

TREINAMENTO AERÓBIO E DEXAMETASONA: IMPLICAÇÕES NO EIXO ESTRESSOR

BARCELLOS FILHO, Procópio Cleber Gama de¹

CRUZ, Ivim Thayná Fernandes²

BARCELLOS, Mariel Lovato de³

OGAWA, Wataro Nelson⁴

¹ Bacharel em Fisioterapia pelo Centro Universitário UnirG. E-mail: procopiofilho@hotmail.com

² Bacharel em Fisioterapia pelo Centro Universitário UnirG. E-mail: ivim_thayna@yahoo.com.br

³ Bacharel em Fisioterapia pelo Centro Universitário UnirG. E-mail: marielbarcellos@yahoo.com.br

⁴ Professor Doutor, pesquisador do Centro Universitário UnirG. E-mail: wogawa@uol.com.br.

RESUMO

Foram avaliadas as influências crônicas do exercício aeróbico e da Dexametasona no eixo Hipotálamo–Hipófise–Adrenal (HHA), associadas a parâmetros morfométricos cardíacos. Ratos machos *Wistar* foram agrupados em: Sedentários (S, N = 9), Sedentários com Dexametasona (SD, N = 8), Treinados (T, N = 8) e Treinados com Dexametasona (TD, N = 8). O protocolo de exercício para ratos T e TD, constituiu de sessões de natação de sessenta minutos/dia, cinco vezes/semana durante dez semanas, incluída uma sobrecarga de 3% do peso corporal. A Dexametasona (2 µg/200 µl de salina, via s.c.) foi administrada nos SD e TD nos dias das sessões, sendo o mesmo procedimento nos S e T, porém com 200 µl salina. Após dez semanas, o coração e as adrenais foram retirados, pesados e mensuradas as espessuras da parede ventricular e do septo interventricular e concentração de ácido ascórbico da adrenal, respectivamente. Foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) na depleção de ácido ascórbico nos animais dos grupos T e TD em relação a S e SD. O peso das adrenais assim como o peso ventricular relativo foi significativamente maior nos grupos treinados comparados aos sedentários. Já em relação à espessura dos ventrículos e do septo interventricular e peso corporal, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos sedentários e treinados. Conclui-se que a natação induz estresse em ratos por hiperatividade do eixo HHA promovendo possivelmente alterações hipertróficas no tecido córtex-adrenal e cardíaco, porém não afetando as espessuras da parede ventricular.

Palavras-chave: Dexametasona. Eixo Hipotálamo–Hipófise–Adrenal. Hipertrofia Ventricular. Treinamento Aeróbio.

ABSTRACT

Were evaluated the chronic fluencies of the aerobic exercise and Dexametasona on axis Hipotálamo–Hipófise–Adrenal (HHA), Male *Wistar* rats were grouped into: Sedentary (S, N = 9), Sedentary with Dexamethasone (SD, N = 8), Trained (T, N = 8) and Trained with Dexamethasone (TD, N = 8). The exercise protocol for rats T and TD, consisted of swimming sessions of sixty minutes per day, five times a week for ten weeks, including an overload of 3% of body weight. The Dexamethasone (2 µg/200 µl saline, sc) was administered to the SD and TD on the days of sessions, being the same procedure in the S and T, but with 200 µl saline. After ten weeks, the heart and adrenals were removed, weighed and measured the thickness of the ventricular wall and interventricular septum and concentration of adrenal ascorbic acid, respectively. Significant differences were observed ($p < 0.05$) in the depletion of ascorbate on animals from groups T and TD for the S and SD. The adrenal weight just as the relative ventricular weight was significantly greater on the trained groups compared to the sedentary. In relation to the thickness of the ventricles and interventricular septum and body weight, it was not observed the significant differences between trained and untrained groups. It is concluded that

swimming induces stress in rats by the hyperactivity of the HPA axis by possibly promoting hypertrophic changes in the adrenal cortex tissue and cardiac but not affecting the thickness of the ventricular wall.

Keywords: Dexamethasone. Axis Hypothalamic-Pituitary-Adrenal. Aerobic training.

1 INTRODUÇÃO

O eixo Hipotálamo - Hipófise – Adrenal (HHA) é responsável pela manutenção da homeostasia do corpo com o ambiente. Para essa função, controla a taxa de produção, síntese e secreção de hormônios localizados no córtex da adrenal, sendo os glicocorticóides o principal grupo de hormônios secretados, representados pelo cortisol no indivíduo humano e corticosterona em roedores. A secreção de glicocorticóides pode ser estimulada por variadas situações de estresse como, por exemplo, imobilização (STRATAKIS; CHROUSOS, 1995), hemorragia, térmicos, dor, hipoglicemia (MASON, 1995), onda sonora (PIMENTEL; ÁLVARES, 1992; CRUZ et al., 2009), exercício (PAULI; LEME; CREPILHO et al., 2005), processos inflamatórios, hemorragias, fatores emocionais, entre outros (JURUENA et al., 2004; GRAEFF, 2009). O cortisol, portanto é um hormônio que desempenha um papel primordial no funcionamento fisiológico normal do corpo. Quando há variações em seu nível basal circulante, tanto em excesso como em falta, promove múltiplas alterações que prejudicam a homeostase do organismo. Sendo assim, um alto nível desse hormônio na circulação sanguínea em resposta a qualquer estímulo nocivo pode ser utilizado como parâmetro para aferir a natureza e o grau de estresse (PAULI et al., 2005).

