

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

**EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE A**  
**FUNÇÃO CARDÍACA EM RATOS**  
**SENESCENTES**

**Campinas**  
**2010**

**RAFAEL JOSÉ ALMEIDA DE OLIVEIRA**

---

---

**EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA  
SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA EM  
RATOS SENESCENTES**

---

---

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)  
apresentado à Faculdade de Educação Física  
da Universidade Estadual de Campinas para  
obtenção do título de Bacharel em Educação  
Física.

**Orientador: Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas**

**Co-Orientador: Prof. Ms. Luiz Alberto Ferreira Ramos**

**Departamento de Anatomia, Biologia Celular e Fisiologia e Biofísica**

Campinas  
2010

## FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA BIBLIOTECA FEF - UNICAMP

OL4e

Oliveira, Rafael José Almeida de.

Efeito da atividade física sobre a função cardíaca em ratos senescentes / Rafael José Almeida de Oliveira. -- Campinas, SP: [s.n], 2010.

Orientadores: Miguel Arcanjo Areas; Luiz Alberto Ferreira Ramos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas.

1. Atividade física. 2. Eletrocardiografia. 3. Pressão arterial. 4. Envelhecimento. 5. Hemodinâmica-Ventriculos. I. Areas, Miguel Arcanjo. II. Ramos, Luiz Alberto Ferreira. III. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física. IV. Título.

dilsa/fef

**Título em inglês:** Effect of physical activity on cardiac function in senescent rats.

**Palavras-chave em inglês (Keywords):** Physical activity; Electrocardiography; Blood pressure; Aging, Hemodynamics-Ventricles.

**Banca Examinadora:** Luiz Alberto Ferreira Ramos; Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil; Miguel Arcanjo Areas.

**Data da defesa:** 30/11/2010.

**RAFAEL JOSÉ ALMEIDA DE OLIVEIRA**

**EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE A  
FUNÇÃO CARDÍACA EM RATOS SENESCENTES**

Este exemplar corresponde à redação final do Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) defendido por Rafael José Almeida de Oliveira e aprovado pela Comissão julgadora em: 30/11/2010.

Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas

**Orientador**

Prof. Ms. Luiz Alberto Ferreira Ramos

**Co-orientador**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil

Campinas  
2010

## Dedicatória

Dedico esse trabalho a meus pais, Zélia e Osmar, que me ensinaram a ter caráter e respeito pelas pessoas, aos meus irmãos, Ana Paula e Júlio César, que são pessoas extraordinárias e que sei que posso contar sempre. Aos meus familiares, principalmente a minha tia Martha, sempre cuidando de mim e ao meu afilhado, João Vitor.

Dedico a Amanda, minha namorada, por ser essa pessoa tão especial na minha vida e que me mostra como é simples amar e ter uma companheira por perto. Que me suporta em todos os momentos e que compartilha minhas vitórias e derrotas ao meu lado.

Dedico a todos os meus amigos, o pessoal de São José dos Campos, Johann (grande companheiro nas horas alegres, até exageradas, e tristes), João, Stallone, Ariel, Rod, Ju, Fê entre outros, que me ensinaram o real significado da amizade. O pessoal do teatro, Juca, Tati, Dan, Déia, Marquinhos, Moises, Diogo, Edson, que sempre estão me ensinando a arte da vida. Aos amigos da faculdade, as turmas 06, 07 e 08 que cresceram comigo dentro da faculdade, passando por essa etapa tão especial com muita alegria. A República das Marfeitas que sempre me acolheram com muito carinho. O pessoal do GGU, que me deram a oportunidade de aprender muitos conceitos na arte, na profissão e na vida. Ao pessoal do Jequitibá Rugby e URU que sempre me recebem de braços abertos. Ao pessoal de Minas, com quem dou muitas risadas e que me mostraram o sentido de amizade.

A todas as pessoas da FEF, funcionários ou alunos que contribuíram direta ou indiretamente com o meu aprendizado e crescimento profissional e pessoal.

# Agradecimentos

Para que este trabalho se tornasse uma realidade, muitas foram as pessoas que contribuíram para a sua realização, sem as quais, ele não seria possível e a quem quero manifestar o meu sincero agradecimento. Agradeço primeiramente a Deus, por me dar forças, para continuar crescendo cada dia mais.

Agradeço a minha família, que sempre me apoiou em todas as decisões da minha vida, mostrando o certo a ser feito.

Agradeço a minha namorada, Amanda, por todas as horas de paciência, de apoio e ajuda que me deu durante meu trabalho.

Aos professores da FEF, que me ensinaram que conhecimento é importante, mas que só isso não representa um profissional.

Aos funcionários da biblioteca que me ajudaram muito, principalmente a Dulce e a Andréia.

Ao meu orientador, Miguel, que me aceitou e ensinou os verdadeiros valores a serem absorvidos na faculdade. Ao meu co-orientador, Luiz, uma pessoa muito atenciosa e paciente, sempre pronto a ajudar as pessoas a sua volta. E que me fizeram rir muito durante as horas passadas no laboratório. Agradeço também a todos do LABEEST, que me ajudaram de alguma forma.

A todos o meu muito OBRIGADO!

‘Não venci todas as vezes que lutei.  
Mas perdi todas as vezes que deixei de lutar’

**Rui Barbosa**

OLIVEIRA, Rafael J. A. **Efeito da Atividade Física sobre a Função Cardíaca em ratos senescentes**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

## RESUMO

O corpo humano durante o processo de envelhecimento passa por várias modificações fisiológicas, como diminuição da velocidade metabólica, distrofia muscular, enfraquecimento dos ossos, etc. Em indivíduos sedentários, o processo pode acontecer mais rapidamente, enquanto num indivíduo bem condicionado fisicamente essas alterações podem ser retardadas. Os benefícios que a atividade física pode promover a indivíduos de meia-idade é a recuperação parcial da capacidade funcional, levando a uma melhora substancial na sua qualidade de vida. Esse trabalho buscou verificar se a atividade física moderada será capaz de atenuar alterações cardiovasculares decorrentes do processo de envelhecimento em ratos na fase inicial da senescência. Foram utilizados ratos machos Wistar adultos com seis meses de idade, em fase inicial da senescência, pesando inicialmente 400 a 500 gramas, fornecidos pelo CEMIB da Unicamp, que serão distribuídos em dois grupos de 5 animais cada: sedentários e exercitados. Os animais dos grupos exercitados em esteira foram primeiramente submetidos a um período de pré-treinamento, que teve a duração de uma semana. Após, os animais realizaram o programa de exercício de endurance em esteira, que compreendeu 20 minutos diários de exercício, 5 dias por semana, por 6 semanas (adaptado de SUN et al, 2008). Após o período experimental, os animais foram anestesiados (ketamina-xilazina) para a realização do eletrocardiograma (ECG) e, assim, determinação da excitação e da condução elétrica cardíaca. A seguir, foram determinadas a pressão arterial sistólica, diastólica e média e parâmetros hemodinâmicos ventriculares através do sistema PowerLab (ADInstruments). Os dados foram submetidos a tratamento estatístico pelo teste t (student), sendo considerado  $p < 0,05$  como nível de significância. Os parâmetros do ECG não sofreram alterações significativas. Os animais exercitados não apresentaram redução da frequência cardíaca significativa devido a processos adaptativos decorrentes do exercício, mas mostraram uma tendência de melhora da FC e aumento da amplitude da onda R, sugerindo provável início de processo hipertrófico ventricular esquerdo. O grupo exercitado apresentou Quanto a pressão arterial, houve redução da pressão arterial sistólica, diastólica e média. Com relação à função ventricular, o grupo exercitado reduziu tanto a pressão máxima quanto a pressão mínima ventricular, aumentou a  $dP/dt$  máxima e o índice de contratilidade.  $dP/dt$  mínima e Tau foram semelhantes entre os grupos estudados. Pode-se concluir que o exercício físico proposto melhorou as condições pressóricas sistêmicas, bem como as funções hemodinâmicas ventriculares sem alterar a condução elétrica cardíaca, em ratos na fase inicial da senescência.

