfológicas e morfométricas cardíacas

Após 48 horas de fixação em formalina tamponada (4,0%), o ventrículo esquerdo foi submetido ao processamento histológico habitual, com cortes de 2 micra e coloração por hematoxilina-eosina ou picrossírius *red* para a quantificação do diâmetro transverso dos cardiomiócitos e fração de colágeno cardíaco, respectivamente. Essas medidas foram realizadas em sistema computadorizado (Leica Imaging Systems Ltda, Quantimet 500 - Cambridge, UK, Inglaterra), com aumento de 400x e 200x, respectivamente. O diâmetro dos cardiomiócitos foi considerado a partir de uma média de 10 valores medidos para cada animal.

A fração do volume de colágeno foi calculada pela razão percentual da área do tecido miocárdico corado positivamente para as fibras colágenas (quantidade absoluta de colágeno) e a área total do tecido miocárdico em cada região ventricular examinada (quantidade absoluta de colágeno e miócitos), campo a campo. Um número de 15 a 20 campos foi examinado para cada um dos animais^{13,20,21,23,24}.

Análise estatística

Todas as variáveis estudadas apresentaram distribuição normal, analisada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk e, portanto, a análise estatística paramétrica foi utilizada. Os dados estão representados na forma de média \pm erro padrão da média.

As variáveis estudadas foram comparadas entre os grupos pela análise de variância (ANOVA) de um caminho (diâmetro transverso dos cardiomiócitos e fração de volume de colágeno) ou um caminho com medidas repetidas (tolerância ao esforço, fração de encurtamento e frequência cardíaca). Para a mortalidade, foi utilizada a análise de *log rank*. Em caso de significância, foi utilizado o *post hoc* de Duncan. Para todas as análises, adotou-se como nível de significância $p < 0,05$. O software para análise estatística utilizado foi o Statistica Versão 6.0.

Resultados

Efeito isolado dos tratamentos (treinamento físico, metoprolol e carvedilol sobre a tolerância ao esforço, função contrátil e estrutura cardíaca)

Na Figura 1, Painel A, que ressalta os efeitos isolados dos tratamentos na tolerância ao esforço, observa-se que o treinamento físico isoladamente proporcionou melhora significativa da tolerância ao esforço, o que não é observado nos grupos tratados com os betabloqueadores metoprolol e carvedilol. Quanto à função ventricular, podemos notar que todos os tratamentos (TF, M ou C) melhoraram de maneira similar a fração de encurtamento (Figura 1B).

Em relação aos efeitos na estrutura cardíaca, o treinamento físico isoladamente não proporcionou redução significativa do diâmetro transverso dos cardiomiócitos, contudo, teve efeitos similares às terapias farmacológicas na redução da fração de colágeno cardíaco (Figuras 1C e 1D).

Efeito da associação do treinamento físico ao tratamento com os betabloqueadores

Durante o período experimental, a massa corporal dos animais foi avaliada semanalmente. Observamos que os animais α_{2A}/α_{2C} ARKO apresentavam inicialmente uma massa corporal menor que os animais do grupo controle WT ($22,2 \pm 1,3$ g vs $28,3 \pm 2,2$ g, $p \leq 0,05$). Nenhum dos grupos apresentou alteração na massa durante o período de intervenção.

Avaliamos adicionalmente a curva de mortalidade durante o período de intervenção e não observamos diferença significativa entre os grupos (40,0% vs 20,0% e 18,0% para os grupos S, MT e CT, respectivamente, $p \leq 0,05$).

Tolerância ao esforço máximo

Na Figura 2, nota-se que a associação do treinamento físico à terapia com betabloqueadores melhorou significativamente a tolerância ao esforço quando comparada ao grupo tratado com salina (S).

Cabe ressaltar que a tolerância ao esforço nos animais α_{2A}/α_{2C} ARKO alcançou os valores observados nos camundongos controle sem IC (Figura 2, linha tracejada) e os grupos treinados e tratados com os betabloqueadores metoprolol e carvedilol foram igualmente eficazes em melhorar a tolerância ao esforço (43,0% e 33,0% de aumento, respectivamente).