O ácido ascórbico é um consagrado biomarcador de estresse do organismo em resposta à ativação do eixo HHA, pelo fato das células da glândula adrenal tanto da região cortical como da medular armazená-las em alta concentração e, também, por uma associação inequívoca entre quantidade de ácido ascórbico depletado nas adrenais e manifestações fisiológicas decorrentes de estresse. Após a administração exógena do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou em resposta a um estímulo estressor, há uma diminuição significativa na concentração de ácido ascórbico da adrenal, porém os mecanismos subjacentes desta depleção pelo ACTH ainda não estão inteiramente esclarecidos (AZEVEDO, 1994).

Os altos níveis de glicocorticóides na circulação sanguínea, por serem hormônios contra-reguladores, induzem resistência periférica à insulina e desordens metabólicas, além de problemas cardiovasculares como a elevação da pressão arterial, supressão do sistema imunológico e do eixo HHA (PAULI et al., 2005; CONTARTEZE et al., 2007). Sua ação antagonista pode impedir o mecanismo anabólico da insulina e, em grande quantidade, levar à diabetes do tipo 2, além de promover o catabolismo protéico das fibras musculares (MIGLIORINI; KETTELHUT, 1999).

A dexametasona é a forma sintética do hormônio cortisol, sendo utilizada no tratamento de displasia pulmonar e em doenças de origem inflamatória como rinite alérgica e o seu princípio ativo/eficácia está na ação antiinflamatória (MATALOUN et al., 1999; LIMA et al., 2002; DANI et al., 2006). Por outro lado, quando administrados cronicamente e se os níveis séricos estiverem elevados, podem provocar efeitos deletérios para o organismo, principalmente em nível cardiovascular como a hipertensão arterial e a cardiomiopatia hipertrófica (LIMA et al., 2002; DANI et al., 2006). Concentração alta de cortisol é, portanto considerado fator de risco relacionado à hipertensão arterial, porém os mecanismos implicados nesta relação ainda permanecem controversos e não inteiramente conhecidos (WHITWORTH et al., 1995).

Há evidências que sugerem que o treinamento aeróbio seja eficiente na prevenção e tratamento de doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica,

diabetes e a obesidade (CIABATTARI et al., 2005). Dessa forma, há indícios de que o exercício aeróbio promova uma adaptação ao coração melhorando a capacidade de ejeção de sangue, além de atenuar os efeitos deletérios de altos níveis de cortisol do corpo tanto endogenamente como administrados exogenamente (BAREL, 2008).

O exercício físico, mais precisamente o treinamento aeróbio, é um dos principais métodos terapêuticos para amenizar os efeitos da hipertensão arterial. O exercício condiciona o coração aumentando a força de contração muscular e, portanto, a capacidade de ejeção sanguínea, e melhora o retorno venoso, o que permite, pelo sistema barorreflexo, uma moderação da frequência cardíaca não sobrecarregando o trabalho cardíaco além de diminuir a resistência vascular periférica e com isso atenuando a pressão arterial (MEDEIROS et al., 2000; PETKOWICKZ, 2004).

O objetivo dessa pesquisa foi de avaliar a influência do exercício aeróbio em conjunto com a administração crônica de dexametasona nos mecanismos de *feedback* do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal e nos parâmetros biométricos cardíacos de ratos.

2 MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 33 ratos machos *Wistar*, clinicamente normais, com peso médio 363,52 g \pm 58,43 g na primeira semana, alimentados com água e ração *ad libitum*. Os animais, provenientes do biotério central do Centro Universitário UnirG, ficaram alojados em caixas plásticas em ambiente com temperatura monitorada em torno de 25°C. Foi imposto um ciclo diário de 12 horas de luminosidade para fins de controle do ritmo circadiano, com ruído ambiental oscilando em torno de 40-50 dBA, aferido por meio de um decibelímetro digital IMPAC modelo IP-130. Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Fisiologia e Biofísica localizado no *Campus II*, após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do Centro Universitário UnirG em 16 de outubro de 2008.

2.1 Grupos experimentais

Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos amostrais: Sedentários (S, n = 9), Sedentários tratados com Dexametasona (SD, n = 8), Treinados (T, n = 8) e Treinados tratados com Dexametasona (TD, n = 8), conforme delineado abaixo:

- **Grupo Sedentário (S):** Não submetidos ao protocolo de natação e não receberam doses de dexametasona;
- **Grupo Sedentário com Dexametasona (SD):** Não submetidos ao protocolo de natação e receberam doses de dexametasona;
- **Grupo Treinado (T):** Submetidos ao protocolo de natação com frequência de cinco sessões por semana em períodos de sessenta minutos/dia e não receberam doses de dexametasona;
- **Grupo Treinado com Dexametasona (TD):** Submetidos ao protocolo de natação com frequência de cinco sessões por semana em períodos de sessenta minutos/dia e receberam doses de dexametasona.

2.2 Treinamento físico

O período de treinamento físico foi de dez semanas, onde a natação foi praticada em cinco sessões por semana e duração de 1 hora/dia. Coincidindo com esses períodos, foram administradas as doses de dexametasona e de placebo (PAULI et al., 2005).

Nas duas primeiras semanas seguiu-se o protocolo de adaptação à água para minimizar possíveis efeitos psicológicos e exacerbar o estresse físico: os ratos nadaram por dez minutos no primeiro dia e o tempo foi aumentado gradualmente de dez minutos/dia até completar os sessenta minutos. Após o protocolo adaptativo, foi adicionada ao treinamento uma sobrecarga de 3% do peso corporal (sacos com pequenas esferas de chumbo acopladas ao tórax), até o final de dez semanas, sendo que os ratos nadaram vinte minutos com carga e quarenta minutos sem a carga.