**Palavras-chave:** Atividade física; ECG; Pressão arterial; Envelhecimento; Hemodinâmica ventricular.

OLIVEIRA, Rafael J. A. **Efeito da Atividade Física sobre a Função Cardíaca em ratos senescentes**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

## ABSTRACT

The human body during the aging process involves several physiological changes, such as reduced metabolic rate, muscular dystrophy, brittle bones, etc. In sedentary individuals, the process can happen more quickly, while a person very fit these changes may be delayed. The benefits that physical activity can promote individuals of middle age is the partial recovery of functional capacity, leading to a substantial improvement in their quality of life. This study sought to determine whether moderate physical activity will be able to mitigate cardiovascular changes resulting from the aging process in rats at an early stage of senescence. We used adult male Wistar rats with six months of age in the early phase of senescence, initially weighing 400-500 grams, provided by CEMIB Unicamp, which will be distributed in two groups of five animals each: sedentary and exercised. Animals in groups exercised on a treadmill were first subjected to a pre-training, which lasted one week. Afterwards, the animals performed the program of endurance exercise on a treadmill, which comprised 20 minutes of exercise daily, 5 days a week for 6 weeks (adapted from Sun et al, 2008). After the experimental period, animals were anesthetized (ketamine-xylazine) for the electrocardiogram (ECG) and thus determining the excitation and cardiac electrical conduction. The following were determined systolic pressure, diastolic ventricular hemodynamic parameters and through the system PowerLab (ADInstruments). Data were analyzed statistically by t test (student), and considered  $p < 0.05$  significance level. The ECG parameters did not change significantly. Exercised animals showed no significant reduction in heart rate due to adaptive processes resulting from the exercise, but showed a trend of improvement in heart rate and increased R wave amplitude, suggesting probable early left ventricular hypertrophic process. The group had exercised Regarding blood pressure, reduction of systolic, diastolic and mean. Regarding ventricular function, the group exercised reduced both the maximum pressure and minimum ventricular pressure, increased  $dP/dt$  max and the index of contractility.  $dP/dt$  min and tau were similar between groups. It can be concluded that the proposed exercise improved the systemic blood pressure and ventricular hemodynamic functions without altering cardiac electric conduction in rats at an early stage of senescence.

**Keywords:** Physical activity; ECG; Blood pressure; Aging; Ventricular hemodynamic.



## LISTA DE FIGURAS

|                    |                                                                          |    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1 -</b>  | Diagrama que ilustra a integração da idade, doença e estilo de vida..... | 19 |
| <b>Figura 2 -</b>  | Projeção da distribuição geográfica dos idosos de acordo com a OMS.....  | 21 |
| <b>Figura 3 -</b>  | Frequência cardíaca.....                                                 | 29 |
| <b>Figura 4 -</b>  | Duração onda P.....                                                      | 30 |
| <b>Figura 5 -</b>  | Duração do intervalo PR.....                                             | 30 |
| <b>Figura 6 -</b>  | Duração do intervalo QRS.....                                            | 31 |
| <b>Figura 7 -</b>  | Variação da amplitude da onda R.....                                     | 32 |
| <b>Figura 8 -</b>  | Intervalo QT.....                                                        | 32 |
| <b>Figura 9 -</b>  | Intervalo QTc.....                                                       | 32 |
| <b>Figura 10 -</b> | Pressão Arterial Sistólica.....                                          | 34 |
| <b>Figura 11 -</b> | Pressão Arterial Diastólica.....                                         | 34 |
| <b>Figura 12 -</b> | Pressão Arterial Média.....                                              | 35 |
| <b>Figura 13 -</b> | Pressão Ventricular Máxima.....                                          | 35 |
| <b>Figura 14 -</b> | Pressão Ventricular Mínima.....                                          | 35 |
| <b>Figura 15 -</b> | Pressão Ventricular Média.....                                           | 36 |
| <b>Figura 16 -</b> | Índice de Contratilidade.....                                            | 36 |
| <b>Figura 17 -</b> | dP/dt Máxima.....                                                        | 37 |
| <b>Figura 18 -</b> | dP/dt Mínima.....                                                        | 37 |
| <b>Figura 19 -</b> | TAU.....                                                                 | 38 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

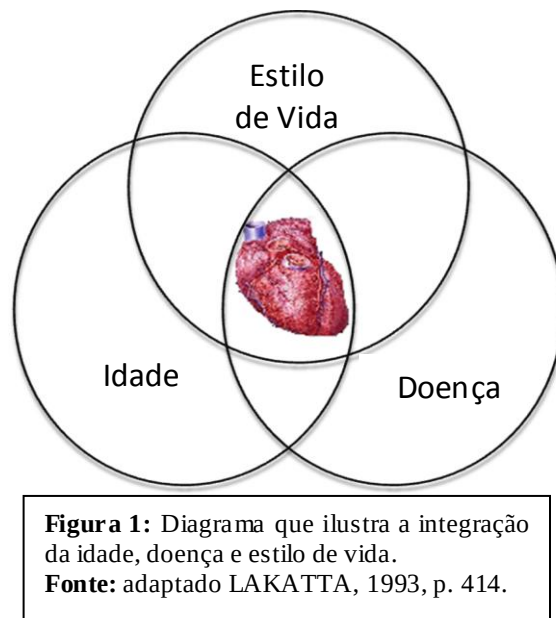
|                       |                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>ACSM</b>           | American College Sports Medicine                    |
| <b>CEMIB</b>          | Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica |
| <b>Cit.</b>           | Cita                                                |
| <b>dP/dt</b>          | variação de pressão dividida pela variação de tempo |
| <b>Dr.</b>            | Doutor                                              |
| <b>EAD</b>            | Despolarizações Diastólicas Precoces                |
| <b>ECG</b>            | Eletrcardiograma                                    |
| <b>Et al.</b>         | Entre outros                                        |
| <b>EX</b>             | Exercitado                                          |
| <b>FEF</b>            | Faculdade de Educação Física                        |
| <b>I / R</b>          | Isquemia e Reperfusão                               |
| <b>mmHg</b>           | Milímetros de mercúrio                              |
| <b>mmHg/s</b>         | Milímetros de mercúrio por segundo                  |
| <b>Ms.</b>            | Mestre                                              |
| <b>mV</b>             | Milivolt                                            |
| <b>NO</b>             | Óxido Nítrico                                       |
| <b>O<sub>2</sub></b>  | Oxigênio                                            |
| <b>OMS</b>            | Organização Mundial de Saúde                        |
| <b>PAD</b>            | Pressão Arterial Diastólica                         |
| <b>PAM</b>            | Pressão Arterial Média                              |
| <b>PAS</b>            | Pressão Arterial Sistólica                          |
| <b>Prof.</b>          | Professor                                           |
| <b>s</b>              | Segundos                                            |
| <b>SD</b>             | Sedentário                                          |
| <b>UNICAMP</b>        | Universidade Estadual de Campinas                   |
| <b>VE</b>             | Ventrículo esquerdo                                 |
| <b>VO<sub>2</sub></b> | Volume Máximo de Oxigênio                           |

# SUMÁRIO

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>1 Introdução.....</b>             | <b>19</b> |
| <b>2 Objetivos.....</b>              | <b>25</b> |
| <b>2.1 Gerais.....</b>               | <b>25</b> |
| <b>2.2 Específicos.....</b>          | <b>25</b> |
| <b>3 Materiais e Métodos.....</b>    | <b>27</b> |
| <b>4 Resultados e Discussão.....</b> | <b>29</b> |
| <b>5 Fatores Limitantes.....</b>     | <b>39</b> |
| <b>6 Considerações Finais.....</b>   | <b>41</b> |
| <b>7 Auto-avaliação.....</b>         | <b>43</b> |
| <b>Referências.....</b>              | <b>45</b> |

# 1 Introdução

O corpo humano durante o processo de envelhecimento passa por várias modificações fisiológicas, como diminuição do ritmo metabólico, distrofia muscular, enfraquecimento dos ossos, etc. Essas modificações podem aparecer de maneira rápida ou lenta, dependendo do estilo de vida, atividade física, hábitos alimentares ou pela presença de alguma doença (Figura 1).