Frequência cardíaca e pressão arterial

Como se pode observar na Figura 3, os camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO apresentam taquicardia de repouso quando comparados aos camundongos controle WT (711 ± 3 vs 617 ± 24 bpm, respectivamente, $p \leq 0,05$). A associação do treinamento físico às terapias com betabloqueadores reduziram de maneira similar a frequência cardíaca dos camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO, a partir da 4ª semana de intervenção, para valores semelhantes a frequência observada nos camundongos controle sem IC (WT, linha tracejada). Não houve diferença na pressão arterial entre os grupos ao longo das 8 semanas de intervenção ($114 \pm 7,3$ mmHg na 8ª semana do estudo).

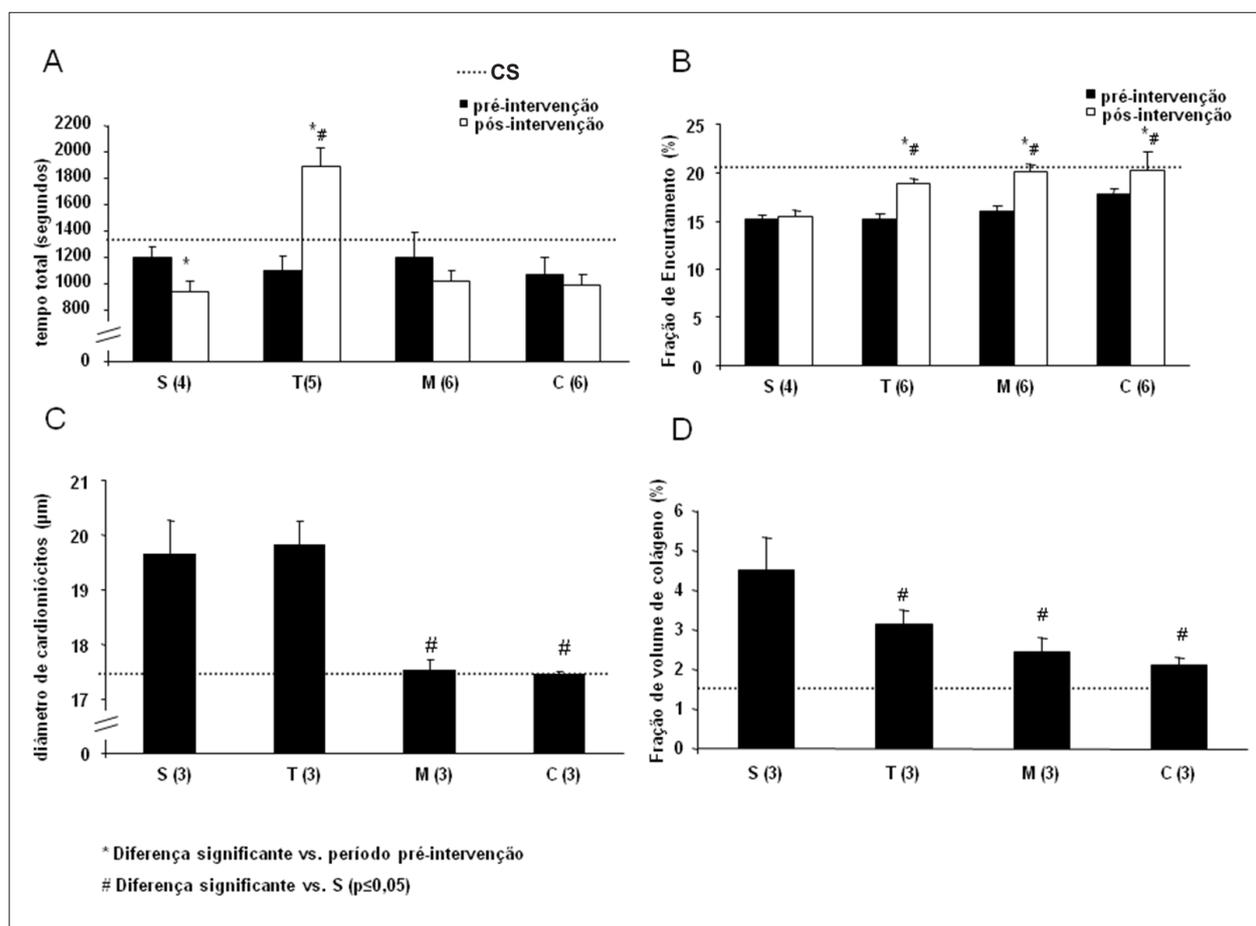


