

TIROXINA E TREINAMENTO FÍSICO

UM MODELO EXPERIMENTAL

Fernanda Rodrigues de Souza
Leandro Teixeira Paranhos Lopes
Thiago Montes Fidale
Alexandre Gonçalves
Hugo Ribeiro Zanetti
Elmiro Santos Resende



Fernanda Rodrigues de Souza
Leandro Teixeira Paranhos Lopes
Thiago Montes Fidale
Alexandre Gonçalves
Hugo Ribeiro Zanetti
Elmiro Santos Resende

TIROXINA E TREINAMENTO FÍSICO: UM MODELO
EXPERIMENTAL

1ª Edição Eletrônica

Uberlândia / Minas Gerais
Navegando Publicações
2018



Navegando Publicações



www.editoranavegando.com

editoranavegando@gmail.com

Uberlândia – MG
Brasil

Conselho Editorial

Afrânio Mendes Catani – USP
Alberto L. Bialakowsky – Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Anselmo Alencar Colares – UFOPA
Carlos Lucena – UFU
Carlos Henrique de Carvalho – UFU
Dermeval Saviani – Unicamp
Fabiane Santana Previtalli – UFU
Gilberto Luiz Alves – UFMS
João dos Reis Silva Júnior – UFscar
José Carlos de Souza Araújo – Uniube/UFU
José Claudinei Lombardi – Unicamp
José Luis Sanfelice – Univás/Unicamp
Lívia Diana Rocha Magalhães – UESB
Mara Regina Martins Jacomeli – Unicamp
Miguel Perez – Universidade Nova Lisboa – Portugal
Newton Antonio Paciulli Bryan – Unicamp
Ricardo Antunes – Unicamp
Robson Luiz de França – UFU
Teresa Medina – Universidade do Minho – Portugal
Tristan MacCoaw – Universit of London – Inglaterra
Valdemar Sguissardi – Unimep

Copyright © by autores, 2018.

P3711 – Souza, Fernanda Rodrigues de. et al. Tiroxina e treinamento físico: um modelo experimental. Uberlândia: Navegando Publicações, 2018.

ISBN – 978-85-53111-10-7

DOI – <http://dx.doi.org/10.29388/978-85-53111-10-7>

1. Medicina 2. Treinamento Físico I. Fernanda Rodrigues de Souza; Leandro Teixeira Paranhos Lopes; Thiago Montes Fidale; Alexandre Gonçalves; Hugo Ribeiro Zanetti; Elmiro Santos Resende II. Navegando Publicações. Título.

CDD: 610

Preparação: Lurdes Lucena

Arte/Capa:

Índices para catálogo sistemático

Educação – 370

Medicina – 610

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1: Localização da tireoide	1
Imagem 2: Aspectos microscópicos da glândula tireoide	2
Imagem 3: Aferição da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca no esfigmomanômetro adaptado para ratos	16
Imagem 4: Pressão de pulso obtida através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos	16
Imagem 5: Pressão arterial sistólica obtida através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos.	17
Imagem 6: Frequência cardíaca obtida através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos	17
Imagem 7: Treinamento na água	18
Imagem 8: Administração do hormônio tireoidiano, pelo método de gavagem	19
Imagem 9: Diâmetro transversal dos cardiomiócitos	20
Imagem 10: Quantificação de colágeno	21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Concentração sérica de T3 e T4 após seis semanas de intervenção	25
Gráfico 2: Peso corporal pré e após seis semanas de intervenção	26
Gráfico 3: Tolerância ao esforço após seis semanas de intervenção	27
Gráfico 4: Frequência cardíaca pré e após seis semanas de intervenção	28
Gráfico 5: Pressão arterial sistólica pré e após seis semanas de intervenção	29
Gráfico 6: Peso total do coração após seis semanas de intervenção	30
Gráfico 7: Peso ventricular esquerdo após seis semanas de intervenção	31
Gráfico 8: Diâmetro transversal dos cardiomiócitos após seis semanas de intervenção	32
Gráfico 9: Percentagem de colágeno do ventrículo esquerdo após seis semanas de intervenção	33
Gráfico 10: Correlação do peso ventricular esquerdo e peso total do coração no grupo controle	34
Gráfico 11: Correlação do diâmetro transversal dos cardiomiócitos e peso total do coração do grupo hormônio	34
Gráfico 12: Correlação do peso ventricular esquerdo e peso total do coração do grupo exercício	35
Gráfico 13: Correlação do diâmetro transversal dos cardiomiócitos e peso ventricular esquerdo do grupo exercício	35

Gráfico 14: Correlação do percentual do colágeno e peso ventricular esquerdo do grupo exercício	36
Gráfico 15: Correlação do percentual de colágeno e diâmetro transversal dos cardiomiócitos do grupo exercício	36
Gráfico 16: Correlação do peso ventricular esquerdo e peso total do coração do grupo H+E	37
Gráfico 17: Correlação do diâmetro transversal dos cardiomiócitos e peso ventricular esquerdo do grupo H+E	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração sérica de T3 e T4 após seis semanas de intervenção	25
Tabela 2: Peso corporal pré e após seis semanas de intervenção	26
Tabela 3: Tolerância ao esforço após seis semanas de intervenção	27
Tabela 4: Frequência cardíaca pré e após seis semanas de intervenção	28
Tabela 5: Pressão arterial sistólica pré e após seis semanas de intervenção	29
Tabela 6: Peso total do coração após seis semanas de intervenção.	30
Tabela 7: Peso ventricular esquerdo após seis semanas de intervenção	31
Tabela 8: Diâmetro transversal dos cardiomiócitos após seis semanas de intervenção	32
Tabela 9: Percentagem de colágeno após seis semanas de intervenção	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc = Adenosina monofosfato
ATP= Adenosina trifosfato
AT1= Receptor de angiotensina II
AKT= Proteína quinase B (PKB)
bpm= Batimentos por minuto
C= grupo controle
DIT= Diiodotirosina
dl= decilitros
DNA= Ácido desoxirribonucléico
DTC= Diâmetro transversal dos cardiomiócitos
ERK= Quinase reguladora de sinais extracelulares
E= grupo exercício
Fak= Quinase de adesão focal
FC= Frequência cardíaca
g= grama
HC= Hipertrofia cardíaca
H+E= grupo hormônio tireoidiano + exercício
HT= Hormônio tireoidiano
IGF-1= Fator de crescimento semelhante à insulina
IGF-1R= Receptor de IGF-1
kg= quilograma
MAPK= Proteínas quinases ativadas por mitógenos
mg= miligramas
MHC= Cadeia pesada de miosina
MIT= Monoiodotirosina
ml= mililitros
mm= milímetros
mmHg= milímetro de mercúrio
mTOR= *Mammalian target of Rapamycin*
ng= nanograma
PAS= Pressão arterial sistólica
PCor= Peso total do coração
PDK= Fosfoinositideo dependente de quinase

PI3K= Fosfatidil-inositol-3 quinase
PIP2= Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato
PIP3= Fosfatidil-inositol 3,4,5-bifosfato
PLC= Fosfolambam
PVE= Peso ventricular esquerdo
SERCA= Ca^{2+} ATPase
Src= Tirosinas-quinases
T3= Triiodotironina
T4= Tetraiodotironina (tiroxina)
TR= Receptor do hormônio tireoidiano
TRE= Elemento responsivo de T3
TSH= Hormônio tiro-estimulante
TSC2= *Tuberous sclerosis protein 2*
VE= Ventrículo esquerdo
 μg = micrograma
 μm = micrômetro

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>Hipertireoidismo</i>	1
1.2. Exercício físico	5
1.3. <i>Hipertrofia cardíaca</i>	7
1.4. <i>Colágeno</i>	8
II. OBJETIVO	13
III. MATERIAIS E MÉTODOS	15
IV. ESTATÍSTICAS	23
V. RESULTADOS	25
VI. DISCUSSÃO	39
VII. CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	51
ANEXO – Passo a passo da preparação histológica	63
1. Coloração com Eosina hematoxilina	63
2. Coloração com Picrosirius red	65

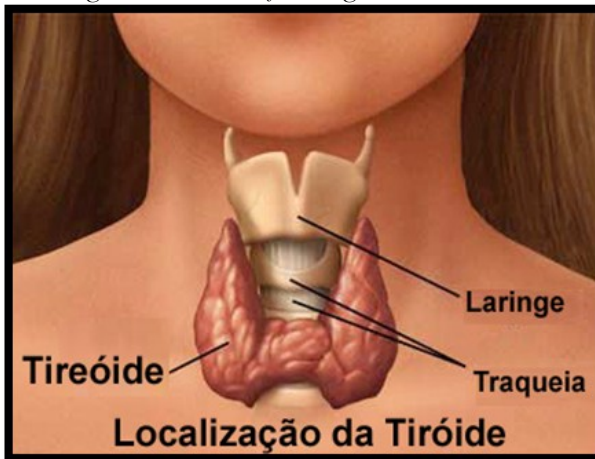
I

INTRODUÇÃO

1.1 Hipertireoidismo

A tireoide é uma glândula situada na parte anterior do pescoço (GREENSPAN, STREWLER, 2003), varia de tamanho e forma sendo, em geral, um pouco maior nas mulheres do que nos homens numa mesma faixa etária. Tem a forma de um H ou de um U (Imagem 1) apresentando dois lobos, direito e esquerdo, unidos por uma fita variável de tecido glandular, chamada istmo (DANGELO, FATTINI, 2007). A tireóide é um órgão muito vascularizado, rica em capilares sanguíneos e linfáticos.