Estudos observaram (MORRIS et al., 1953; CHERKAS et al., 2008; ACSM, 2009), que nas pessoas que levam um estilo de vida sedentário, o processo pode acontecer mais rapidamente, enquanto num indivíduo bem condicionado fisicamente essas alterações podem ser retardadas. Com relação ao sistema cardiovascular, estudos demonstram que, com o passar da idade, o débito cardíaco máximo diminui principalmente em indivíduos sedentários, em comparação aos treinados, devido a obtenção de frequência cardíaca máxima mais baixa (POLLOCK et al., 1987). Lakatta (1993) observou que, tanto em ratos quanto em humanos, ocorrem alterações na estrutura e na capacidade cardíaca e arterial, devido ao processo natural de envelhecimento na ausência de doença e de condicionamento físico. Assim, uma redução do

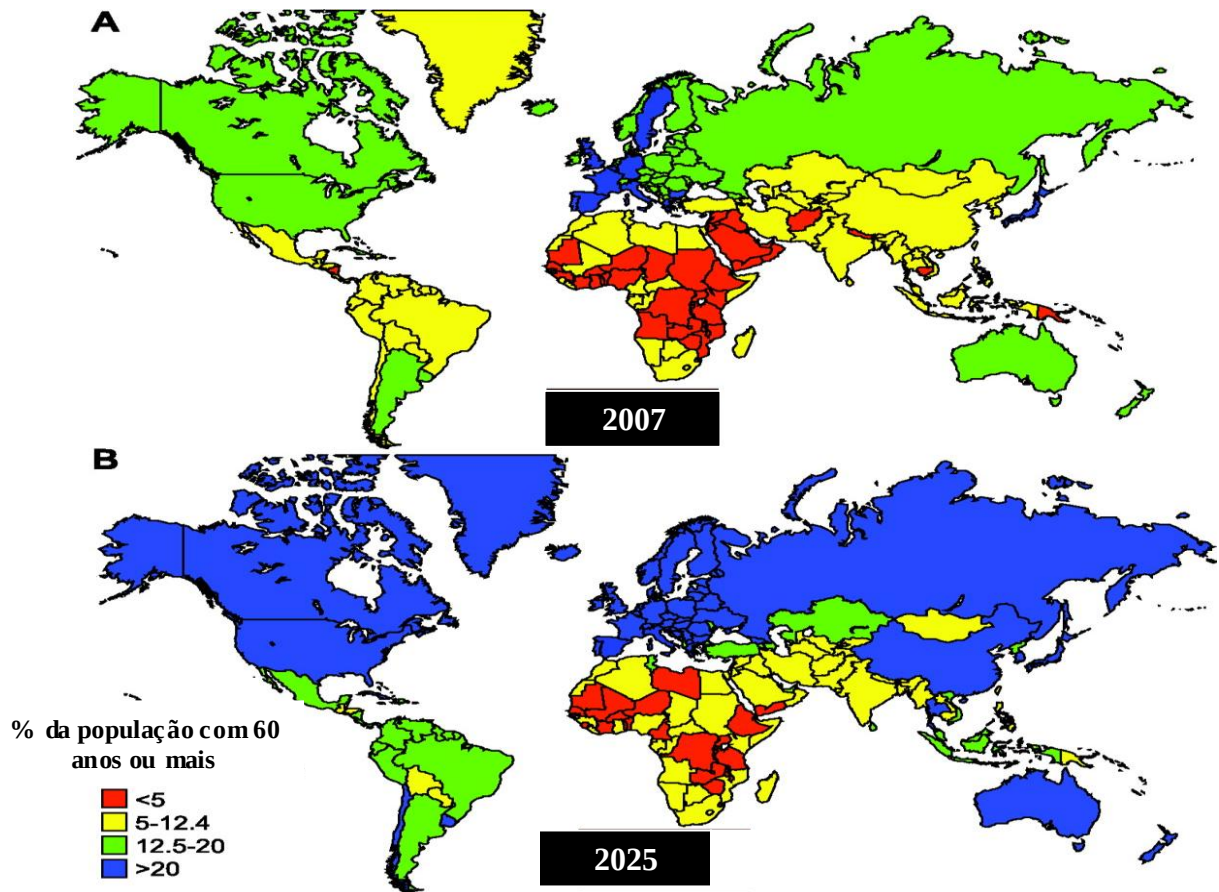
volume sistólico do coração também contribui com até 50% para a redução do fluxo sanguíneo e do consumo de oxigênio relacionada à idade, devido à redução do inotropismo consequente aos efeitos combinados da redução do desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo. Por outro lado, a vida sedentária produz perdas da capacidade funcional quase que tão significativas quanto os efeitos do envelhecimento. Dessa forma, a combinação desses dois fatores pode provocar sérios efeitos deletérios sobre o organismo humano.

Segundo Matsudo e Matsudo (1993), citados por Shephard (1997), com o envelhecimento, observa-se uma diminuição do débito cardíaco, da frequência cardíaca, do volume sistólico, da utilização de oxigênio ( $O_2$ ) pelos tecidos, do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ) e a um aumento da pressão arterial, da concentração de lactato, do débito de  $O_2$  e a uma menor capacidade de adaptação e recuperação ao exercício. Segundo Shephard (1997), existe uma perda progressiva de elasticidade das grandes artérias que induz a um aumento da pressão arterial sistêmica, aumentando o risco de doenças cardiovasculares.

Porém, Folkow e Svanborg (1993), observaram que, com o envelhecimento, é mais difícil identificar se as perdas da capacidade funcional são devido ao processo natural de envelhecimento ou se essas perdas são sintomas de algumas doenças como a dispnéia, por exemplo, que pode ser um fator decorrente da idade ou um sintoma de doença cardiovascular ou pulmonar.

De acordo com estudos do American College of Sports Medicine (ACSM), o  $VO_2$  Máx diminui aproximadamente 5% a 15% por década a partir dos 25-30 anos de idade. Este declínio de  $VO_2$  Máx pode ser atribuído ao processo de envelhecimento na redução da capacidade cardíaca e na diferença da oxigenação arteriovenosa. Os batimentos cardíacos máximos diminuem de 6 a 10 batidas por minuto por década e são responsáveis pela diminuição da capacidade respiratória.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007) fez uma projeção da distribuição geográfica dos idosos em 2025 (Figura 2), demonstrando a necessidade de programas que visem proporcionar melhor qualidade de vida para um segmento da população com tendência permanente de crescimento.



**Figura 2:** Projeção da distribuição geográfica dos idosos de acordo com a OMS. 2007 (A), e no ano de 2025 (B). O código de cores indica a proporção da população do país superior a 60 anos de idade. A sombra azul indica os países com mais de 20% da população acima de 60 anos.

**Fonte:** adaptado JAHANGIR, SAGAR e TERZIC, 2007, p. 2122.

É sabido pela literatura que durante o processo de envelhecimento há perdas significativas do sistema cardiovascular, como a diminuição da frequência cardíaca, da Variabilidade da Frequência Cardíaca e do débito cardíaco.

Em estudo realizado por Maifrino et al. (2009) observou-se que as mudanças na estrutura e função do coração decorrente do processo de envelhecimento, contribui com mais de 50% da taxa de mortalidade e da maioria das internações de indivíduos idosos. Os resultados desse estudo mostraram, ainda, a existência de significativa perda de miócitos (20% na densidade numérica) do ventrículo esquerdo em ratos senescentes.

Jahangir; Sagar e Terzic (2007) observaram que a hipertensão arterial, a síndrome metabólica, o diabetes, a obesidade, dislipidemia e sedentarismo podem causar a arterosclerose coronariana e aumentar o risco de isquemia cardíaca.