Fig. 1 - Efeitos isolados dos tratamentos sob a tolerância ao esforço (Painel A), fração de encurtamento (Painel B), diâmetro dos cardiomiócitos (Painel C) e fração de colágeno (Painel D) em camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO controle (S), treinados (T), submetidos ao tratamento farmacológico com metoprolol (M) ou carvedilol (C). CS - camundongos selvagens.

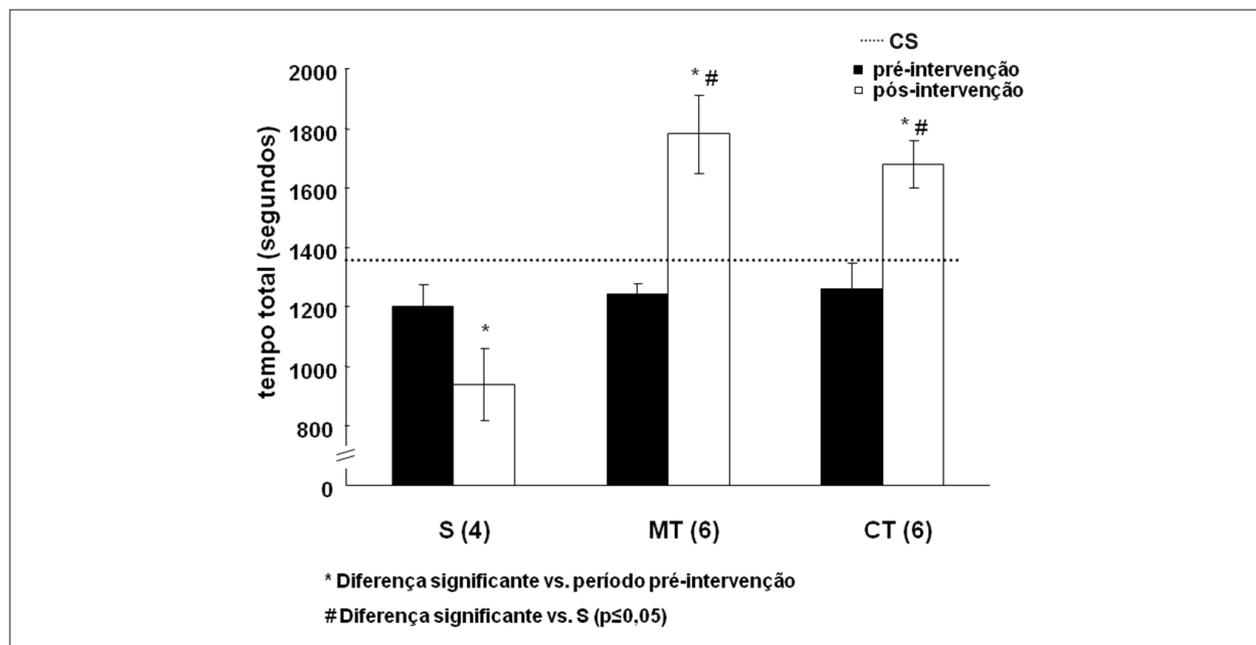


Fig. 2 - Tempo total (segundos) do teste progressivo até a exaustão em camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO controle (S) e submetidos à associação do tratamento farmacológico com metoprolol (MT) ou carvedilol (CT) com o treinamento físico no período pré (5 meses de idade) e pós-intervenção (7 meses de idade). CS - camundongos selvagens.