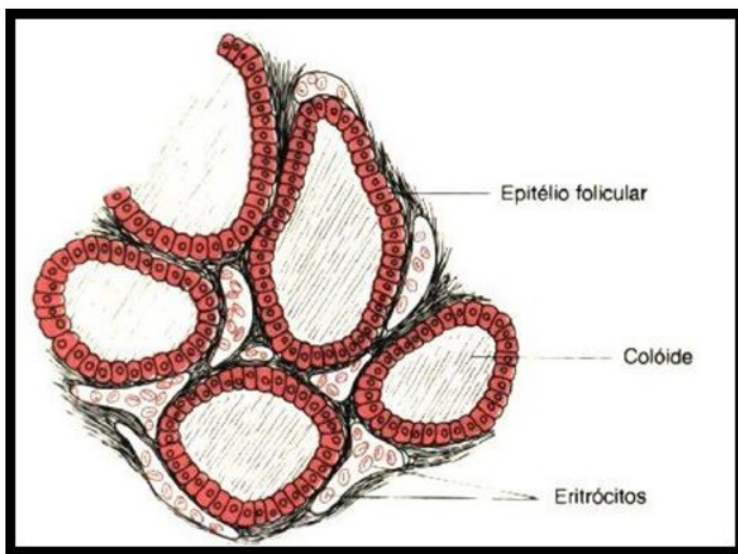
Imagem 1: Localização da glândula da tireoide¹.



¹ Fonte: http://www.google.com.br/imgres?num=10&hl=ptBR&biw=1280&bih=709&tbn=isch&tbnid=J1DkPXI13OBsuM:&imgrefurl=http://www.libertas.com.br/site/index.php/%3Fcentral%3Dconteudo%26id%3D2977&docid=8QZ1k9vAu1TtAM&imgurl=http://www.libertas.com.br/site/extra/2010_05_08_11_29_14_tiroide.jpg&w=381&h=276&ei=mK4jUMiyOojm9ASo3YDYCw&zoom=1&iact=hc&vpx=190&vpy=344&dur=489&hovh=191&hovw=264&tx=189&ty=127&sig=101636446439558369622&page=1&tbnh=152&tbnw=203&start=0&ndsp=15&ved=1t:429,r:5,s:0,i:89

A glândula tireoide é constituída por numerosos folículos que são as verdadeiras unidades funcionais da glândula. Cada folículo é formado por uma fina parede constituída por uma única camada celular, o seu interior é ocupado por uma substância de consistência viscosa denominada colóide e são revestidos por células epitelióides cúbicas que secretam seus produtos no interior dos folículos. O principal componente do colóide é uma grande glicoproteína, a *tireoglobulina*, que contém os hormônios tireoidianos em sua molécula. Esta glândula é responsável pela produção, armazenamento e secreção dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), hormônios estes que promovem o crescimento, desenvolvimento e regulam uma variedade de funções homeostáticas, como a produção de energia e calor, aumentando o metabolismo do corpo (ARTHUR, GUYTON, 2009).

Imagem 2: Aspectos microscópicos da glândula da tireoide.



Fonte: Arthur C., Guyton, M.D. Tratado de Fisiologia Médica. ed. 9, p. 725, Jul.2009.

A secreção do hormônio tireoidiano (HT) pela tireóide é controlada pelo hormônio tireo-estimulante (TSH) que é secretado pelo lobo anterior da hipófise. O TSH é um hormônio que exerce seu efeito por ligar-se a um receptor específico sobre a

membrana celular tireoidiana. Esta ligação ativa a adenilciclase, na célula tireoidiana, a qual converte ATP intracelular em AMP cíclico. O AMP cíclico inicia, a seguir, uma série de eventos químicos resultando na estimulação da produção de hormônio tireoidiano (CARLSON, HERSHMAN, 1975).

Para a síntese de tiroxina, são necessários cerca de 50 mg de iodo por ano em adultos. A primeira etapa da síntese dos HT consiste no transporte dos iodetos do líquido extracelular para as células glandulares e para os folículos da tireóide. Em seguida os iodetos incorporam-se aos resíduos de tirosina unindo-se ao núcleo tirosil da tireoglobulina e formando as iodotirosinas, *moniodotirosina* (MIT) e *diiodotirosina* (DIT). A síntese da tiroxina exige a fusão de duas moléculas de DIT para que seja formada a estrutura definitiva com dois anéis iodados, enquanto que a síntese de triiodotironina se dá pela junção de MIT e DIT (WILSON et al., 1998).

Cerca de 90% do hormônio secretado pela tireóide consiste em *tiroxina* (T4), e 10% em *triiodotironina* (T3). A maior parte do T3 é produzida pela desidatação enzimática de T4 nos tecidos periféricos, de modo que ambos os hormônios são importantes do ponto de vista funcional. As funções desses dois hormônios são qualitativamente idênticas, porém eles diferem na rapidez e intensidade de sua ação. A triiodotironina é cerca de quatro vezes mais potente que a tiroxina, mas ocorre em quantidades bem menores e persiste na circulação sanguínea por período de tempo bem menor que a tiroxina (ARTHUR, GUYTON, 2009).

Os hormônios tireoidianos circulam na corrente sanguínea quase que totalmente ligados às proteínas plasmáticas e apenas 0,02% do T4 e 0,2% do T3 encontram-se na forma livre. A entrada e a saída do hormônio nas células ocorrem, em uma menor parcela, por difusão passiva e, principalmente, através de transportadores específicos que regulam a captação e o efluxo dos hormônios tireoidianos (RIBEIRO, 1998; HENNERMANN, 2001). No interior da célula, o T3 liga-se a receptores específicos localizados no núcleo, os receptores do hormônio tireoidiano (TRs). Os TRs medeiam a ação do hormônio ligando-se diretamente na região promotora dos genes alvo e regulando a transcrição em todos os tecidos (RIBEIRO, 1998).

Os hormônios tireoidianos possuem papel importante no crescimento, desenvolvimento e metabolismo do organismo. Um alvo da ação desses hormônios é o tecido cardíaco onde eles exercem grande número de influências promovendo alterações estruturais, funcionais e moleculares (DILLMANN, 2002). Além disso, apresentam ação importante sobre a regulação do metabolismo basal de diversos tecidos, tais como o músculo esquelético, fígado, rins e cérebro (VENDITTI e DI MEO, 2006).

Uma das doenças que está relacionada com o mau funcionamento da tireóide é o hipertireoidismo que se caracteriza pelo excesso de produção e secreção de T₄, de T₃ ou de ambos, resultando na hiperatividade da glândula. As causas mais comuns deste distúrbio são a doença de Graves (condição auto-imune com produção de anticorpos contra os receptores de TSH), bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico (nódulos hiper-secretores com função autônoma) (COOPER, 2003). Os sinais e sintomas associados ao hipertireoidismo incluem fadiga, perda de peso, hiperatividade, intolerância ao calor, palpitações, aumento da frequência cardíaca e hipertensão arterial sistólica (BRAUNWALD, 2001).

As manifestações cardiovasculares mais frequentes do hipertireoidismo são taquicardia, arritmias e hipertensão arterial sistólica. Este estado cardiocirculatório hiperdinâmico é causado tanto pela ação dos hormônios sobre a transcrição gênica de proteínas regulatórias e estruturais do coração, como pelo maior consumo de oxigênio causado pelo metabolismo elevado dos tecidos (FERNANDES, 2010).

Os efeitos nucleares do HT são mediados pela ativação transcricional ou repressão dos genes alvos específicos que codificam proteínas estruturais ou funcionais (DILLMANN, 1990). Este processo inicia com a entrada de T₃ no cardiomiócito através de proteínas de transporte específicas localizada no interior da membrana celular (EVERTS et al., 1996). Uma vez no cardiomiócito, o T₃ entra no núcleo e interage com os ativadores transcricionais específicos (receptor $\alpha 1$) ou repressores (receptor $\alpha 2$). A combinação de T₃ a seus receptores ($\alpha 1$, $\alpha 2$), permite que o complexo receptor-hormônio ative ou reprima as sequências de DNA (TRE), modificando a taxa de transcrição dos genes alvos específicos (BRENT, 1994).