O treinamento físico foi realizado em um tanque de fibra de vidro, com capacidade de 500 litros e de formato circular. A profundidade com água foi estabelecida em 40 cm. A água era aquecida previamente por meio de dois ebulidores para temperaturas acima de 35 °C com a finalidade de, durante a sessão de sessenta minutos, estas oscilarem em torno da média desejável entre 31°C e 32°C e assim minimizar os possíveis efeitos advindos do estresse térmico (AZEVEDO, 1994).

2.3 Aplicações e dose de dexametasona

A dose utilizada de dexametasona foi 2 µg em 200 µl de solução salina (NaCl 0,9%) e a aplicação subcutânea foi realizada na região abdominal dos ratos dos grupos SD e TD, uma vez por dia, cinco vezes por semana, no decorrer das dez semanas de experimento, segundo o método proposto e validado por Severino et al. (2002). Vale ressaltar que os ratos dos grupos S e T receberam dose placebo de 200 µl de NaCl 0,9%, com a mesma frequência dos ratos que receberam as doses de dexametasona. Esse controle foi feito para que o ato da aplicação das doses de dexametasona, em si, não interferisse nos resultados.

2.4 Coleta de material e avaliação

O procedimento de retirada das glândulas adrenais e do coração foi realizado imediatamente após a anestesia por inalação contínua de éter. Com os ratos posicionados em decúbito dorsal sobre uma placa cirúrgica, e após laparotomia mediana, as glândulas adrenais foram removidas com tesoura de ponta fina, dissecadas cuidadosamente com pinças e pesadas em balança analítica (marca NEVA®, modelo JNV-10EW), sendo os valores registrados em miligramas. Essa operação não ultrapassou três minutos, desde a retirada do animal da caixa até a remoção das adrenais, para minimizar o possível estresse do éter exercido no eixo HHA. Os ratos foram sacrificados por *overdose* de éter e, após esternotomia o coração foi retirado e lavado com salina para a limpeza de coágulos. Os átrios foram removidos e os ventrículos pesados, obtendo-se o peso ventricular total (PVT, em miligrama) (RAMOS et al., 2006). Os valores foram normatizados, dividindo-se os PVT pelos respectivos pesos corpóreos obtidos na última semana do experimento: $PVR = PVT / \text{peso corpóreo}$, onde: PVR = peso ventricular relativo (em mg/g). Os procedimentos para a determinação de ácido ascórbico nas adrenais (AAA) encontram-se detalhados em Cruz et al. (2009). Brevemente, os extratos líquidos obtidos de adrenais, após dissecação, maceração, homogeneização com ácido metafosfórico 2,5% e filtração, foram misturados ao reativo indol-acetato para a determinação da quantidade de ácido ascórbico através de leitura espectrofotométrica (Celm, E-225-D) no comprimento de onda de 520 nm (MINDLIN e BUTLER, 1938). Os ventrículos, após a pesagem, foram armazenados em recipientes de plástico contendo solução de formol tamponado a 10%. As secções transversais dos mesmos, no ponto médio da distância entre o ápice do coração e o sulco atrioventricular, permitiram tirar fotos com uma câmera digital (Sony® modelo Cyber-Shot DSC-W35) o que possibilitou posteriormente mensurar as

espessuras da parede ventricular (esquerda e direita) e do septo interventricular com o auxílio do *software Image Tool (Department of Dental Diagnostic Science of the University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA)* (MONTEIRO et al., 2004).

2.5 Análise estatística

Os dados obtidos, concentração de ácido ascórbico, PVT, PVR e espessura ventricular, foram analisados com auxílio dos programas EXCEL e ASSISTAT e apresentados como médias amostrais dos grupos analisados e a variabilidade pelo desvio padrão amostral. O teste paramétrico foi o ANOVA inteiramente casualizado com diferentes números de repetições, seguido pelo de Tukey para comparações múltiplas. Foram consideradas significativas as diferenças entre as médias amostrais que apresentaram probabilidades menores que 0,05. Todos os dados foram submetidos previamente à análise de teste de Normalidade e de homocedasticidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Concentração de ácido ascórbico das adrenais

O estresse vem sendo estudado tanto na sua forma benéfica quanto como um fator de risco para diversas patologias (MONSEFI et al., 2006; CRUZ et al., 2009). A atividade física é um agente estressor, na medida em que na sua vigência leva o organismo a um desequilíbrio da homeostase corporal; esse desequilíbrio leva à secreção de diversos tipos de hormônios e um deles é a corticosterona em ratos. A corticosterona é um hormônio produzido e secretado pela glândula adrenal, sendo a dosagem de ácido ascórbico nesse órgão consagrada por excelência um biomarcador de estresse. Quando se constata baixa quantidade do mesmo, pressupõe-se que tenha havido liberação de hormônios de estresse na circulação. As concentrações médias de ácido ascórbico, medidos nos filtrados obtidos de extratos de adrenais de ratos dos quatro grupos experimentais, estão apresentadas na Figura 1.