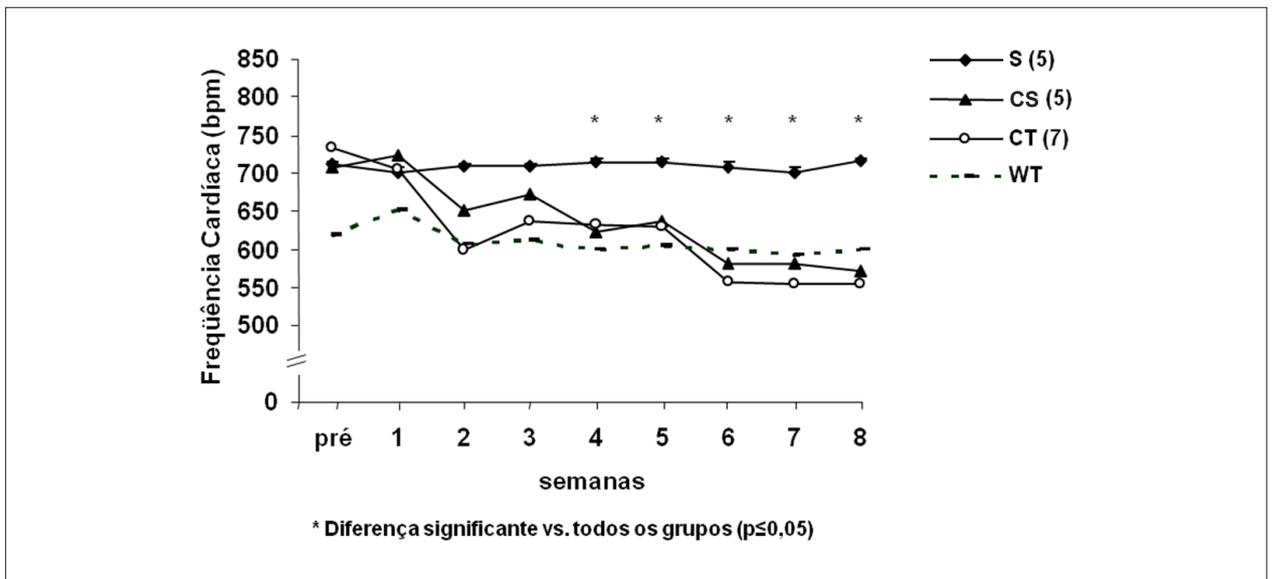


Fig. 3 - Frequência cardíaca ao longo do período de intervenção em camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO controle (S) e submetidos à associação do tratamento farmacológico com metoprolol (MT) ou carvedilol (CT) com o treinamento no período pré (5 meses de idade) e pós-intervenção (7 meses de idade). CS - camundongos selvagens.

Fração de encurtamento

Após o período de 8 semanas de intervenção, apenas o grupo α_{2A}/α_{2C} ARKO treinado e tratado com carvedilol (CT) melhorou significativamente os valores de fração de encurtamento (Figura 4) quando comparado ao grupo α_{2A}/α_{2C} ARKO tratado com salina ($20 \pm 0,8$ vs $15 \pm 0,4\%$, respectivamente, $p \leq 0,05$), alcançando valores semelhantes aos do grupo controle sem IC (WT). Interessante, a associação do metoprolol com TF não melhorou a fração

de encurtamento. Esse resultado foi inesperado, pois, o metoprolol e o TF, isoladamente, foram capazes de aumentar a fração de encurtamento (Figura 1B).

Diâmetro dos cardiomiócitos e fração de colágeno

A avaliação morfométrica cardíaca revelou que ambos os betabloqueadores associados ao treinamento físico foram igualmente eficazes em reduzir significativamente o diâmetro transversal dos cardiomiócitos (10,0% e 9,0% para