Dentre as várias proteínas cuja expressão é modulada a nível transcricional, as mais expressas são as cadeias pesadas de miosina (MHC), proteína do retículo sarcoplasmático Ca^{2+} ATPase (SERCA) e fosfolambam (PLC). A MHC é um dímero composto por filamentos alfa e beta, produtos de dois genes diferentes. SERCA é uma enzima (Ca^{2+} ATPase) que transfere Ca^{2+} a partir do citosol da célula para o lúmen do retículo endoplasmático à custa da hidrólise de ATP durante o relaxamento do músculo. Fosfolambam é uma proteína que inibe a atividade de SERCA no estado não fosforilado (DILLMANN, 1990).

O HT parece modificar a expressão de outros canais iônicos, tais como Na^+/K^+ ATPase, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e alguns canais voltagem dependentes, como os de K^+ . Desse modo, coordena as respostas eletrofisiológicas e mecânicas do coração (OJAMAA et al., 2010).

Os efeitos indiretos do HT provocam mudanças significativas na hemodinâmica, pois exercem um importante efeito no sistema vascular, reduzindo a resistência periférica ao promover o relaxamento das células musculares lisas das paredes vasculares (OJAMAA et al., 1996).

1.2 Exercício Físico

O exercício físico provoca inúmeras alterações morfofisiológicas e funcionais. Estas alterações ocorrem tanto a nível central como periférico (BARATA et al., 1997; FAGGARD, 2004). Dentre os principais parâmetros cardiovasculares que sofrem as adaptações ao treinamento físico, estão a frequência cardíaca (FC) (NEGRÃO et al., 1992; KALIL, 1997) e a pressão arterial (NEGRÃO et al., 1992; BRUM, 1995), sendo que um dos principais efeitos do treinamento físico é a diminuição da frequência cardíaca de repouso.

A HC induzida pelo treinamento físico caracteriza-se pelo aumento de massa muscular em resposta à sobrecarga de trabalho nas sessões de exercício (BARBIER et al., 2006; CARREÑO et al., 2006). Esta hipertrofia é um mecanismo fisiológico compensatório caracterizado, principalmente, pelo aumento do comprimento e diâmetro dos cardiomiócitos, sendo estes meca-

nismos, desta forma, responsáveis pela manutenção da tensão na parede ventricular em níveis ainda fisiológicos (COLAN, 1997; URHAUSEN, KINDERMANN, 1999).

O treinamento físico induz HC, podendo resultar em modificações descritas como “coração de atleta”. Nestas condições, portanto, a hipertrofia é, em geral, do tipo fisiológica e beneficia o sistema cardiovascular ocorrendo, concomitantemente, diminuição da FC de repouso e aumento do tempo de enchimento ventricular. Com conseqüente aumento do volume sistólico, esses ajustes ajudam o coração a manter as exigências derivadas do exercício físico (McARDLE et al., 2008).

O treinamento físico inclui atividades de padrão predominantemente aeróbio ou anaeróbio. O treinamento do tipo aeróbio ocasiona HC excêntrica devido à sobrecarga de volume provocada pelo aumento da pré-carga que ocorre em conseqüência do aumento do retorno venoso, fato este capaz de gerar um pico elevado de tensão diastólica. Para tentar normalizar o estresse no miocárdio provocado por tal evento, ocorre crescimento dos cardiomiócitos por adição de sarcômeros em série e aumento de miofibrilas. Em contrapartida, em corações de atletas que realizam treinamento de força, ocorre aumento da pós-carga com conseqüente elevação do pico de tensão sistólica, caracterizando a sobrecarga de pressão. A resposta subsequente é a HC concêntrica por adição de sarcômeros em paralelo (MAGALHÃES et al., 2008).

Observa-se, portanto, que os fatores que desencadeiam a HC fisiológica estão normalmente relacionados às sobrecargas, tanto de volume quanto de pressão, impostas pela modalidade escolhida de treinamento. Além disso, no entanto, ocorre envolvimento de fatores endócrinos e parácrinos que, estimulados pelo exercício, também estão associados ao aumento da massa cardíaca (SERNERI et al., 2001; OLIVEIRA; KRIEGER, 2002; IEMITSU et al., 2006).

É importante salientar que tanto no treinamento físico aeróbio como no anaeróbio ocorre HC do tipo fisiológica, com características diferentes da observada na hipertrofia patológica. A principal diferença que determina o padrão de hipertrofia é o tipo e a duração do estímulo que o coração recebe. Em situações nas quais os atletas recebem sobrecargas de pressão apenas durante a

atividade física, a hipertrofia cardíaca é, em geral, fisiológica. Contrariamente, em situações patológicas o coração está exposto continuamente à sobrecarga funcional que ocorre por longo tempo (LOPES, 2010).

1.3 Hipertrofia cardíaca

O coração é composto, fundamentalmente, por miócitos, vasos e matriz de colágeno. Esses três componentes, em equilíbrio, contribuem para a manutenção da forma e da função do órgão. Alterações nas composições desses componentes podem se refletir no processo de remodelamento cardíaco que está intimamente associado com a disfunção cardíaca. Esse remodelamento ocorre em resposta a estímulos desencadeados por agentes mecânicos ou humorais sobre o tecido cardíaco, o que resulta em reorganização das estruturas do coração com alterações na geometria, volume e massa do órgão (BRILLA; MATSUBARA; WEBER, 1996). Embora o remodelamento cardíaco seja definido como uma condição patológica, nem sempre ele está associado a condições de doença. Os estímulos para o desenvolvimento do remodelamento cardíaco incluem fatores mecânicos e bioquímicos que têm ações endócrinas, parácrinas e autócrinas. Esses fatores atuam em receptores, como as integrinas, e em canais iônicos presentes no sarcolema, ativando sinalizadores que promovem alteração na expressão gênica e aumento da síntese protéica (SWYNGHEDAUW, 1999).

A hipertrofia cardíaca (HC) constitui um dos componentes do remodelamento cardíaco e ocorre em resposta a um aumento da atividade ou da sobrecarga funcional do coração. Esta adaptação pode se dar em resposta ao aumento da necessidade metabólica impondo um aumento do débito cardíaco, ao aumento de carga pressórica ou de volume e a mecanismos intrínsecos de natureza genética (MILL, VASSALO, 2001). O processo de HC se caracteriza por alterações da estrutura geométrica do coração, do volume das células musculares, da composição bioquímica, da geração e condução elétrica, da organização do colágeno e dos vasos sanguíneos (COHN et al., 2000).

A HC pode evoluir de forma fisiológica ou patológica, dependendo da composição mais ou menos equilibrada dos elementos musculares e intersticiais. Na perspectiva geométrica da HC, ela pode adquirir um padrão concêntrico ou excêntrico em relação à cavidade do órgão. Estes dois padrões de hipertrofia apresentam diferentes características estruturais, morfológicas, bioquímicas e moleculares (MILL; VASSALO, 2001; MCMULLEN; JENNINGS, 2007).

É preciso mencionar que, mesmo em condições fisiológicas, pode ocorrer tanto hipertrofia concêntrica quanto excêntrica. A primeira pode ser desencadeada por treinamento físico resistido e ocorre em consequência à sobrecarga de pressão imposta. A segunda forma pode aparecer em indivíduos em treinamento dinâmico ou aeróbico e o padrão hemodinâmico observado é caracterizado por aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico com consequente incremento do débito cardíaco. Estes componentes provocam sobrecarga do tipo volumétrico (OLIVEIRA; KRIEGER, 2002).

Em estados patológicos, a hipertrofia excêntrica é acompanhada de sobrecarga crônica de volume como ocorre na insuficiência mitral ou aórtica. Por sua vez, a hipertrofia concêntrica é derivada da sobrecarga de pressão que aparece, por exemplo, na hipertensão arterial e é associada ao espessamento da parede do ventrículo esquerdo, com diminuição da cavidade interna ventricular (OLIVEIRA; KRIEGER, 2002).

O hormônio tireoídiano em excesso pode promover esses dois padrões de hipertrofia acima descritos (hipertrofia cardíaca mista). Esta resposta parece decorrer, em parte, da sobrecarga de volume em função do aumento do retorno venoso produzido pelo HT (KLEIN; OJAMAA, 2001; DILLMANN, 2010).

1.4 Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante nos vertebrados e constitui aproximadamente um quarto do total de proteínas do corpo dos organismos adultos. Nas fibras ou formas rígidas, os vários tipos de colágeno funcionam primariamente como prin-

cipal suporte de elementos em uma vasta variedade de tecidos conjuntivos (BENEDICTO, 2002).

Os tecidos conjuntivos funcionam principalmente através de seus componentes extracelulares, no que diferem dos demais tecidos. São estruturas biológicas complexas, formados por uma variedade de componentes químicos distintos. Esses tecidos contêm células nativas como fibroblastos, condrócitos, osteócitos, células relacionadas a atividade imunológica como leucócitos, macrófagos, mastócitos, vasos sanguíneos, nervos e toda uma gama dos componentes da matriz extracelular, como o colágeno (na forma fibrilar e não fibrilar), proteoglicanos, glicoproteínas, água e minerais. A quantidade relativa de cada um dos componentes varia significativamente em cada tecido conjuntivo, em particular, e também com a idade (PARRY; CRAIG, 1988).