Por outro lado, o treinamento físico aprimora as respostas fisiológicas em qualquer idade. Os benefícios que a atividade física pode promover a indivíduos de meia-idade é a recuperação parcial da capacidade funcional, levando a uma melhora substancial na sua qualidade de vida. A atividade física moderada proporciona aptidão física, retarda o envelhecimento e confere proteção em termos de saúde e longevidade. Assim, para mulheres pós-menopausa, caminhar com rapidez 2,5 horas por semana diminui o risco de doença cardíaca em 30% a 60%, redução comparável com os níveis obtidos com o uso de fármacos redutores de colesterol (MANSON et al., 2002).

Powers et al. (2000), examinaram os efeitos do exercício regular sobre as respostas cardíacas de isquemia e reperfusão (I / R), demonstrando que o treinamento físico de resistência melhora o desempenho contrátil do miocárdio e reduz a peroxidação lipídica durante a I / R em ratos *in vivo*.

Dessa forma, a prática diária de exercícios moderados durante o envelhecimento, pode limitar a progressão de algumas mudanças relacionadas ao envelhecimento, reduzindo a perda de cardiomiócitos, o aumento do tecido cardíaco intersticial e a redução da densidade de capilares sanguíneos (MAIFRINO et al. 2009).

Green e Crouse (1993), estudando as adaptações fisiológicas e estruturais e os efeitos no transporte de O<sub>2</sub> na circulação, promovidos pelo exercício em humanos, verificaram aumento da densidade capilar nos músculos exercitados, possível desenvolvimento da vascularização colateral, regressão de lesões arteroscleróticas, aumento da massa ventricular decorrente do aumento da espessura do ventrículo esquerdo e redução da duração da contração do miocárdio.

A atividade física regular pode contribuir muito para evitar as incapacidades associadas ao envelhecimento. O foco deve ser sempre a promoção da saúde. Em indivíduos com patologias já instaladas, a prática de exercícios orientados é importante para controlar a doença, evitar sua progressão e/ou reabilitar o paciente. Para que possamos envelhecer e ao mesmo tempo manter nossa qualidade de vida, é necessário que a atividade física moderada esteja presente em nossos dias. A atividade física tem como pontos positivos a melhora da força, resistência, flexibilidade coordenação, equilíbrio e cognição, todas essas capacidades também têm perdas assinaláveis no processo de envelhecimento. De fato, Lopes e Siedler (1997) relatam em seus estudos que a atividade física regular contribui significativamente para que idosos modifiquem

seu comportamento e proporcionem transformações biológicas, psicológicas e sociais melhorando a qualidade de vida.

Além disso, a prática de atividade física melhora a circulação do sangue por todo o corpo, aumentando os níveis de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase) que bloqueiam o processo de oxidação, neutralizando os radicais livres presentes em nosso corpo, que podem ser prejudiciais à saúde danificando células sadias do corpo. No nosso organismo, os radicais livres são produzidos pelas células, durante o processo de combustão do oxigênio, utilizado para converter os nutrientes dos alimentos absorvidos em energia (JI, 2001; MUHAMMAD; LOKHANDWALA; BANDAY, 2010).

Outro fator importante da prática de atividade física é o aumento do fluxo sanguíneo sobre as paredes dos vasos, resultando uma produção maior de óxido nítrico (NO) e/ou de sua biodisponibilidade para o músculo liso vascular (DUNKER; BACHE, 2008).

O exercício físico também promove alterações morfológicas dos vasos, modulando o crescimento da musculatura lisa vascular, a formação de células endoteliais e redução da apoptose, promovendo a angiogênese. Ao se fazer atividade física, utilizamos mecanismos neurais e humorais para ajustar algumas alterações cardiovasculares, e são esses mecanismos humorais que promovem a redução da pressão arterial, consequência da resistência vascular periférica. O endotélio é peça fundamental para ativação dos mecanismos humorais (ZANESCO; ANTUNES, 2005).

A redução da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática são outros pontos que devem ser salientados. De acordo com Lachance et al. (2009) e Paulino et al. (2010), o exercício físico promove uma remodelação cardíaca e melhora a função do VE.

Modulação da contratilidade cardíaca melhora a contratilidade global e regional do VE, incluindo regiões remotas a partir da entrega do impulso, e podem contribuir para o remodelamento reverso do VE e aumento da função sistólica. Essa melhora não está relacionada com a função diastólica ou dissincronia mecânica (YU et al. 2009).



## 2 Objetivos

Considerando os fatos expostos, pretendemos observar se a atividade física será capaz de atenuar determinadas alterações cardiovasculares decorrentes do processo de envelhecimento, tendo por objetivos:

### 2.1 Gerais

Avaliar o efeito da atividade física sobre parâmetros cardiovasculares em ratos senescentes.

### 2.2 Específicos

- a) avaliar a excitação e a condução do estímulo cardíaco através da determinação de parâmetros eletrocardiográficos;
- b) avaliar a pressão arterial sistêmica através da determinação da pressão sistólica, pressão diastólica, pressão arterial média e duração da sístole, da diástole e do ciclo cardíaco;
- c) avaliar a função ventricular esquerda através da determinação pressão máxima, pressão mínima, variação da pressão sobre a variação do tempo máxima ( $dP/dt$  máx.), variação da pressão sobre a variação do tempo mínima ( $dP/dt$  mín.), índice de contratilidade e decaimento índice de relaxamento do ventrículo esquerdo.



## **3 Materiais e Métodos**

### **3.1 Animais**

Foram utilizados ratos machos Wistar adultos com seis meses de idade, em fase inicial da senescência, pesando inicialmente 400 a 500 gramas, fornecidos pelo CEMIB da Unicamp. Eles foram alojados em gaiolas coletivas, 5 animais em cada, submetidos a ciclo claro e escuro de 12h cada, com ração e água á vontade, durante todo o período experimental de 60 dias.

### **3.2 Grupos experimentais**

Os animais foram distribuídos em 2 grupos de 5 animais cada :

- 1- Sedentário – (SD).
- 2- Exercitado - (EX).

### **3.3 Protocolo de treinamento em esteira – exercício de moderada intensidade**

Os animais dos grupos exercitados em esteira foram primeiramente submetidos a um período de pré-treinamento, com duração de uma semana. Neste período, os ratos correram na esteira por 5 minutos diários, por cinco dias em baixa velocidade para se adaptarem ao movimento. Na semana seguinte ao período de adaptação, os animais iniciaram o programa de exercício de endurance em esteira, que compreende 20 minutos diários de exercício, 5 dias por semana, por 6 semanas (adaptado de Sun et al., 2008). A intensidade do exercício foi baixa, que segundo Sun et al (2008) corresponde a 30% da velocidade aeróbia máxima, para esses animais, sendo equivalente a 9 – 10 metros por minuto, totalizando em média 150 - 200 metros por dia. De acordo com esses autores, esta intensidade é a mais adequada, no que diz respeito à melhora do

relaxamento vascular via óxido nítrico estimulado pela Acetilcolina e a atenuação dos sintomas de hipertensão arterial severa em ratos.

### **3.4. Parâmetros eletrocardiográficos**

O ECG foi realizado nos ratos sob anestesia (ketamina + xilazina, 100mg/Kg + 7 mg/Kg de peso corpora, i.m.), tendo como veículo de diluição a solução de cloreto de sódio 0,9% (salina) e fixados na posição supina para registros eletrocardiográficos sob respiração espontânea. Os registros foram feitos com eletrodos na forma de agulhas hipodérmicas com eletrocardiógrafo computadorizado de quatro canais MLS360/7 ECG Analysis Module (ADInstruments – Austrália). *AM J Physiol Heart Circ Physiol.* maio. 2007. E *Arq Bras Cardiol*, v. 92, n. 1, p. 29-36, 2009.