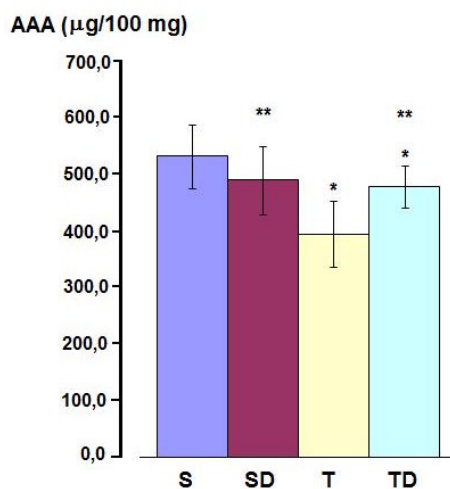


Figura 1. Concentração de AAA (Ácido Ascórbico de Adrenal) obtidos de ratos: Sedentários (S), Sedentários tratados com dexametasona (SD), Treinados (T) e Treinados tratados com dexametasona (TD). *Significativos em relação ao grupo S e significativos entre si. **Não significativo em relação a S ou não significativos entre si. Nível de significância dos testes: 5%.

Os resultados mostram que houve uma depleção significativa de ácido ascórbico nas adrenais (AAA) de ratos treinados (T) e nas adrenais de ratos treinados suplementados com dexametasona (TD), quando comparados ao valor médio de AAA obtido nas adrenais de ratos Sedentários (S). Esse resultado sugere uma ativação crônica do eixo HHA com produção e liberação de hormônios de estresse em resposta fisiológica às consequências e demandas mobilizatórias necessárias para a homeostase decorrentes por si só da atividade física. Os dados obtidos não só corroboram tal proposição, como também sugerem o mecanismo de retroalimentação negativa exercida pela suplementação crônica de dexametasona que, apesar da dose (2 µg/200 µl de salina) ser considerada baixa, funcionou nos animais do grupo TD, os quais apresentaram nível de AAA (477,6 µg/100 mg) superior aos do grupo T (394,1 µg/100 mg). Durante o estresse, há evidências de que mesmo em doses altas de dexametasona, o sistema de retroalimentação negativa não é efetivo, o que sugere uma influência de aferências neurais provenientes de outras regiões do sistema nervoso central no eixo estressor HHA e assim, sob essa influência, os neurônios hipotalâmicos secretores de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) apresentam uma elevação do seu *set-point* (NUNES, 2008). Esses resultados conflitantes ratificam que os mecanismos envolvidos no fenômeno de estresse permanecem ainda na maior parte desconhecidos.

Confrontando esses resultados com os obtidos por Pauli et al. (2005) e Azevedo (1994), nota-se que em ambos, o grupo S obteve níveis de AAA mais altos em relação ao grupo T, sendo que no estudo realizado por Azevedo, os animais não foram tratados com dexametasona. Esses resultados em conjunto sugerem, portanto, que o exercício crônico pode ativar o eixo HHA e assim desencadear a depleção de ácido ascórbico nas adrenais. Os resultados de Contarteze et al. (2007), mostram também que houve depleção significativa de ácido ascórbico no grupo que foi estressado em relação ao grupo sedentário, apesar do foco da pesquisa ter sido o de verificar os efeitos de estresse por natação em sua modalidade aguda. O estudo de Contarteze et al., (2007), entretanto contribui para comprovar que o estresse agudo por natação ativa o eixo HHA elevando os níveis de glicocorticóides séricos associados à depleção de AAA.

3.2 Peso das adrenais

Foram avaliadas as influências crônicas do exercício aeróbio e da administração de dexametasona em concentração baixa no peso das adrenais, onde se pressupõe uma associação entre atividade funcional glandular e processos de hipertrofia ou de hiperplasia celular. Monsefi et al. (2006) demonstraram um aumento significativo no nível de corticosterona plasmática correlacionado a volumes aumentados, tanto da região cortical como da medular da adrenal, de ratos submetidos a estresse sonoro e atribuíram esses achados à hiperatividade do eixo HHA. A hiperatividade e consequente secreção de hormônios de estresse pela adrenal parecem ser dependentes de hipertrofia celular ou de uma hiperatividade de organelas intracelulares ou ainda de hiperplasia celular. Após aplicação exógena de ACTH em *hamsters*, foi observado um aumento significativo no peso da adrenal devido a alargamento da zona fasciculada com notável aumento no volume das células devido a aumento nos volumes mitocondriais, do retículo endoplasmático liso, aparelho de Golgi e no compartimento lipídico (GINDA et al., 1992). Vários estudos utilizando diversos outros agentes estressores também mostram indícios de processos hipertróficos em diferentes camadas do córtex da adrenal (PLECAS et al., 1990; REBUFFAT et al., 1992; MARKOWSKA et al., 1994; MILOVANOVIC et al., 2003).

A análise de comparação múltipla entre as médias de peso das adrenais mostra que a atividade física promoveu um aumento significativo nos grupos T e TD, quando comparados aos dos grupos S e SD (Figura 2). Esse fato sugere que a produção crônica de hormônios de estresse pela glândula adrenal, induzida pela natação, pode estimular fatores e/ou mecanismos intrínsecos e/ou extrínsecos de vias para a instalação de processos celulares hipertróficos ou hiperplásicos. Os valores médios de peso de adrenais de ratos submetidos às condições: Sedentários (S), Sedentários suplementados com dexametasona (SD), Treinados (T) e Treinados suplementados com dexametasona (TD), podem ser observados na Figura 2.