A matriz extracelular do coração tem por função a preservação da integridade deste órgão e é uma estrutura dinâmica cujos constituintes protéicos são mantidos por controle homeostático (FOMOVSKY; THOMOPOULOS; HOLMES, 2009). Além de fornecer suporte estrutural para os tecidos, a matriz se constitui em um importante meio através do qual transitam informações entre as células, participando direta ou indiretamente de uma série de processos que incluem morfogênese, diferenciação e migração celular (FINK, 2008).

Os cardiomiócitos representam em torno de 30% das células encontradas na parede do coração, sendo, outras, as células musculares lisas dos vasos, as endoteliais e os fibroblastos. Circundando e interligando todas essas estruturas, está uma complexa e organizada rede de colágeno (WEBER, 1989), uma macromolécula da matriz extracelular que possui conformação em tripla hélice. A unidade monomérica do colágeno é denominada tropocolágeno; estas unidades se polimerizam e formam fibrilas. Por sua vez, as fibrilas se agregam e constituem as fibras de colágeno reconhecidas por possuírem o aminoácido glicina repetido a cada terceira posição da sequência e também pela presença dos aminoácidos hidroxiprolina e hidroxilisina. O colágeno tem, por principal função, a resistência à tensão, além de promover a integridade estrutural de diversos órgãos e tecidos (REST; GARRONE, 1991). Portanto, o tecido colágeno é importante modulador da arquitetura e da função cardíaca, podendo ocorrer, dependen-

do do estímulo, acúmulo de colágeno, caracterizando, assim, a fibrose cardíaca. Esse fenômeno pode interferir com a manutenção da geometria normal cardíaca e/ou comprometer a função ventricular (WEBER, 1997; LORELL, CARABELLO, 2000).

Atualmente são conhecidos mais de 20 tipos de colágeno. Os principais tipos encontrados são I, II, III, IV, V, VII. Dentre estes, com exceção do colágeno tipo IV, todos formam fibras com estriações transversais, facilmente identificadas nas micrografias eletrônicas, e são consequência do arranjo das moléculas de tropocolágeno (ALBERTS et al., 2002). O colágeno tipo I e III são os componentes predominantes do tecido conjuntivo. Produzidos por fibroblastos cardíacos, suportam e auxiliam a manter o alinhamento dos miócitos e, devido à sua resistência à distensão e elasticidade, resistem à deformação, mantêm a forma e espessura, prevenindo as rupturas cardíacas e contribuindo para o enrijecimento passivo e ativo do miocárdio (BENEDICTO, 2002). O tecido colágeno do miocárdio, normal e maduro, é predominantemente do tipo I. Ele tem força tensora similar ao aço, em contraste com o colágeno imaturo, que é mais fraco, ou o do tipo III, que é depositado durante o processo de cura e tem baixa força tensora (JUGDUTT; JOLJART; KHAN, 1996).

Os fatores responsáveis pelo aumento no conteúdo de fibras de colágeno são, no momento, desconhecidos. Segundo Dolber e Spach (1987), o conteúdo de colágeno no tecido conjuntivo do coração varia com a espécie, a região, a idade, o sexo e o estado patológico. Tratados clássicos de morfologia apresentam, de maneira geral, que alterações na quantidade ou no arranjo do tecido conjuntivo do músculo cardíaco, especialmente de fibras colágenas, possuem a propriedade de alterar a função do tecido e, conseqüentemente, a função do órgão. Da mesma forma, uma série de enfermidades que comprometem os elementos do tecido cardíaco, seja muscular ou conjuntivo, pode promover alteração na função cardíaca (BENEDICTO, 2002).

Desta forma, qualquer variação na função da tireóide que promova alteração na produção, armazenamento e liberação dos hormônios da tireóide, pode estar diretamente ligada ao processo de produção de colágeno. O hormônio tireoidiano altera os fibroblastos cardíacos e a matriz de colágeno. Yao e Eghbali (1992), estudando os efeitos do HT no colágeno em cultura de fi-

broblastos, encontrou que o HT gera um *downregulation* do RNAm do colágeno tipo I, um colágeno fibrilar do miocárdio como acima mencionado. Esta baixa regulação do RNAm causa inibição na síntese de colágeno, não gerando fibrose cardíaca, apesar de o HT promover hipertrofia cardíaca.

II

OBJETIVO

Analisar os efeitos cardiovasculares da associação do hormônio tireoidiano e do exercício físico em ratos Wistar.

III

MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética na utilização de animais da Universidade Federal de Uberlândia, conforme o Protocolo 077/10. O estudo conduzido é do tipo experimental. Foram utilizados 37 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos que pesassem aproximadamente 250 gramas, provenientes do laboratório de experimentação animal da Universidade Federal de Uberlândia (CEBEA/UFU) onde foi desenvolvido o experimento.

As condições ambientais para todos os grupos foram as mesmas, no que se refere à temperatura, umidade relativa do ar, nível de ruído e luminosidade de conformidade com o ritmo circadiano. Os animais foram alimentados com ração e água “*ad libitum*”. Os ratos foram pesados e distribuídos aleatoriamente em quatro grupos identificados como: controle (C) oito animais, hormônio tireoidiano (HT) 10 animais, exercício (E) nove animais, hormônio tireoidiano e exercício (H+E) 10 animais; depois de distribuídos, os animais passaram por um período de adaptação de 15 dias no laboratório.

Após o período de adaptação foi aferida a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica (PAS), utilizando-se o método pletismográfico, com sensor colocado na cauda dos animais e registro da curva em aparelho Power Lab. Para o registro dessas variáveis, os ratos foram aquecidos em gaiolas individuais e colocados dentro de um contêiner (Imagem 3).

Imagem 3: Aferição da PAS e FC no esfigmomanômetro adaptado para ratos (Power Lab).



3a

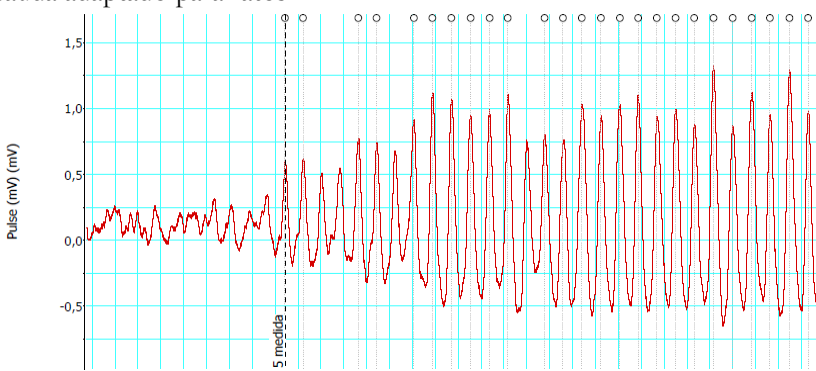


3b

Imagem 3a – rato dentro do contêiner/ Imagem 3b – esfigmomanômetro na cauda do animal.

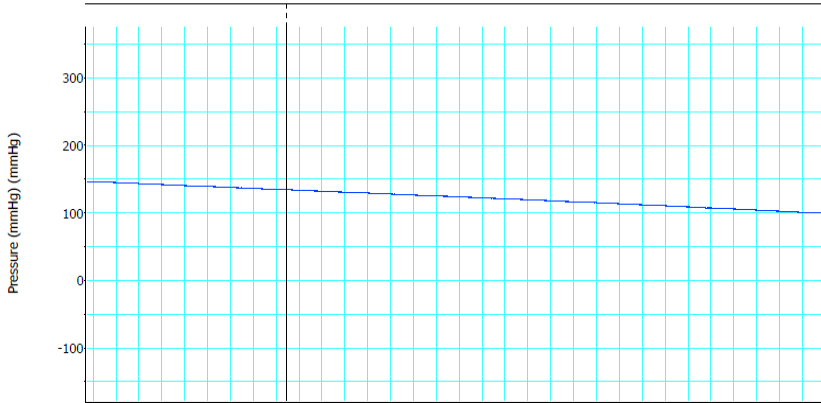
Posteriormente, colocou-se o esfigmomanômetro na cauda do animal e o manguito foi insuflado até que o fluxo sanguíneo fosse ocluído (Imagem 3b). Ao ser desinsuflado, os primeiros picos de pulso foram visualizados no computador e no mesmo instante foi registrada a pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca, conforme demonstrado na imagem 4, 5 e 6. Para registro da PAS e FC foram realizadas cinco aferições repetidas, sendo considerando o valor correspondente à média dos valores obtidos.

Imagem 4: Pressão de pulso obtida através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos.