### **3.5. Registro da pressão arterial sistólica, diastólica e média e parâmetros hemodinâmicos do ventrículo esquerdo**

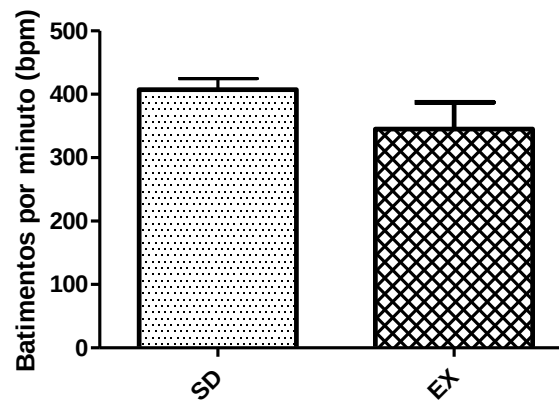
Os animais foram anestesiados como descrito anteriormente. A seguir, uma cânula (PE 10) acoplada à outra cânula (PE 50) foi introduzida na artéria carótida direita e conectada a um transdutor de pressão do tipo strain-gauge acoplado a um amplificador MLS370/7 Blood Pressure Module (ADInstruments – Austrália) e um sistema de aquisição de dados PowerLab 8/30. Para análise dos resultados foi utilizado o Software LabChart Pro (ADInstruments – Austrália).

### **3.6 Análise Estatística**

Os dados foram submetidos a tratamento estatístico pelo teste t (student), sendo considerado  $p < 0,05$  como nível de significância.

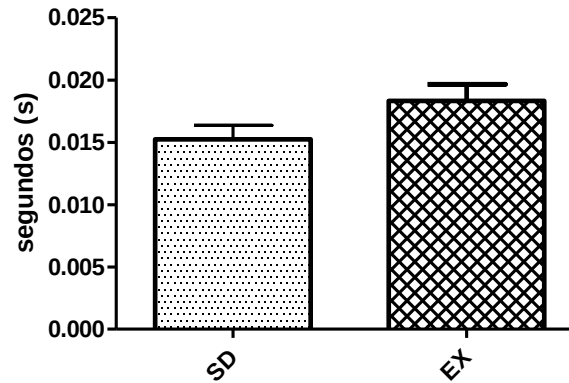
## 4 Resultados e Discussão

Com relação aos parâmetros eletrocardiográficos, os animais exercitados apresentaram uma frequência cardíaca menor, embora não significativa, do que os do grupo sedentário (Figura 3). Esse evento, provavelmente deve-se ao aumento da perfusão miocárdica e angiogênese, a normalização do equilíbrio autonômico, a melhoria do metabolismo energético do miocárdio, diminuindo o estresse oxidativo, a manipulação de cálcio melhor do miocárdio e melhora da complacência arterial periférica promovida pelo exercício físico (LACHANCE et al., 2009). Nossos resultados estão de acordo com Paulino et al. (2010) e Lachance et al. (2009), os quais também verificaram redução da frequência cardíaca em ratos submetidos a exercício de moderada intensidade.



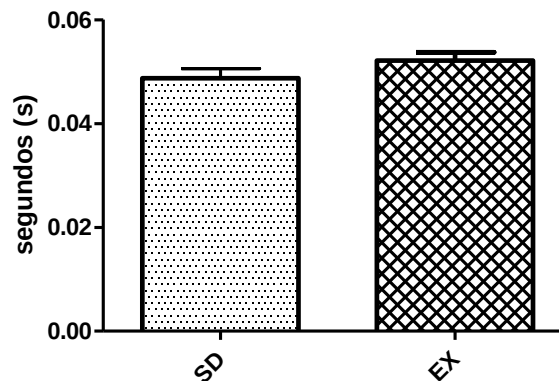
**Figura 3:** Frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

A onda P, que representa a despolarização dos átrios, apresentou maior duração nos ratos exercitados, embora não significativa, em relação aos animais sedentários (Figura 4).



**Figura 4:** Duração onda P, em segundos (s), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Tal fato resultou no prolongamento do intervalo PR, embora não significativo, sugerindo um tempo maior na ativação e despolarização atrial (Figura 5).

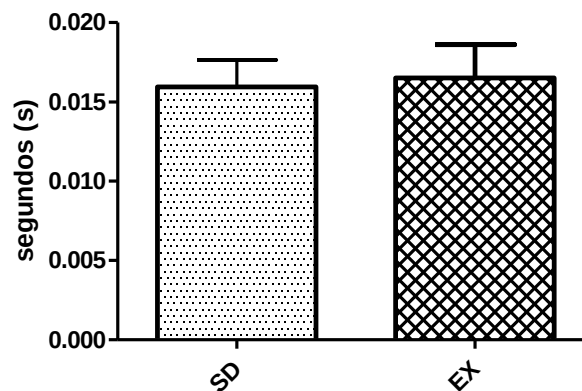


**Figura 5:** Duração do intervalo PR, em segundos (s), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Convém destacar que, aproximadamente, 80% do enchimento ventricular é decorrente de processo passivo dependente do gradiente de pressão estabelecido entre os átrios e ventrículos na fase inicial do ciclo cardíaco. Posteriormente, completa-se o enchimento ventricular com os 20% restantes do volume diastólico devido à sístole atrial, a qual é consequente à onda P do ECG. Ambas as fases ocorrem durante o intervalo PR. Dessa forma, a

atividade física não alterou o processo de ativação e condução elétrica atrial e, conseqüentemente, não interferiu na fase do ciclo cardíaco responsável pelo enchimento ventricular passivo e ativo.

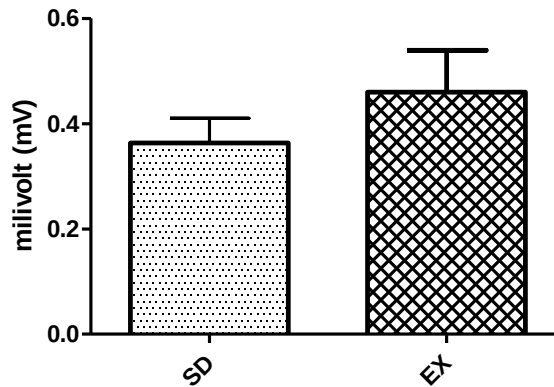
A ativação elétrica ventricular (complexo QRS) é o evento elétrico do ciclo cardíaco imediatamente após a despolarização atrial e ao enchimento ventricular. As ondas Q, R e S representam, respectivamente, as despolarizações do septo, do ápice e da base dos ventrículos. Assim, o complexo QRS é o evento eletrocardiográfico que identifica a ativação elétrica das três regiões ventriculares por onde o potencial de ação, após sofrer um breve retardo no nodo atrioventricular, será conduzido pelos ventrículos em sequência à despolarização atrial. A duração do complexo QRS não foi diferente entre os grupos estudados (Figura 6).



**Figura 6:** Duração do intervalo QRS, em segundos (s), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); (\* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

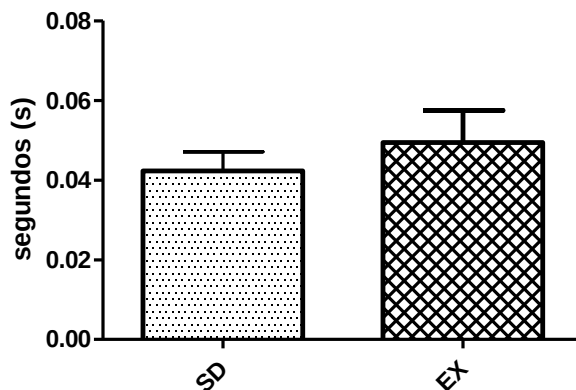
Dessa forma, a atividade física não alterou o tempo de despolarização ventricular.

Entretanto, a maior amplitude da onda R observada no grupo exercitado, pode ser indicativa de processo hipertrófico, uma vez que quanto maior a massa muscular cardíaca, maior é a atividade elétrica registrada na região (Figura 7). Nossos resultados estão de acordo com Costa et al. (2008), os quais observaram correlação positiva entre a amplitude da onda R e hipertrofia ventricular esquerda, em indivíduos portadores de doenças cardiovasculares.