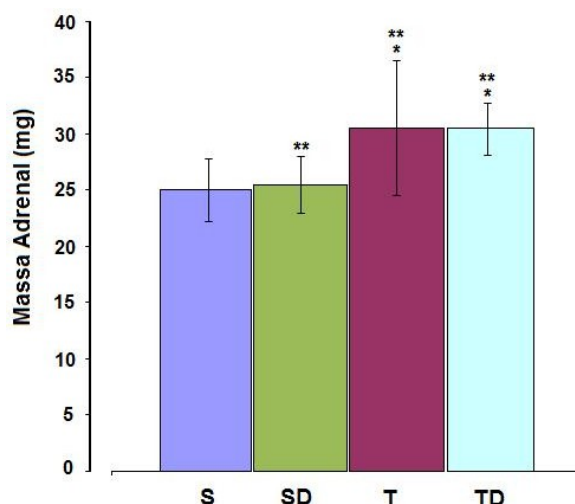


Figura 2. Peso de adrenais obtidos de ratos: Sedentários (S), Sedentários tratados com dexametasona (SD), Treinados (T) e Treinados tratados com dexametasona (TD). *Significativos em relação ao grupo S e SD. **Não significativo em relação a S ou não significativo entre si. Nível de significância dos testes: 5%. Ver texto para mais detalhes.

Esse resultado coincide com os níveis de depleção de AAA obtidos nesses mesmos animais, sugerindo implicações no eixo HHA e consequente sobrecarga de ACTH nas adrenais em resposta fisiológica às necessidades do organismo de se adequar a uma situação considerada como *nova* em outro patamar homeostático, ou seja, a natação. O aumento significativo de peso das adrenais observado nos grupos T e TD pode ser interpretado como evidência de que as sessões de natação aumentaram a produção gradativa de hormônios de estresse da glândula adrenal o que levou possivelmente a uma hipertrofia ou hiperplasia tecidual como mecanismo de compensação adaptativa. Não foi evidenciado o efeito da dexametasona no peso das adrenais (Figura 2); assim, o exercício aeróbico pode anular os efeitos causados pela exposição crônica de dexametasona envolvido nos mecanismos de aumento da massa tecidual. Esses resultados não corroboram com os obtidos por Pauli et al. (2005) onde se verificou um discreto declínio no peso da adrenal do grupo SD enquanto que no grupo T não foi observado aumento significativo. Já no estudo realizado por Azevedo (1994), foi observada uma diferença, porém no peso relativo da adrenal, o que dificulta a interpretação na comparação dos resultados, além de os ratos não terem sido tratados com dexametasona. Quanto aos efeitos da natação e da dexametasona no peso corporal não foi evidenciada diferença significativa entre os animais distribuídos nos quatro grupos estudados (dados não mostrados).

3.3 Peso ventricular

A atividade física pode promover diversas adaptações no organismo, principalmente no sistema cardiovascular. Para que o coração se adapte ao treinamento físico podem ocorrer diversas alterações hemodinâmicas, de modo que com o tempo se estabelece um equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, e o organismo se adapta ao treinamento aeróbio. Essa adaptação ocorre devido à capacidade do coração de aumentar o volume de sangue ejetado pelos ventrículos, onde quanto maior o alongamento das fibras cardíacas, maior será a força de contração de acordo com a Lei de Frank-Starling.

As médias e respectivo desvio padrão do peso ventricular relativo (PVR, mg/g) de ratos Sedentários (S), Sedentários suplementados com dexametasona (SD), Treinados (T) e Treinados suplementados com dexametasona (TD) são mostrados na Figura 3.

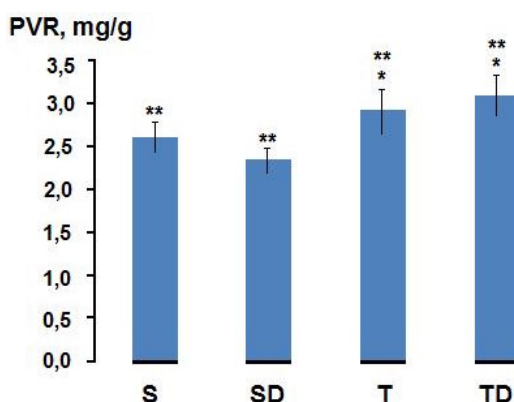


Figura 3. Peso Ventricular Relativo (PVR, mg/g) médio de ratos S (Sedentários), SD (Sedentários + Dexametasona), T (Treinados) e TD (Treinados + Dexametasona). *Significativos em relação a S e SD. ** Não significativos entre si.

O aumento significativo de PVR observado nos grupos T e TD, comparados aos grupos S e SD, coincide com a depleção de AAA e peso da adrenal aumentada nesses mesmos animais deduzindo-se daí uma estreita relação entre essas variáveis, possivelmente induzidos pelo estresse do treinamento físico aeróbio.

Não houve, entretanto, evidência significativa do efeito da dexametasona no PVR e, como ocorrido no peso das adrenais, o exercício aeróbio pode neutralizar os efeitos causados pela exposição crônica de dexametasona nos mecanismos de aumento de massa muscular ou então a dose administrada não foi suficiente para exacerbar algum efeito mensurável.

O aumento do PVR sugere uma adequação do organismo em resposta a um acréscimo das necessidades metabólicas e energéticas. Medeiros et al., (2000) observou aumento no peso do coração inteiro e, notadamente um acréscimo de 13% no peso do ventrículo esquerdo em animais submetidos ao treinamento físico em relação aos do grupo sedentário. Barel (2008) verificou em seu estudo que os pesos ventriculares, esquerdo e direito, não sofreram alteração significativa nem pelo treinamento físico e nem pela administração de dexametasona. Para verificar as adaptações cardiovasculares ao exercício resistido, dados obtidos por Baraúna et al. (2005) demonstram que no grupo de ratos treinados houve aumento do peso do ventrículo esquerdo quando comparado ao do grupo de ratos sedentários.