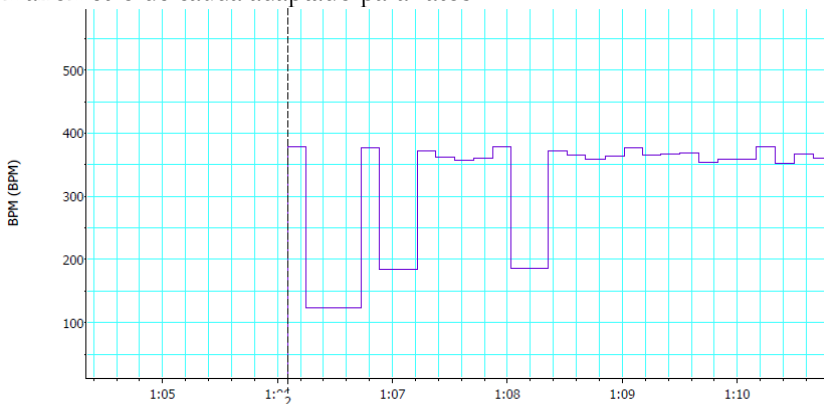
(----) Demarcação da primeira pressão de pulso após a artéria ser desobstruída

Imagem 5: Pressão arterial obtida em imagem através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos.



(—) Demarcação da pressão arterial após a artéria ser desobstruída e é compatível com a demarcação da pressão de pulso.

Imagem 6: Frequência cardíaca obtida em imagem através do esfigmomanômetro de cauda adaptado para ratos.



(---) Demarcação da frequência cardíaca arterial após a artéria ser desobstruída e é compatível com a demarcação da pressão de pulso.

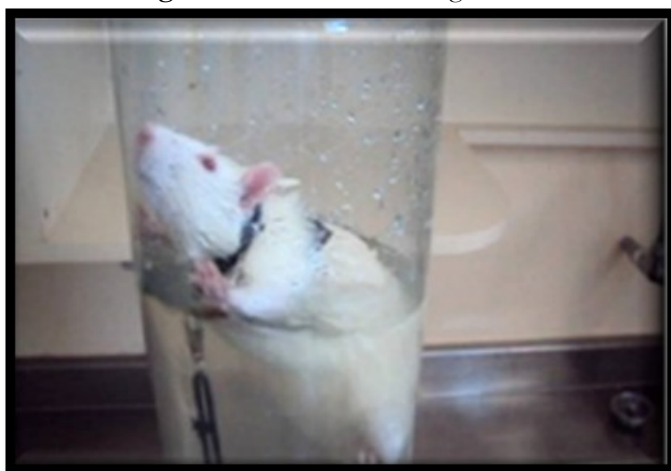
O tipo do exercício utilizado foi de caráter anaeróbio. Para o treinamento foi utilizado um vidro com 250mm de diâmetro (ROGATTO; LUCIANO, 2001), visando limitar a alternativa do animal em seguir para outra direção. A altura da coluna de água no vidro foi correspondente a 150% do comprimento corporal do rato.

A temperatura da água foi mantida entre 30°C e 32°C por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura corporal do rato (HARRI; KUUSELA, 1986).

Após análises realizadas em laboratório, observou-se que 20% do peso corporal do rato seria a carga máxima suportada pelo animal durante exercício.

O período de treinamento foi iniciado após sete dias de adaptação ao meio líquido. O treinamento foi realizado em seis semanas e consistiu em cinco sessões semanais de natação limitadas pela exaustão (duração de aproximadamente 1'30" e o rato precisava permanecer com o rosto fora da água), com uma carga adicional de 20% do peso corporal do rato, por ser esta considerada uma sobrecarga que aumenta a concentração de lactado (MANCHADO et al., 2006). A referida carga de trabalho consistiu de blocos de chumbo fixados em um colete na região anterior do tronco dos ratos. A carga foi reajustada semanalmente, conforme a variação do peso dos animais.

Imagem 7: Treinamento na água.



O hormônio foi administrado por meio de sondagem oro-gástrica realizada uma vez ao dia, durante seis semanas, no período da manhã sem jejum. A dose de hormônio tireoidiano foi de 20 $\mu\text{g}/100\text{g}$ de peso corporal de uma suspensão de T4 a 0,1% que foi obtida a partir de 10 comprimidos de 100 μg de T4 diluídos em 10ml de água destilada (ENGELMAN et al., 2001). O volume da suspensão administrada foi de 2 ml/100kg de peso.

Imagem 8: Administração do hormônio tireoidiano (gavagem).



Para verificar a capacidade física dos animais, foi realizado, no final do experimento, um teste de esforço no qual os ratos se exercitavam até a exaustão.

Após as seis semanas de experimento, os ratos foram sacrificados sob anestesia, procedendo-se à abertura do tórax para a coleta do sangue por punção cardíaca direta e para a retirada do coração.

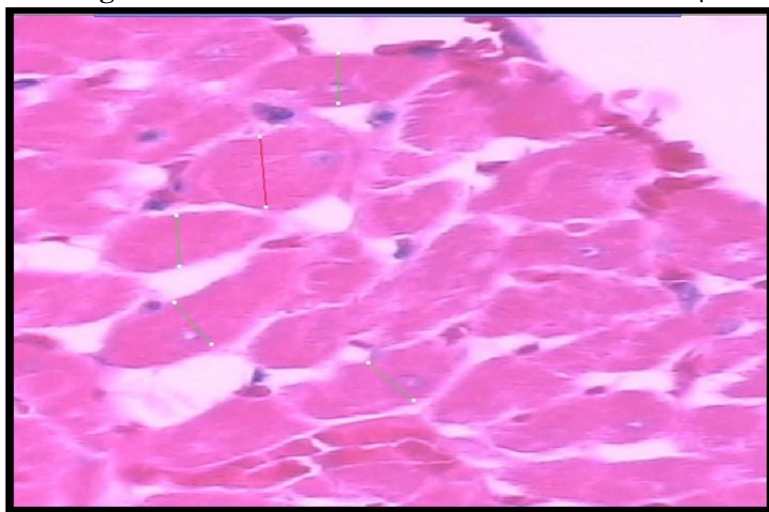
Para verificar se os animais estavam em hipertireoidismo, foi feita uma análise sanguínea de T3 e T4 utilizando-se o método ELISA.

O coração foi pesado e feito a formolização com formol a 10%; este processo teve a duração de 24 horas. Após a formolização, foram retirados os átrios e separados os ventrículos para

pesagem; o material foi a seguir encaminhado para processamento histológico (Anexo A).

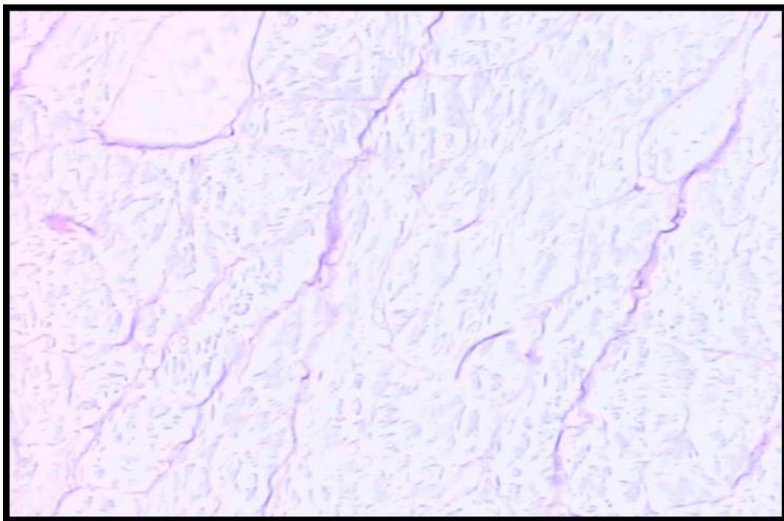
Para analisar os diâmetros transversais dos cardiomiócitos as lâminas foram coradas com eosina/ hematoxilina e para quantificar o colágeno as lâminas foram coradas com picrossirius. Foram obtidos cinco cortes de cada ventrículo e medidos os menores diâmetros de cinco células (com núcleo visível) em cinco campos diferentes. Para as medidas foram realizadas análises em imagens digitais capturadas aleatoriamente em microscópio binocular Olympus BX40 com objetiva de 40x. Para a mensuração dos valores dos diâmetros dos cardiomiócitos foi utilizado o software HL Image(Western Vision).

Imagem 9: Diâmetro transversal dos cardiomiócitos em μm .



A quantificação de colágeno foi feita por técnica de supressão de pixels, onde foram obtidos três cortes de cada ventrículo e selecionados cinco campos diferentes de cada corte histológico. Foi sugerida a área situada na porção média entre o endocárdio e o epicárdio visceral. A medida foi realizada por um mesmo observador que não teve conhecimento a qual grupo pertencia a lâmina examinada.

Imagem 10: Quantificação colágeno em percentagem.