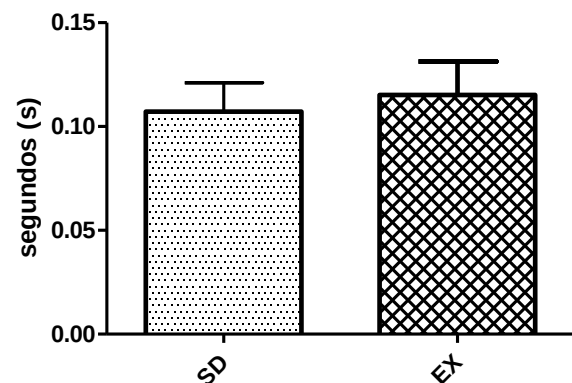


**Figura 7:** Variação da amplitude da onda R, em milivolt (mV), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Os intervalos QT e QTc (intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca), embora não significativos, apresentaram-se maiores no animal exercitado, sugerindo um discreto processo hipertrófico ventricular esquerdo (Figuras 8 e 9), como sugerido no item anterior.



**Figura 8:** Intervalo QT, em segundos (s), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .



**Figura 9:** Intervalo QTc, em segundos (s), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

De fato, durante o intervalo QT ocorre todo o processo de despolarização e repolarização ventricular. Em corações que apresentem o ventrículo esquerdo hipertrofiado o potencial de ação transita mais lentamente pela área hipertrofiada em função tanto da maior massa ventricular a ser despolarizada e repolarizada, quanto pela presença de maior quantidade de tecido conjuntivo (colágeno, por exemplo), que retardam os eventos elétricos ventriculares.



Tal fato pode se constituir num sério risco cardíaco devido ao aumento da probabilidade de fibrilação ventricular (JUNIOR OLIVEIRA et al., 2004).

Assim, a hipertrofia ventricular esquerda pode se constituir num risco de morte súbita. Nossos resultados, sugerindo provável processo hipertrófico devido ao aumento da amplitude da onda R, pode ter contribuído para o prolongamento (não significativo) dos intervalos QT e QTc sem que isto acarretasse, entretanto, risco de morte súbita aos animais exercitados.

Estudos têm descrito a síndrome do QT longo como uma desordem caracterizada pelo prolongamento da repolarização cardíaca, que se faz pelo movimento anormal de íons de potássio e sódio no miócito, criando períodos prolongados de positividade intracelular, podendo ser congênita ou adquirida através do uso de fármacos, não relacionando a síndrome com a atividade física (OLIVEIRA; LEITÃO, 2005; JUNIOR OLIVEIRA et al., 2004).

De acordo com Oliveira Junior et al. (2004), o aparecimento de um intervalo QT prolongado pode ser a primeira manifestação de uma doença sistêmica. Essas condições que levam ao aumento do intervalo QT podem favorecer o aparecimento de EAD (despolarizações diastólicas precoces), fato não observado em nosso estudo.

O segmento ST apresentou-se dentro dos parâmetros normais nos grupos sedentários e exercitados, uma vez que o processo de repolarização ventricular consiste de dois componentes, o primeiro, rápido sendo que o pico da onda T ocorre imediatamente após a onda R, antes mesmo que a onda R alcance a linha de base do registro do ECG, proporcionando, assim, falsa elevação do segmento S-T. Deve-se destacar que a eventual ausência do segmento S-T no ECG do rato se deve à repolarização ventricular no coração do rato começar antes mesmo que a despolarização ventricular tenha terminado. A onda T positiva nos dois grupos mostrou que não ocorreram alterações na repolarização ventricular, sugerindo ausência de sinais de isquemia cardíaca.

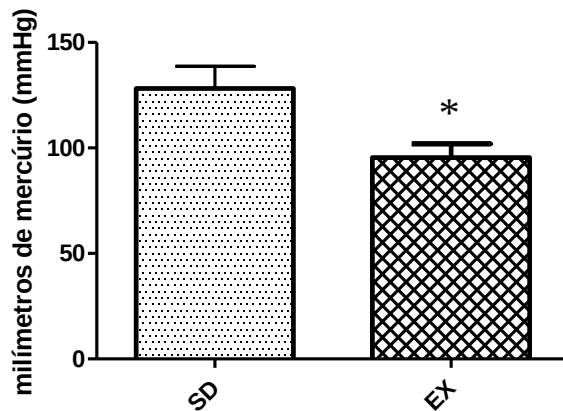
Devemos lembrar que a isquemia pode ser consequente da hipertrofia ventricular esquerda sugerida anteriormente e/ou ao processo de envelhecimento causando maior rigidez na parede das artérias coronárias, reduzindo a luz arterial e, conseqüentemente, diminuindo o fluxo de sangue ao miocárdio e a quantidade de oxigênio disponibilizada ao coração, o que poderia resultar em infarto (MARTINEZ FILHO; BALESTRINI, 2002). Em nossos resultados, esperava-se que o grupo sedentário apresentasse alguma alteração eletrocardiográfica que indicasse

processos isquêmicos decorrentes do envelhecimento. Acreditamos que tal fato não ocorreu, provavelmente, devido aos ratos encontrarem-se na fase inicial da senescência associada ao tempo de experimentação insuficiente para que tais alterações fossem observadas.

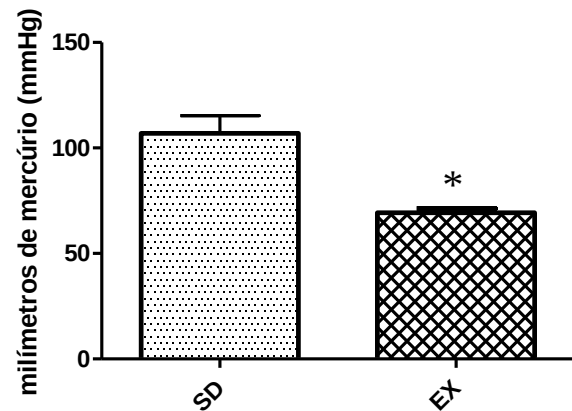
De uma forma geral, pode-se afirmar que o exercício físico foi adequado, pois houve diminuição da frequência cardíaca sem sinais de isquemia e de risco de morte súbita.

Com relação à pressão arterial, o exercício físico diminuiu significativamente a Pressão Arterial Sistólica (PAS), pressão máxima com a qual o sangue sai do ventrículo esquerdo, a Pressão Arterial Diastólica (PAD), pressão mínima com qual o sangue circula sistemicamente e a Pressão Arterial Média (PAM), média da pressão durante todo o ciclo cardíaco, importante do ponto de vista da perfusão tecidual (Figuras 10, 11 e 12 respectivamente).

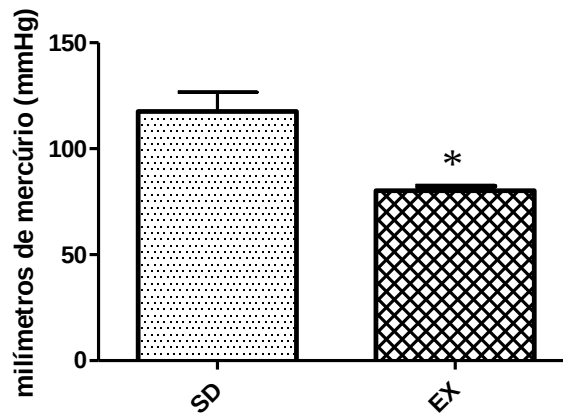
Tal fato pode ser consequente da redução da resistência periférica proporcionada pela atividade física. De fato, a vasodilatação do músculo esquelético proporcionada pela atividade física regular pode diminuir a resistência periférica ao fluxo sanguíneo contribuindo para a redução da pressão arterial observada em nossos estudos (MONTEIRO; SOBRAL FILHO, 2004).