A manifestação da hipertrofia cardíaca em resposta ao exercício físico pode decorrer de um ajuste à carga imposta ao ventrículo para a manutenção da constância da relação entre a pressão sistólica na cavidade e a razão da espessura da parede com o raio ventricular. Nessas condições, é válida a lei de Laplace onde, admitindo-se que a câmara ventricular tenha morfologia aproximadamente esférica, a pressão interna da câmara (**P**) é diretamente proporcional à tensão circunferencial da parede (**T**) e à sua espessura (**E**) e inversamente proporcional ao raio interno da cavidade (**R**):

$$P = T \cdot \frac{E}{R}$$

A hipertrofia cardíaca excêntrica é induzida por treinamento aeróbio crônico e ocorre devido à sobrecarga de volume, ou seja, da pré-carga aumentada devido ao expressivo retorno venoso nas sessões gradativas de exercício (MAGALHÃES et al., 2008). A tensão da parede (T), que é um dos componentes da pré-carga e também um dos maiores determinantes do consumo de oxigênio pelo miocárdio, parece ser o gatilho da resposta hipertrófica (SAFI Jr, 1998).

A elevação do pico de pressão diastólica, portanto induz ao crescimento dos miócitos por adição em série de novos sarcômeros e consequente aumento em seu comprimento pelo aumento no número de miofibrilas para normalizar a tensão da parede do miocárdio levando a um aumento da cavidade do ventrículo esquerdo (FAGARD, 1997).

A cavidade aumentada gera, por outro lado, uma elevada pressão arterial sistólica que estimula o crescimento de miócitos por adição de novos sarcômeros em paralelo, aumentando excentricamente a espessura da parede do ventrículo esquerdo de forma adaptativa compensatória. Como consequência, a relação entre a espessura da parede e o raio da cavidade permanece inalterada.

3.4 Espessura da parede ventricular

Na Tabela 1 encontram-se os valores médios provenientes de medidas de espessura ventricular esquerda (VE), espessura ventricular direita (VD) e espessura do septo interventricular (SI) realizadas no coração isolado de ratos dos grupos: sedentário, sedentário suplementado com dexametasona, treinado e treinado suplementado com dexametasona.

Apesar do aumento do PVR observado nos ratos dos grupos T e TD (Figura 3), não foram evidenciadas diferenças significativas quanto às espessuras mensuradas (VE, VD e SI) nesses mesmos animais (Tabela 1). Esse resultado sugere que tanto o exercício físico quanto a dexametasona aparentemente não influem decisivamente nos parâmetros relacionados às espessuras da parede ventricular pelo menos no período experimental delineado e na dose de dexametasona utilizada, porém podem promover alterações na massa muscular ventricular provavelmente por um processo de hipertrofia muscular das fibras cardíacas.

O modelo do protocolo de atividade física adotado nesse estudo, portanto, não discerniu uma diferença estatística significativa nos parâmetros morfométricos VE, VD e SI nos quatro grupos analisados. Isso leva à discussão da questão fenomenológica envolvida nos processos de hipertrofia e hiperplasia muscular em geral, onde a primeira decorre de um aumento do tamanho, diâmetro e do comprimento da fibra muscular e a segunda, de um aumento no número de fibras musculares decorrentes de exercícios aeróbios intensos e principalmente de protocolos de treinamento de força.

Os mecanismos celulares envolvidos na hipertrofia muscular não estão totalmente esclarecidos, porém sabe-se que este processo adaptativo leva a um aumento tanto da área transversal do músculo como um todo como do aumento de

área transversal da célula muscular individual em decorrência do aumento da síntese de proteínas o que pode levar a um aumento do número e tamanho das miofibrilas. Em algumas condições ocorre adição em série de unidades de sarcômeros contráteis no interior da célula muscular, tendo como consequência um alongamento da fibra muscular (GOLDSPINK, 1964; SAFI Jr, 1998).

Outro processo adaptativo, a hiperplasia, contribui para a hipertrofia de músculos esqueléticos através de um aumento no número de fibras (REITSMA, 1969). Embora os fatores responsáveis por este aumento não sejam ainda conhecidos o suficiente, há evidências de que possa ocorrer através de mecanismos com origem nas células satélites (SALLEO et al., 1980) e por meio da cisão longitudinal da fibra muscular esquelética (GONYEA et al., 1986).

A hipertrofia ventricular esquerda, por outro lado, é um mecanismo adaptativo em resposta ao excesso de pós-carga imposto ao coração pela hipertensão arterial sistêmica (SAFI Jr., 1998) em condições de exercício físico ou fisiopatológicas, tendo como causa da alteração da massa miocárdica mais frequente, a produção excessiva de colágeno pelos fibroblastos, principalmente os colágenos do tipo I e tipo III (SCHWARTZKOPFF et al., 1993). Mecanismos complexos ainda não inteiramente elucidados estão envolvidos no aumento da massa ventricular esquerda, como fatores hemodinâmicos, por exemplo, de sobrecarga pressórica crônica, genéticos e não-hemodinâmicos tais como faixa etária, hormônios sexuais, etnia, obesidade, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, atividade simpática, hormônio de crescimento, insulina e atividade física, os quais parecem estar associados à ativação de protooncogenes e contribuir com a manifestação da hipertrofia ventricular esquerda (PIMENTA, 2008). Vale ressaltar que quase todos os fatores citados estão, por sua vez, direta ou indiretamente relacionados a respostas fisiológicas deflagradas por estímulos estressores.