IV

ESTATÍSTICAS

O comportamento do peso corporal, FC, PAS no pré e pós tratamento, foi comparado utilizando-se o teste t de Student pareado ou o teste de Wilcoxon. A comparação do nível hormonal, peso corporal, tolerância ao esforço, FC, PAS, peso total do coração, peso ventricular esquerdo, diâmetro transversal dos cardiomiócitos e percentagem de colágeno entre os grupos, após o tratamento, foi feita utilizando-se a análise de variância (ANOVA) complementada, quando necessário, pelo teste de Tukey. Para analisar a existência ou não de correlação entre peso total do coração, peso ventricular esquerdo, diâmetro transversal dos cardiomiócitos e percentagem de colágeno utilizou-se o teste de correlação de Pearson.

V

RESULTADOS

Hormônios séricos

Os níveis de T4 séricos foram mais elevados nos grupos HT e H+E em comparação aos grupos C e E. Os valores de T3 não diferiram entre os grupos. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 1 abaixo:

Gráfico 1: Média da concentração sérica de T3 e T4 após seis semanas de intervenção

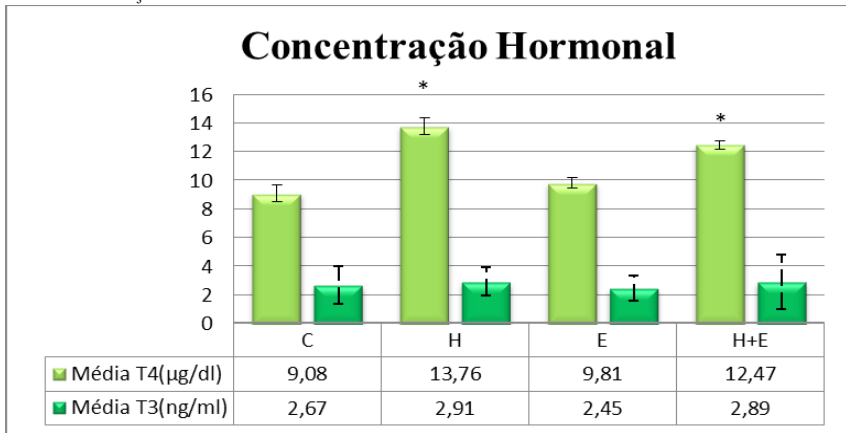


Tabela 1: Média e desvio padrão da concentração sérica de T3 e T4 após seis semanas de intervenção

Níveis séricos	T4(µg/dl)	T3(ng/ml)
Controle	9.08±0.58	2.67±1.31
Hormônio	13.76±0.56*	2.91±0.99
Exercício	9.81±0.36	2.45±0.9
H+E	12.47±0.29*	2.89±1.89

*p<0,05(ANOVA- Tukey)

Peso corporal

O peso corporal foi maior em todos os grupos após o tratamento, mas não houve diferença entre os grupos. Os valores estão demonstrados no gráfico e na tabela 2 abaixo:

Gráfico 2: Média do peso corporal pré e pós seis semanas de intervenção.

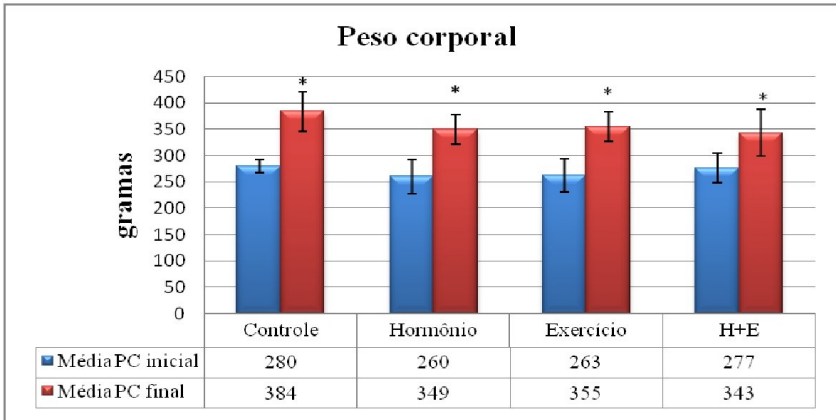


Tabela 2: Média e desvio padrão do peso corporal pré e após seis semanas de intervenção.

Peso corporal (g)	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Controle	280±11.81	384±37.86*
Hormônio	260±31.4	349±27.82*
Exercício	263±31.37	355±27.82*
H+E	277±27.79	343±44.03*

*p<0,05(t-Student e Wilcoxon).

Tolerância ao esforço

A tolerância ao esforço após o tratamento foi maior no grupo H+E em comparação aos grupos C e HT. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 3 abaixo:

Gráfico 3: Média da tolerância ao esforço após seis semanas de intervenção.

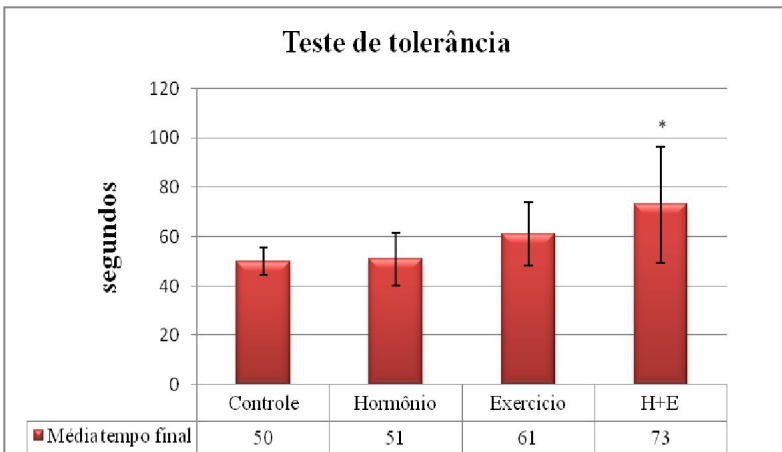


Tabela 3: Média e desvio padrão da tolerância ao esforço após seis semanas de intervenção.

Tolerância ao esforço (seg.)	
Controle	50±5
Hormônio	51±10
Exercício	61±12
H+E	73±23*

*p<0,05(ANOVA-Tukey)

Frequência cardíaca

Os valores da frequência cardíaca após o tratamento foram maiores nos grupos HT e H+E em comparação aos grupos C e E. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 4 abaixo:

Gráfico 4: Média da frequência cardíaca pré e após seis semanas de intervenção.

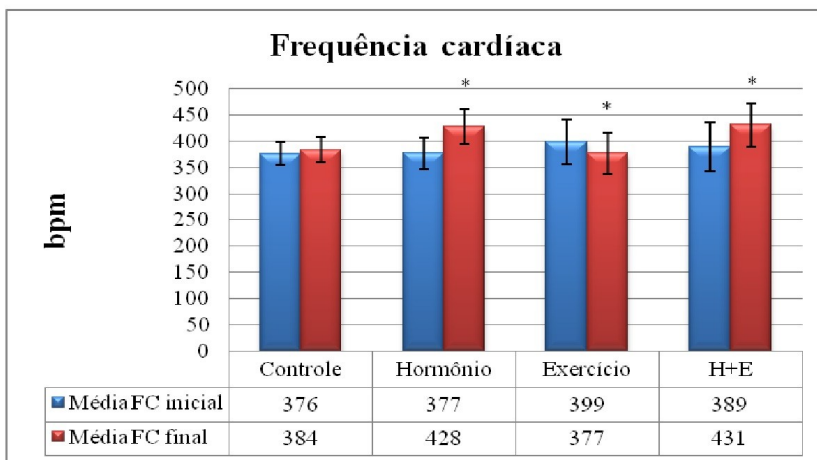


Tabela 4: Média e desvio padrão da frequência cardíaca pré e após seis semanas de intervenção.

Frequência cardíaca (bpm)	Inicial	Final
Controle	376±22	384±24
Hormônio	377±30	428±32*
Exercício	399±42	377±39
H+E	389±45	431±41*

* $p < 0,05$ (t-Student e Wilcoxon) e (ANOVA-Tukey)

Pressão arterial sistólica

Houve aumento da PAS entre as medidas pré-intervenção e pós-intervenção em todos os grupos. Os valores estão demonstrados no gráfico e na tabela 5 abaixo:

Gráfico 5: Média da pressão arterial sistólica pré e após seis semanas de intervenção.

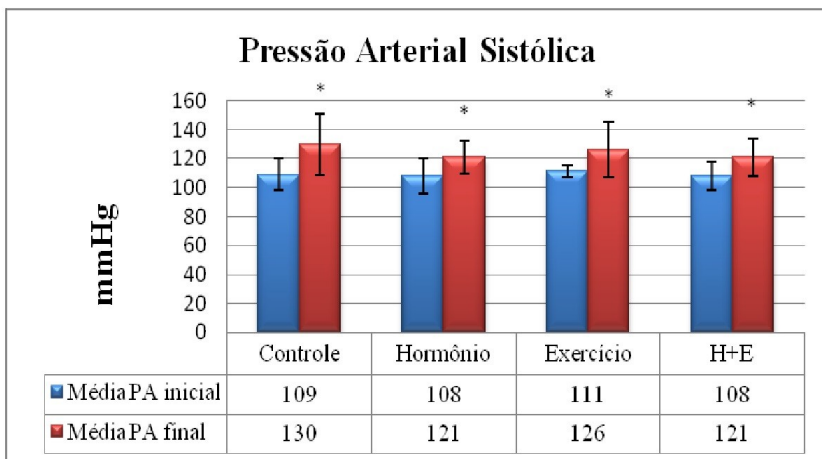


Tabela 5: Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica pré e após seis semanas de intervenção.