**Figura 10:** Pressão Arterial Sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); (\*)  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

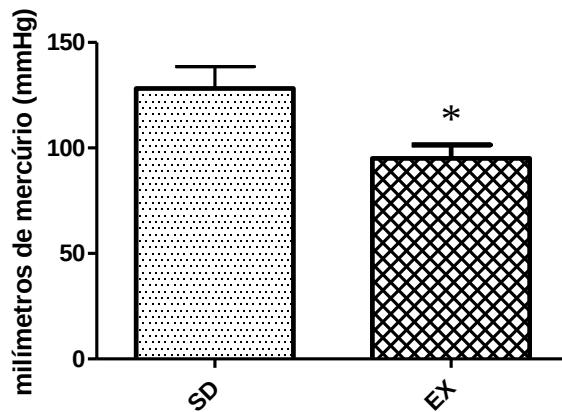


**Figura 11:** Pressão Arterial Diastólica (PAD), em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); (\*)  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

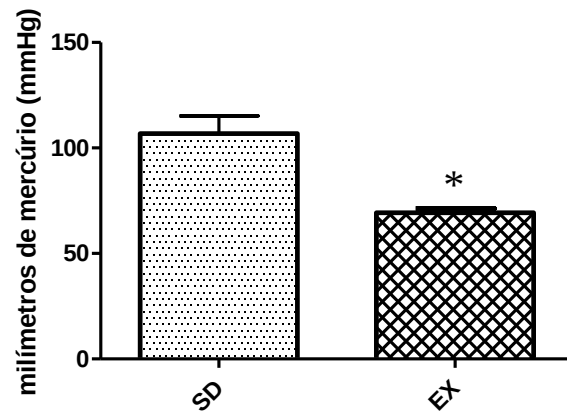


**Figura 12:** Pressão Arterial Média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

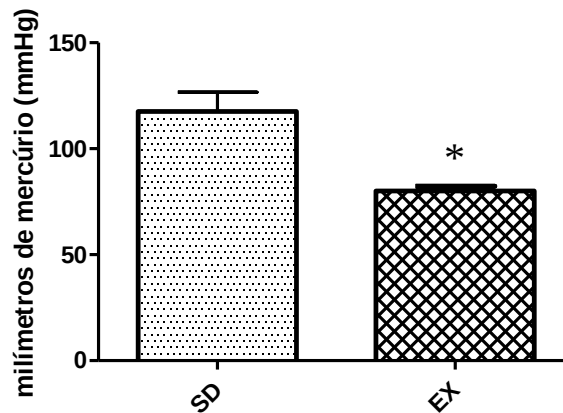
Com relação às propriedades hemodinâmicas ventriculares, o exercício físico diminuiu a Pressão Ventricular Máxima, Pressão Ventricular Mínima e Pressão Ventricular Média, no ventrículo esquerdo (Figuras 13,14 e 15, respectivamente).



**Figura 13:** Pressão Ventricular Máxima, em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

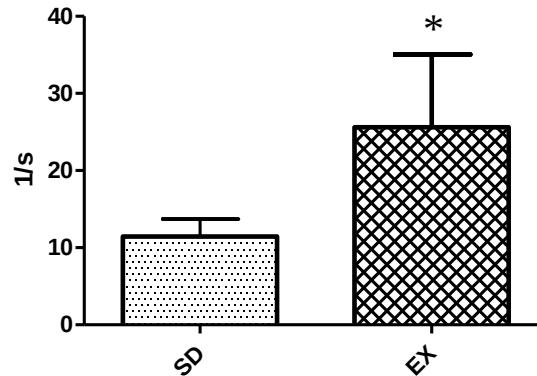


**Figura 14:** Pressão Ventricular Mínima, em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .



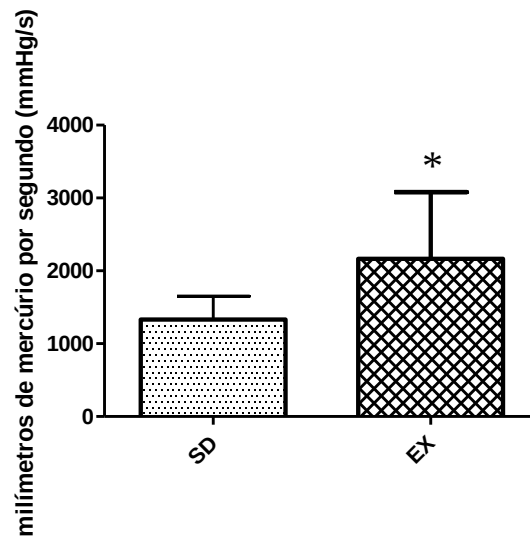
**Figura 15:** Pressão Ventricular Média, em milímetros de mercúrio (mmHg), dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Por outro lado, o índice de contratilidade cardíaca foi maior no grupo exercitado do que no grupo sedentário. Assim, o exercício físico proporcionou maior eficiência contrátil cardíaca sob menor sobrecarga pressórica (Figura 16).



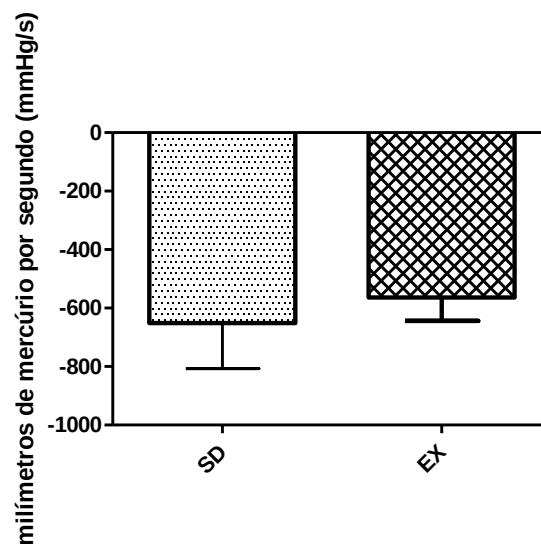
**Figura 16:** Índice de Contratilidade, em 1/s, dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

O aumento da  $dp/dt$  máxima (ou positiva), corrobora os resultados relativos ao índice de contratilidade, mostrando maior intensidade contrátil no animal exercitado (Figura 17).



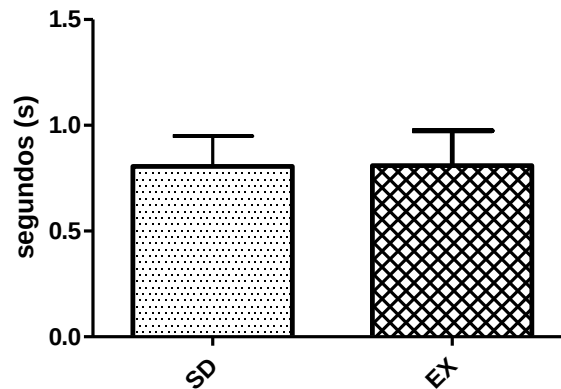
**Figura 17:** dP/dt Máxima, em milímetros de mercúrio por segundo (mmHg/s) dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Com relação à dP/dt mínima (ou negativa), não se observaram resultados diferentes nos dois grupos analisados, sugerindo que o exercício físico não alterou o valor mínimo de pressão durante o relaxamento muscular cardíaco (Figura 18), não alterando as propriedades diastólicas. Nossos resultados estão de acordo com Lachance et al. (2009), os quais também verificaram que o exercício de intensidade moderada melhorou a função ventricular sistólica e diastólica, em ratos.



**Figura 18:** dP/dt Mínima, em milímetros de mercúrio por segundo (mmHg/s) dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX); ( \* )  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

Com relação ao TAU, observou-se que o treinamento não interferiu nos valores do decaimento da pressão isovolumétrica ventricular esquerda, corroborando os valores hemodinâmicos anteriormente descritos para o ventrículo esquerdo (Figura 19). Assim, a atividade física não alterou a propriedade lusitópica ventricular.