Tabela 1. Valores médios de espessura (em mm) das paredes

CONDIÇÃO	VE	VD	SI
S	5,65 ± 0,64	1,20 ± 0,12	3,91 ± 0,46
SD	5,57 ± 0,46	1,28 ± 0,15	4,02 ± 0,28
T	5,21 ± 0,38	1,36 ± 0,16	4,00 ± 0,39
TD	5,55 ± 0,71	1,18 ± 0,38	3,98 ± 0,65

Valores médios de espessura (em milímetro) das paredes: ventrículo esquerdo (VE), ventrículo direito (VD) e septo interventricular (SI) de coração isolado de ratos dos grupos: Sedentário (S), Sedentário suplementado com dexametasona (SD), Treinado (T) e Treinado suplementado com dexametasona (TD).

Assim, as ausências de alterações nas espessuras da parede ventricular dos ratos dos grupos T e TD (Tabela 1), poderiam ser explicadas pelo fato de provavelmente não ter havido variações substanciais na cavidade ventricular e o pico de pressão sistólica, apesar de elevado, não ter a magnitude o suficiente para estimular o crescimento de miócitos pela adição de novas unidades contráteis em paralelo.

O fenômeno adaptativo hiperplásico parece não ocorrer em cardiomiócitos de indivíduos adultos, portanto o aumento de PVR observado sugere ser uma consequência do alongamento de fibras cardíacas por adição em série de sarcômeros

induzido por estresse de natação. Esse resultado está razoavelmente de acordo com a relação de Laplace e poderia ser explicado pela lei de Frank-Starling.

4 CONCLUSÕES

- O treinamento aeróbio induz mecanismos de estresse possivelmente por hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.
- A natação e a administração crônica de dexametasona em dose baixa não causam alterações no peso corporal e na biometria cardíaca, porém a natação por si induz aumento no peso ventricular cardíaco e no peso das adrenais por mecanismos de hipertrofia celular.
- A dexametasona em concentração baixa não exerce efeitos colaterais adversos e deletérios no mecanismo de retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, J. R. M. *Determinação de parâmetros bioquímicos em ratos sedentários e treinados após exercício agudo de natação*. 1994. 139f. Tese (Doutorado em Ciências-Fisiologia) Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1994.

BARAÚNA, V.G.; BATISTA-JUNIOR, M. L.; COSTA ROSA, L.F.B.P.; CASARINI, D.E.; KRIEGER J.E.; OLIVEIRA, E.M. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.32, 2005, p.249-254.

BAREL, M. *Efeitos do Exercício Físico aeróbio nas alterações induzidas pelo tratamento com dexametasona na musculatura esquelética e cardíaca de animais*. 2008. 55f. Monografia (Licenciatura Plena em Educação Física) Departamento de Educação Física da Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Bauru-SP, 2008.

CIABATTARI, O; DAL PAI, A; DAL PAI, V. Efeito da natação associado a diferentes dietas sobre o músculo tibial anterior do rato: estudo morfológico e histoquímico. *Rev Bras Med Esporte*, Niterói, v.11, n.2, 2005, p.121-125.

CONTARTEZE, R. V. L. et al. Biomarcadores de estresse em ratos exercitados por natação em intensidades igual e superior à máxima fase estável de lactato. *Rev Bras Med Esporte*, Niterói, v.13, n.3, 2007, p.169-174.

CRUZ, I. T. F.; BARCELLOS FILHO P. C. G. de; BARCELLOS, M. L. de; OGAWA, W. N. *Estresse Sonoro e Suas Implicações no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal de Ratos*. *Revista Cereus [OnLine]*, v.01, n.01, agosto de 2009. Disponível em: <<http://www.ojs.UnirG.edu.br/index.php/1/article/view/6/10>>. Acesso em: 05 out. 2009.

DANI, C; BERTINI, G; SIMONE, P; RUBALTELLI, FIRMINO F. Hypertrophic Cardiomyopathy in Preterm Infants Treated With Methylprednisolone for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*, v.117, 2006.

FAGARD, R.H. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiology Clinics*, v.15, n.3, Aug., 1997, p.397- 412.

JURUENA, M. F; CLEARE, A. J; PARIANTE, C. M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr. set.*, São Paulo, v.26, n.3, 2004.

GINDA, W.J.; WARCHOL, J.B.; MALENDOWICZ, L.K. ACTH-induced ultra structural changes in the zona fasciculata of the hamster adrenal cortex. Are intraadrenal thrombi regulators of corticosteroid secretion? *Histol Histopathol*, v.7, 1992, p.57-62.

GOLDSPINK, N.M. The combined effects of exercise and reduced food intake on skeletal muscle fibers. *J Cell Comp Physiol*, v.63, 1964, p.209-16.

GONYEA, W.J.; SALE, D.G.; GONYEA, F.B.; MIKESKY, A. Exercise induced increases in muscle fiber number. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*, v.55, n.2, 1986, p.137- 41.

GRAEFF, F. G. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v.29, sup.1, maio, 2007.

LIMA, J. G. Supressão hipotálamo-hipófise-adrenal e risco de insuficiência adrenal secundária devido ao uso de dexametasona nasal. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 46, n.2, 2002, p.193-196.