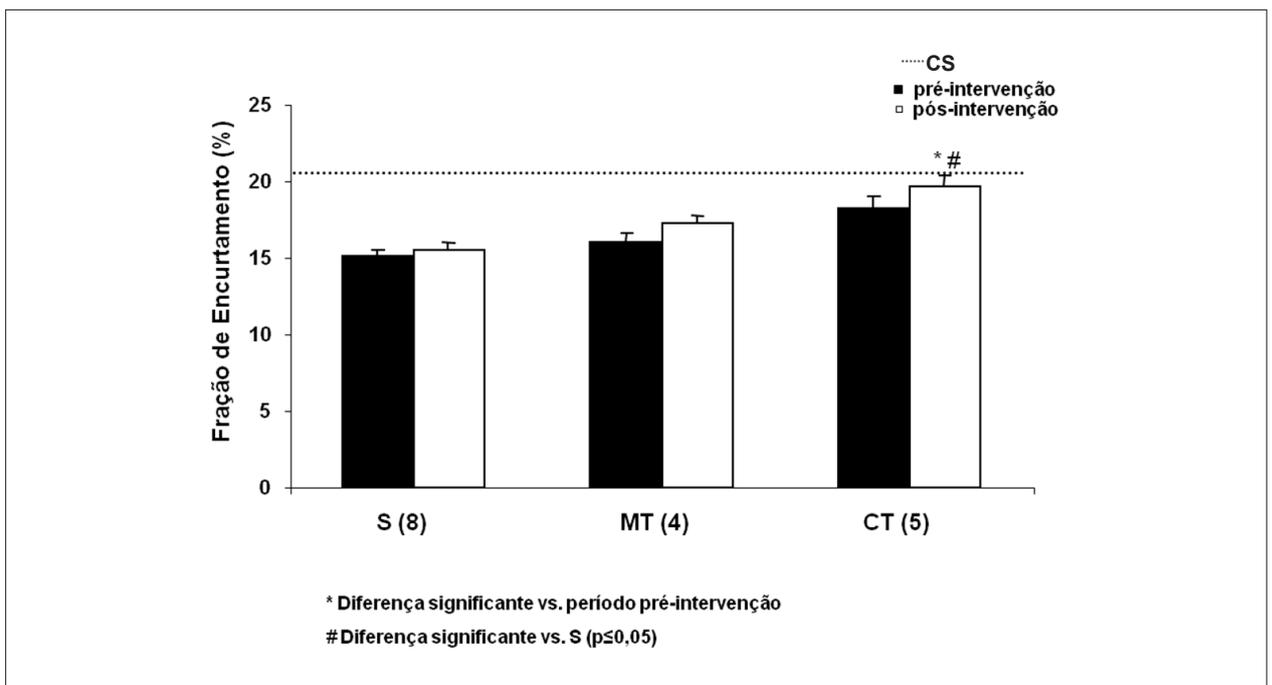


Fig. 4 - Fração de encurtamento antes e depois do período de intervenção em camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO controle (S) e submetidos à associação do treinamento físico ao tratamento farmacológico com metoprolol (MT), carvedilol (CT) no período pré (5 meses de idade) e pós-intervenção (7 meses de idade). CS - camundongos selvagens.

os grupos treinados e tratados com metoprolol e carvedilol, respectivamente) e a fração de colágeno cardíaco (52,0% e 63,0% para os grupos treinados e tratados com metoprolol e carvedilol, respectivamente), o que sugere um possível efeito de remodelação cardíaca reversa associada aos efeitos combinados de ambos betabloqueadores ao treinamento físico (Figura 5).

Discussão

Nos camundongos que constituem tal modelo de cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática, assim como na IC clínica, é muito comum a observação dos sinais clínicos, como a intolerância aos esforços, o edema pulmonar, a diminuição da função cardíaca e a remodelação cardíaca. É importante salientar que, mesmo não se estabelecendo uma relação causa-efeito sobre a hiperatividade simpática na insuficiência cardíaca clínica, o desequilíbrio autonômico tem importante papel no prognóstico do paciente, o que torna o modelo de camundongos utilizado no presente estudo mais interessante, pois, possibilita estudar o efeito direto da hiperatividade simpática na IC.

Feito esse adendo, os principais resultados deste estudo em camundongos com IC induzida por hiperatividade simpática foram que:

1) Ambos metoprolol e carvedilol, quando associados ao treinamento físico, melhoraram de maneira similar à tolerância aos esforços e reduziram de maneira equipotente a taquicardia de repouso;

2) O treinamento físico e as terapias farmacológicas isoladamente, além da associação do carvedilol ao treinamento físico, melhoraram significativamente a fração de encurtamento;

3) Ambos metoprolol e carvedilol associados ao treinamento físico reduziram similarmente a fração de volume de colágeno cardíaco e o diâmetro transverso dos cardiomiócitos.