**Figura 19:** TAU, em segundos (s) dos ratos dos grupos sedentários (SD) e exercitados (EX);  
(\*)  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

## **5 Fatores limitantes**

Como principal fator limitante deste trabalho, observei que o estudo poderia ter sido feito com animais em plena fase senescente (12 meses de idade), para que os efeitos deletérios do processo de envelhecimento fossem caracterizados mais acentuadamente no modelo experimental proposto.

## **6 Considerações Finais**

Concluindo, o exercício físico proposto melhorou as condições pressóricas sistêmicas e hemodinâmicas ventriculares em ratos na fase inicial da senescência. Novos estudos serão necessários para avaliar as dimensões das câmaras cardíacas, bem como as características morfológicas dos corações dos animais sedentários e exercitados na tentativa de esclarecer algumas questões que surgiram durante o desenvolvimento deste trabalho.



## **7 Auto-avaliação**

Com esse estudo pude entrar em contato com o ambiente de pesquisa de um laboratório, aprender diferentes métodos de análise, a manusear aparelhos não presentes na minha vida cotidiana e descobrir que há possibilidade de melhorar a capacidade cardíaca durante o processo de envelhecimento, sem comprometer a função cardiovascular.

## Referências

1. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Med Sci Sports Exerc.** v.41 n. 7, p. 1510-1530. jul. 2009.
2. CARVALHO, F. G.; ROZENBOJM, J.; ESPÓSITO, I. Estudo eletrocardiomiográfico da hipertrofia ventricular esquerda. **Rev Med**, São Paulo, v. 85, n.4, p.130-41, out./dez. 2006.
3. CHERKAS, L. F. et al. The Association Between Physical Activity in Leisure Time and Leukocyte Telomere Length. **Arch Intern Med.** v. 168, n. 2,p. 154-158, 2008.
4. DA COSTA, W. et al. Correlation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria with left ventricular mass by echocardiogram in obese hypertensive patients. **J Electrocardiol**, v. 41, n. 6 p.724-729, nov./dez. 2008.
5. DUNCKER D. J.; BACHE R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol Rev**, v. 88, n. 3, p. 1009-1086, jul. 2008.
6. GREEN, J. S.; CROUSE S. F. Endurance training, cardiovascular function and the aged. **Sports Med**, v. 16, n. 5, p. 331-341, 1993.
7. HAUTON, D.; OUSLEY, V. Prenatal hypoxia induces increased cardiac contractility on a background of decreased capillary density. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 9, 2009.
8. HENKENS, I. R. et al. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with 3-dimensional electrocardiography. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, n. 2, p. H1300-1307, mai. 2007.
9. IKONOMIDIS J. S. et al. Accelerated LV remodeling after myocardial infarction in TIMP-1-deficient mice: effects of exogenous MMP inhibition. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, p. 149-158, 2005.
10. JAHANGIR, A. SAGAR, S. and TERZIC, A. Aging and cardioprotection. **J Appl Physiol**, v. 103, p. 2122, dec. 2007.

11. JI, Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? **Ann N Y Acad Sci.** v. 928p.236-47. abr. 2001.
  
12. JUNIOR OLIVEIRA, N. A. O Eletrocardiograma e a Síndrome do QT Longo. **Revista da SOCERJ**, v. 17, n. 3, p. 177-182, jul./ago/set. 2004.
  
13. LACHANCE, D. et al. Moderate exercise training improves survival and ventricular remodeling in an animal model of left ventricular volume overload. **Circ Heart Fail**, v. 2, n. 5, p. 437-445, set. 2009.
  
14. LAKATTA E. G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. **Physiol Rev**, v. 73, n. 2, p. 413-467, 1993.
  
15. LANGER, S. F. J. et al. Estimation of the Left Ventricular Relaxation Time Constant  $\tau$  Requires Consideration of the Pressure Asymptote. **Physiol Res**, v. 54, p. 601-610, 2005.
  
16. LOPES, M. A.; SIEDLER, M. J. Atividade Física: agente de transformação dos idosos. **Texto & Contexto: a enfermagem e o envelhecer humano**, Florianópolis, v.6, n. 2, p. 330-337, 1997.
  
17. MACDONNELL, S. M. et al. Calcineurin inhibition normalizes -adrenergic responsiveness in the spontaneously hypertensive rat. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 3122-3129, 2007.
  
18. MAIFRINO, L. B. S. et al. Effect of Exercise Training on Aging-induced Changes in Rat Papillary Muscle. **Arq Bras Cardiol**, v. 92 n. 5 p. 356-360, 2009.
  
19. MANSON, JE, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. **N Engl J Med**, v. 347, n. 10, p. 716-725, set. 2002.
  
20. MARTINEZ FILHO, E. E. e BALESTRINI, C. S. Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão. **Hipertensão**, v. 5, n. 3, p. 92-96, 2002.
  
21. MATEJIKOVA, J. et al. The effect of antioxidant treatment and NOS inhibition on the incidence of ischemia-induced arrhythmias in the diabetic rat heart. **Physiol Res**, v. 57, n. 2, p. S55-60. 2008.

22. MAZZARO, C. L. et al. Massa ventricular e critérios eletrocardiográficos de hipertrofia: avaliação de um novo escore. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 90, n. 4, abr. 2008.
23. MONTEIRO, M. F.; SOBRAL FILHO, D. Exercício físico e controle da pressão arterial. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 10 n. 6, nov./dez. 2004.
24. MORRIS, J. N. et al. Coronary heart disease and physical activity of work. **Lancet**. v. 265, p. 1053-1057. 1953.
25. MUHAMMAD, A.B., LOKHANDWALA, M.F. e BANDAY, A.A. Exercise reduces oxidative stress but does not alleviate hyperinsulinemia or renal dopamine D1 receptor dysfunction in obese rats. **Am J Physiol Renal Physiol**. out. 2010.
26. OKOSHI, K.; TUCCI, P. J. F. Mecanismo de Frank-Starling e a primeira derivada temporal de pressão ventricular (dp/dt). **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 4, 1996.
27. PAULINO, E. C. et al. Exercise training and caloric restriction prevent reduction in cardiac Ca<sup>2+</sup>-handling protein profile in obese rats. **Hypertension**, v. 56, n. 4, p. 629-635, oct. 2010.
28. POLLOCK, M. L. et al. Effects of age and training on aerobic capacity and body composition of master athletes. **J Appl Physiol**, v. 62, p. 725-731, 1987.
29. POULSEN, S. H. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. **Dan Med Bull**, v. 48, n. 4, p. 199-210, nov. 2001.
30. POWER S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício**: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. São Paulo: Manole, 2000.
31. PRADO, E. S.; DANTAS, E. H. M. Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína(a). **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 4, p. 429-433, 2002.
32. SIEPE, M. et al. Effect of acute body positional changes on the haemodynamics of rats with and without myocardial infarction. **Exp Physiol**, v. 90, n.4, p. 627-634, 2005.
33. SUN M. W. et al. Low intensity voluntary running lowers blood pressure with simultaneous

improvement in endothelium-dependent vasodilatation and insulin sensitivity in aged spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res**, v. 31, p.543-552, 2008.

34. WALTON, B. Efeitos dos anestésicos sobre as propriedades mecânicas do coração. **Rev Bras Anest**, v. 27, n. 3, p. 269-271, maio/junho, 1977.

35. WILMORE J. H.; COSTILL, D. L. Controle cardiovascular durante o exercício físico. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003.

36. WOLF, M. M. et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. **Med J Aust**, v. 2, n. 2, p. 52-53, 1978.

37. YU C.M. et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. **JACC Cardiovasc Imaging**, v.2 n.12 p.1341-1349, dec. 2009

38. ZANESCO A.; ANTUNES E. Effects of exercise training on the cardio vascular system: pharmacological approaches. **Pharmacol Ther**, v. 114, p. 307-317, 2007.

39. ZANESCO A.; ANTUNES E. Células endoteliais. In: CARVALHO, H., COLLARES-BUZATO, C. (Ed.). **Células**. Barueri: Manole, 2005. p. 184-191.