MAGALHÃES, F.C.; BARRETTI, D.; HASHIMOTO, N et al. Hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico: eventos moleculares e celulares que modificam o fenótipo. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, v.7, n.1, 2008, p.189-193.

MARKOWSKA, A.; REBUFFAT, P.; GOTTARDO, G.; et al. Age dependent changes in the function and morphology of mitochondria of rat adrenal zona fasciculata. *Histol. Histopathol*, v.9, 1994, p.263-268.

MASON, J. W. A historical view of stress field. *J Hum Stress*, 1975, v.1, p.6-12.

MATALOUN, M. M. G. B. et al. Use of corticosteroids and the outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Rev. Hosp. Clin.*, São Paulo, v.54, n.6, 1999, p.175-180.

MEDEIROS, A.; GIANOLLA, R. M.; KALIL, L. M. P.; BACURAU, R. F. P.; ROSA, L. F. B. C.; NEGRÃO, C. E.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. *Rev. paul. Educ. Fís.*, São Paulo, jan./jun., v.14, n.1, 2000, p.7-15.

MIGLIORINI, R. H.; KETTELHUT, I. C. O pâncreas endócrino. In: AIRES, M. de M. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

MILOVANOVIC, T.; BUDEC, M.; BALINT-PERIC, L.; et al. Effect of acute administration of ethanol on the rat adrenal cortex. *J. Stud. Alcohol*, v.64, 2003, p.662-668.

MINDLIN, R. L; BUTLER, A. M. The Determination of ascorbic acid in plasma. A micromethod. *J. Biol. Chem.*, v.122, 1938, p.673-686.

MONSEFI, M.; BAHODDINI, A.; NAZEMI, S.; DEHGhani, G.A. Effects of noise exposure on the volume of adrenal gland and serum levels of cortisol in rat. *Iran J. Med. Sci.*, March, v.31, n.1, 2006, Cp.5-8,.

MONTEIRO, R; JATENE, F. B; PAZETTI, R; CORREIA, A. T; MANOEL, L. A; BERNARDO, W. M; RIVERO, D. H. R. F; OLIVEIRA, S. A. de. Avaliação das alterações morfológicas cardíacas secundárias ao enfisema pulmonar: estudo experimental em ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto, v.19, n.4, 2004, p.341-347.

NUNES, M. T. O Hipotálamo endócrino. In: AIRES, M. de M. *Fisiologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. P.930-951.

PAULI, J. R; LEME, J; CRESPILO, D; et al. *Influência do treinamento físico sobre parâmetros do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal de ratos administrados com dexametasona*. *Rev. Port. Cien. Desp.* [online], maio, v.5 (2), p.142-152, 2005. Disponível: <http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S164505232005000200002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 21 ago. 2008.

PETKOWICZ, R. O. Coração de Atleta e Morte Súbita. *Rev. Soc. Cardiol*, RS, Porto Alegre, v.1, 2004.

PIMENTA, E. Estímulos para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens*, v.15, n.2, 2008, p.66-70.

PIMENTEL, S. F.; ÁLVARESP.A.S. A poluição sonora em Belo Horizonte. *Revista Brasileira de Acústica e Vibrações*, São Paulo, v. 10, 1992, p.23-42.

PLECAS, B.; HRISTIC, M.; JOVOVIC, D.; et al. The response of rat adrenal zona fasciculata and zona reticularis to oxytocin treatment. *Exp. Clin. Endocrinol.*, v.95, 1990, p.192-196.

RAMOS, L; LABAT, R; CARVALHO, F. A. S; MARTIN, A. B; LOPES-MARTINS, R. Á. B. Efeito da administração oral de arginina sobre a pressão arterial e parâmetros cardíacos em ratos submetidos ao bloqueio crônico da síntese de óxido nítrico. *Rev. Bras. Med. Esporte*, Niterói, v.12, n.4, 2006, p.169-174.

REBUFFAT, P.; BELLONI, A.S.; ROCCO, S.; et al. The effect of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res.*, v.270, 1992, p.265-272.

REITSMA, W. Skeletal muscle hypertrophy after heavy exercise in rats with surgically reduced muscle function. *Am J Phys Med.*, v.48, n.5, 1969, p.237-58.

SAFI Jr, J. Hipertrofia miocárdica e biologia molecular. *HiperAtivo*, v.5, n.2, Julho/Setembro, 1998, p.154-160.

SALLEO, A.; ANASTASI, G.; LA SPADA, G.; et. al. New muscle fiber production during compensatory hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc*, v.12, n.4, 1980, p.268-73.

SCHWARTZKOPFF, B.; MOTZ, W.; FRENZEL, H. et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*, v.88, 1993, p.993-1003.

STRATAKIS, C. A., CHROUSOS, G. P. *Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system*. Ann. N. Y. Acad. Sci. New York, v.771, 1995, p.1-18.

WHITWORTH, J.A.; BROWN, M.A.; KELLY, J.J.; WILLIAMSON, P.M. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids*, January, Kogarah, Australia, v.60(1), 1995, p.76-80.

Data de aceite: 30/06/2010.

REVISTA CEREUS 

Av. Pará, quadra 20, lote 01 n.º 2432 - Telefone: (63) 3612-7602
Bairro Engenheiro Waldir Lins II. Gurupi - TO CEP: 77402-110.

E-mail: revistacereus@UnirG.edu.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO UnirG 

Av. Guanabara, quadra 326, lote 11, n.º 1500, Telefone: (63) 3612-7619.
Centro. Gurupi-TO Cep: 77403-080
<www.UnirG.edu.br>.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.