Anteriormente, mostramos que o treinamento físico melhora a fração de encurtamento na insuficiência cardíaca por melhora no transiente de cálcio e do perfil de expressão das proteínas que regulam o fluxo de Ca^{2+} intracelular^{13,23}. Além disso, mostramos também que o carvedilol é mais eficaz em reduzir o estresse oxidativo do que em melhorar o transiente de Ca^{2+} cardíaco²⁰. Portanto, essa combinação pode potencializar os efeitos benéficos de ambas as terapias sobre a função cardíaca. Já a associação do metoprolol com o treinamento físico parece ser menos pronunciada, muito provavelmente em virtude do metoprolol também ter seu efeito cardíaco semelhante ao do TF, ou seja, mais associado ao transiente de cálcio e não à redução do estresse oxidativo²⁰.

Embora o carvedilol e o metoprolol tenham tido efeito diferenciado na associação com o treinamento físico sobre a contratilidade ventricular, ambos, quando associados ao treinamento físico, foram igualmente eficazes em melhorar a tolerância aos esforços.

O aumento da tolerância à realização de esforço físico não depende exclusivamente da melhora da função cardíaca, mas da associação de um melhor desempenho cardíaco com adaptações benéficas em alvos não cardíacos. Isso pode incluir a resposta vasodilatadora no endotélio vascular, na distribuição do débito cardíaco e na resposta ventilatória²⁵, assim como modificações na musculatura esquelética.

Análises da estrutura muscular esquelética, realizadas no mesmo modelo genético utilizado neste estudo, com camundongos α_{2A}/α_{2C} -ARKO, aos 7 meses de idade, por meio da técnica de histoquímica para ATPase miosínica, mostraram diminuição da área seccional das fibras musculares, alteração fenotípica das fibras do tipo I para fibras do tipo II e rarefação capilar. As alterações descritas parecem ainda estar acompanhadas pela mudança do perfil metabólico, com redução da atividade de enzimas oxidativas²⁶. Tal fato pode estar associado à redução progressiva da tolerância ao esforço, observada no presente estudo.

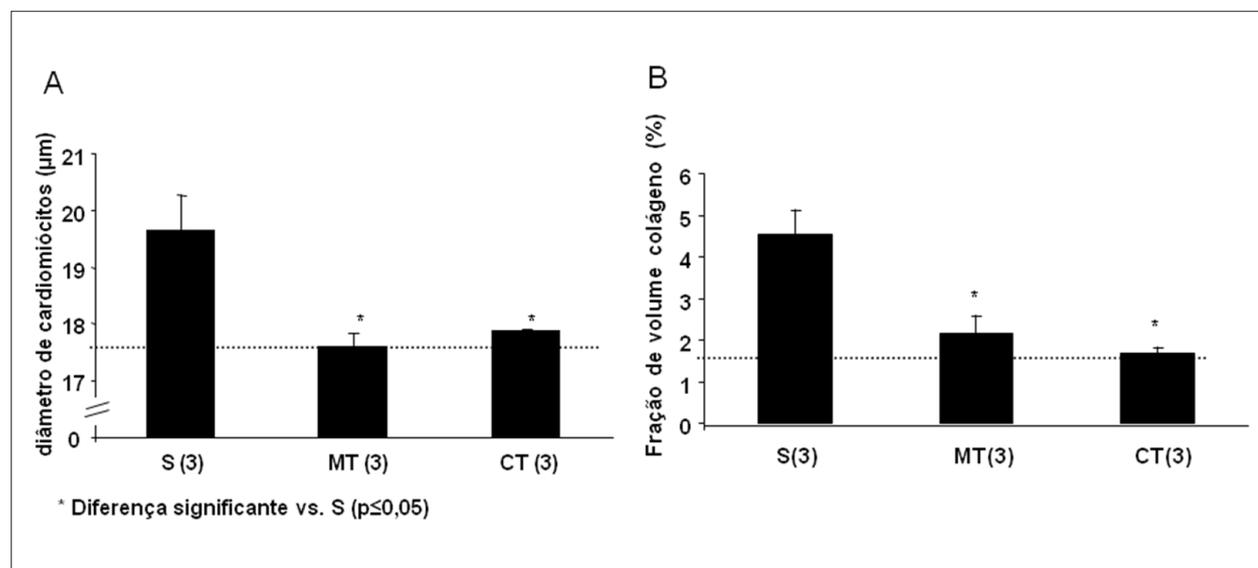


Fig. 5 - Diâmetro dos cardiomiócitos (Painel A) e fração de colágeno (Painel B) avaliados em camundongos α_{2A}/α_{2C} ARKO controle (S) e submetidos à associação do treinamento físico ao tratamento farmacológico com metoprolol (MT) ou carvedilol (CT) no período pós-intervenção (7 meses de idade).