Pressão arterial (mmHg)	Inicial	Final
Controle	109±11	130±21*
Hormônio	108±12	121±11*
Exercício	111±4	126±19*
H+E	108±10	121±13*

* $p < 0,05$ (t-Student e Wilcoxon) e (ANOVA-Tukey)

Peso total do coração

O peso total do coração foi maior nos grupos HT e H+E, em comparação aos grupos C e E. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 6 abaixo:

Gráfico 6: Média do peso total do coração após seis semanas de intervenção.

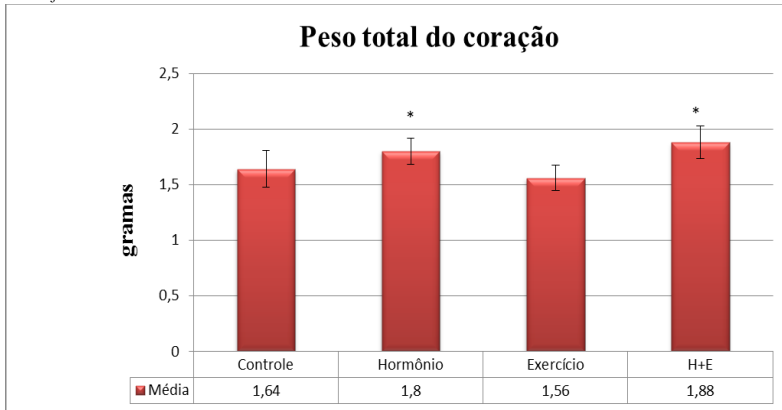


Tabela 6: Média e desvio padrão do peso total do coração após seis semanas de intervenção

Peso total do coração (g)	
Controle	1.64±0.18
Hormônio	1.8±0.1*
Exercício	1.56±0.11
H + E	1.88±0.17*

* $p < 0,05$ (ANOVA-Tukey)

Peso ventricular esquerdo

O peso ventricular esquerdo foi maior no grupo HT em comparação ao E. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 7 abaixo:

Gráfico 7: Média do peso ventricular esquerdo após seis semanas de intervenção.

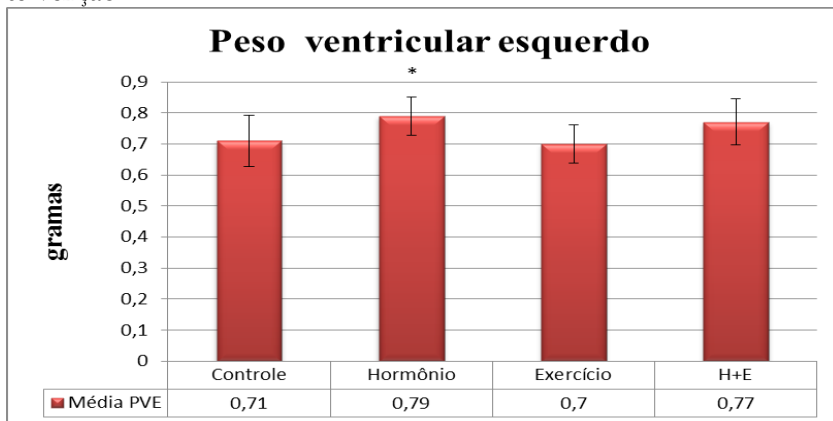


Tabela 7: Média e desvio padrão do peso ventricular esquerdo após seis semanas de intervenção

Peso ventricular (g)	
Controle	0.71 ± 0.07
Hormônio	$0.79 \pm 0.06^*$
Exercício	0.70 ± 0.06
H+E	0.77 ± 0.07

* $p < 0,05$ (ANOVA-Tukey).

Diâmetro transversal dos cardiomiócitos

O diâmetro transversal dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo foi maior nos grupos HT, E e H+E em comparação ao C, sendo os maiores valores encontrados no grupo HT. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 8 abaixo:

Gráfico 8: Média do diâmetro transversal dos cardiomiócitos após seis semanas de intervenção.

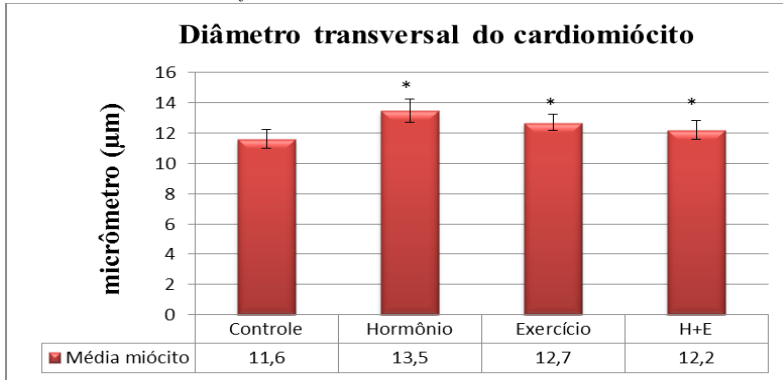


Tabela 8: Média e desvio padrão do diâmetro transversal dos cardiomiócitos após seis semanas de intervenção.

Diâmetro dos cardiomiócitos (µm)	
Controle	11.6±0.63
Hormônio	13.5±0.77*
Exercício	12.7±0.54*
H+E	12.2±0.63*

*p<0,05 (ANOVA-Tukey)

Percentagem de colágeno

A percentagem de colágeno no ventrículo esquerdo foi maior nos grupos E e H+E, em comparação aos grupos C e HT. Os valores estão demonstrados no gráfico e tabela 9 abaixo:

Gráfico 9: Média da percentagem de colágeno no ventrículo esquerdo após seis semanas de intervenção.

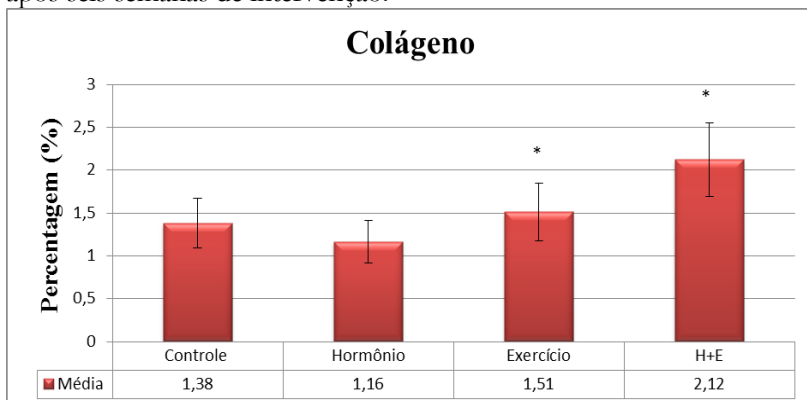


Tabela 9: Media e desvio padrão da percentagem de colágeno após seis semanas de intervenção.

Colágeno (%)	
Controle	1.38±0.28
Hormônio	1.16±0.24
Exercício	1.51±0.33*
H+E	2.12±0.43*

* $p < 0,05$ (ANOVA-Tukey)

Correlações

A análise da correlação entre as variáveis peso total do coração (PCor), peso ventricular esquerdo (PVE), diâmetro transversal dos cardiomiócitos (DTC) e percentagem de colágeno dos grupos mostraram respostas distintas. As variáveis no grupo C mostraram correlação positiva entre o PVE e PCor ($r = 0,74$; $p < 0,05$). As demais comparações não mostraram significância.

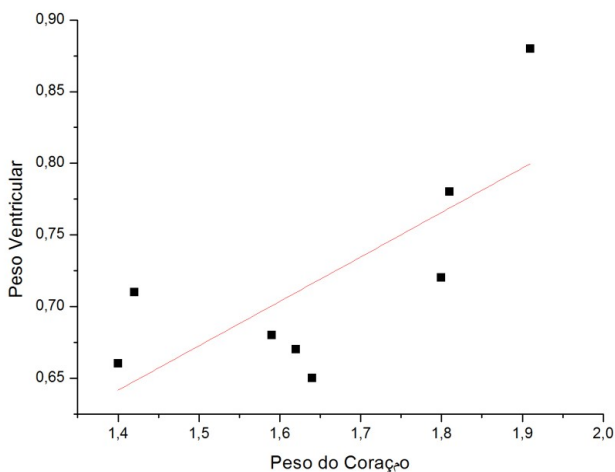
Aplicadas as mesmas análises ao grupo HT, encontrou-se correlação positiva apenas entre o DTC e PCor ($r = 0,70$; $p < 0,05$).