No que diz respeito aos efeitos dos betabloqueadores na tolerância ao esforço, vários estudos na literatura examinaram seu uso em portadores de diversas cardiopatias^{27,28}. Os ensaios clínicos que perduraram por mais de um mês observaram melhoras significativas na função ventricular, mas muito sutis na tolerância ao esforço^{27,28}. Portanto, o treinamento físico parece exercer papel fundamental na melhora da tolerância à realização de esforço na insuficiência cardíaca desses camundongos, corroborando outros estudos que mostram o mesmo efeito^{29,30}.

De modo parecido ao resultado da tolerância à realização de esforço, observamos comportamentos semelhantes na redução da frequência cardíaca nos grupos metoprolol e carvedilol associados ao treinamento físico. Ambos tiveram efeito equipotente sobre a FC, reduzindo-a para os valores semelhantes aos observados nos camundongos WT (linha tracejada) e, portanto, mostrando a eficácia do tratamento com os dois betabloqueadores na diminuição da taquicardia apresentada neste modelo de cardiomiopatia, que está relacionada a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Tais efeitos bradicárdicos, portanto, podem sugerir uma melhora no balanço autonômico nesses camundongos, que, por sua vez, está relacionada a uma melhora do prognóstico e da sobrevida na insuficiência cardíaca^{16,31}. Além disso, os valores elevados da frequência cardíaca também emergem como preditores independentes de mortalidade na população em geral^{32,33}.

Aliada às alterações na função ventricular, nossos resultados também sugerem a remodelação cardíaca nos camundongos com insuficiência cardíaca (Figura 4). Ambos os betabloqueadores em associação com o treinamento físico apresentaram efeitos benéficos na estrutura cardíaca, prevenindo a hipertrofia dos cardiomiócitos e o aumento do colágeno cardíaco.

De fato, o treinamento físico tem efeito na remodelação reversa associada à redução na via de sinalização da calcineurina, que está relacionada à hipertrofia patológica³⁴

ou ativação da via da Akt associada à hipertrofia fisiológica³⁵. Portanto, a associação do TF aos betabloqueadores é uma conduta a ser adotada, uma vez que a remodelação está altamente relacionada ao óbito em pacientes com IC³⁶⁻³⁸.

Outros efeitos do treinamento físico, minimizando o processo de falência do miocárdio, têm sido recentemente mostrados e podem estar associados, dentre outros fatores, à redução de proteínas associadas à fibrose e à remodelação cardíaca^{39,40}.

Conclusão

A associação de treinamento físico às terapias com metoprolol ou carvedilol melhorou de modo semelhante a tolerância ao esforço e melhorou também a estrutura cardíaca dos camundongos com IC induzida por hiperatividade simpática. No entanto, somente o carvedilol quando associado ao TF melhorou a contratilidade.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina e à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. À FAPESP pelo financiamento do estudo (06/56123-0, 05/59740-7). P. C. B. tem bolsa pesquisador nível ID do CNPq (301519/2008-0).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Andréa Somolanji Vanzelli pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Adamopoulos S, Parissis 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.
2. 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.
3. Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle--Part I. *J Card Fail.* 1997; 3 (4): 319-34.
4. Grimm D, Huber M, Jabusch HC, Shakibaei 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SC, 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.
9. Cesario DA, Fonarow GC. Beta-blocker therapy for heart failure: the standard of care. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3 (1): 14-21.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Stickland MK, Miller JD. The best medicine: exercise training normalizes chemosensitivity and sympathoexcitation in heart failure. *J Appl Physiol.* 2008; 105 (3): 779-81.
15. 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, Sylvén 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 remodeling 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, Schalij 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.