Já no grupo E houve correlação positiva entre o PVE e PCor ($r = 0,67$; $p < 0,05$), e entre a percentagem de colágeno e PVE ($r = 0,79$; $p < 0,05$). Houve ainda correlação negativa entre

DTC e PVE ($r= 0,62$; $p<0,05$) e entre a percentagem de colágeno e DTC ($r= 0,67$; $p<0,05$).

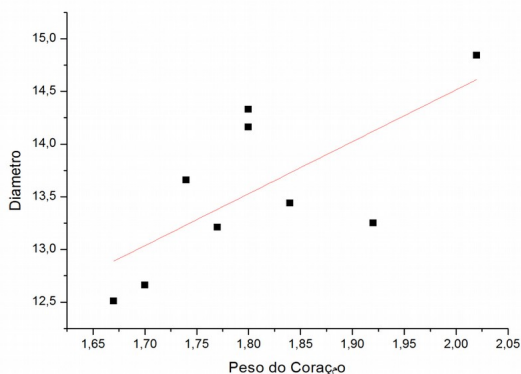
No grupo H+E foi encontrada correlação positiva entre PVE e PCor ($r=0,80$; $p<0,05$) e entre o DTC e PVE ($r= 0,71$; $p<0,05$). Os resultados estão demonstrados nos gráficos abaixo:

Gráfico 10: Correlação entre o peso ventricular esquerdo (PVE) e o peso total do coração (PCor) no grupo controle.



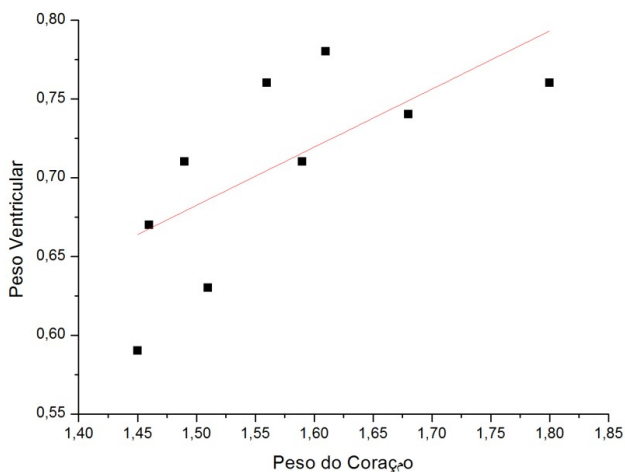
($r= 0,74$; $p<0,05$)

Gráfico 11: Correlação entre o diâmetro transversal dos cardiomiócitos (DTC) e o peso total do coração (PCor) no grupo hormônio.



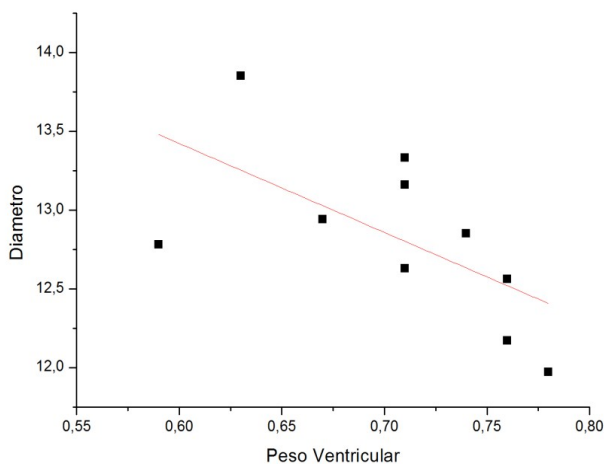
($r= 0,70$; $p<0,05$)

Gráfico 12: Correlação entre o peso ventricular esquerdo (PVE) e o peso total do coração (PCor) no grupo exercício.



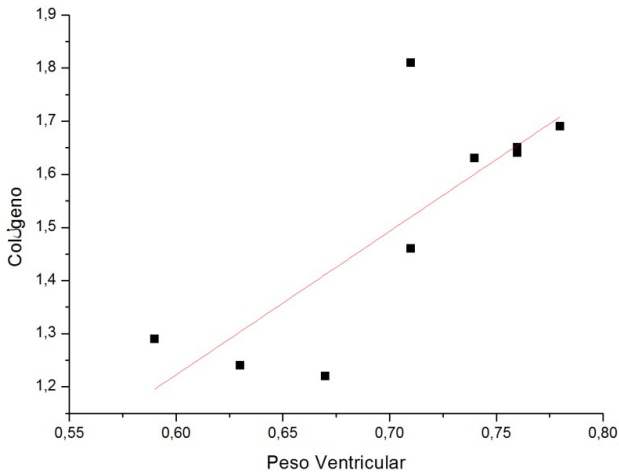
$$(r= 0,67; p<0,05)$$

Gráfico 13: Correlação entre o diâmetro transversal dos cardiomiócitos (DTC) e o peso ventricular esquerdo (PVE) no grupo exercício.



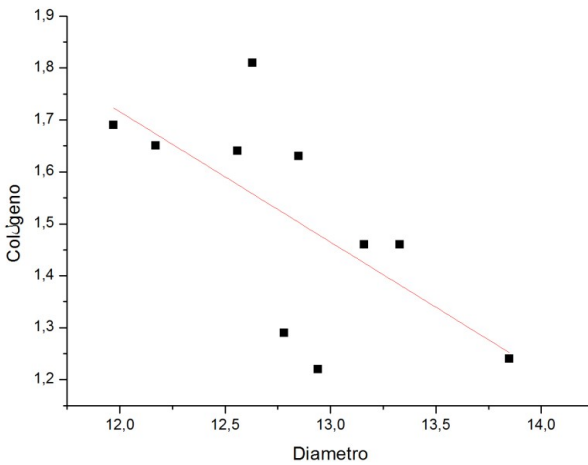
$$(r= 0,62; p<0,05)$$

Gráfico 14: Correlação entre o percentual do colágeno e o peso ventricular esquerdo (PVE) no grupo exercício.



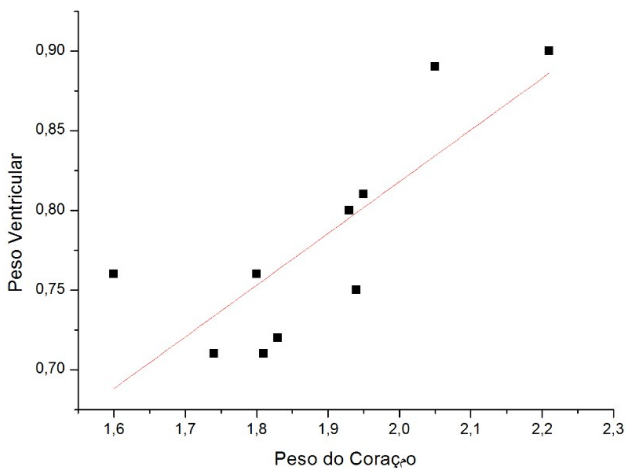
$(r= 0,79; p<0,05)$

Gráfico 15: Correlação entre o percentual de colágeno e o diâmetro transversal dos cardiomiócitos (DTC) no exercício.



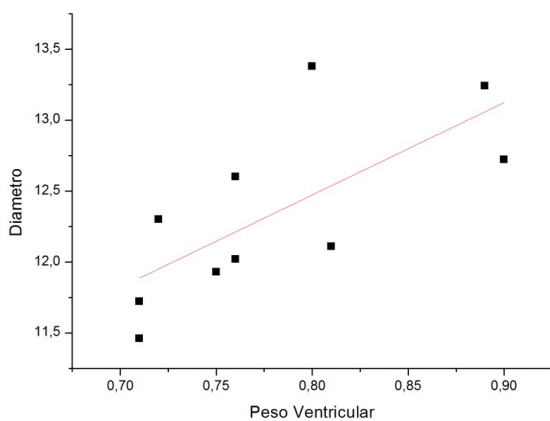
$(r= 0,67; p<0,05)$

Gráfico 16: Correlação entre o peso ventricular esquerdo (PVE) e o peso total do coração (PCor) no grupo hormônio e exercício (H+E).



$$(r=0,80; p<0,05)$$

Gráfico 17: Correlação entre o diâmetro transversal dos cardiomiócitos (DTC) e o peso ventricular esquerdo (PVE) no grupo hormônio e exercício (H+E).



$$(r= 0,71; p<0,05)$$

VI

DISCUSSÃO

Vários modelos experimentais têm sido utilizados no estudo dos múltiplos aspectos que envolvem a remodelação cardíaca. Pouco se conhece, porém, da participação do hormônio tireoideano (BEDOTTO et al., 1989) na remodelação ventricular (KLEIN, 1988; ZIERHUT, ZIMMER, 1989). O presente experimento foi conduzido com a finalidade de se verificar aspectos ainda desconhecidos da interação entre a estimulação produzida pelo hormônio tireoideano e pelo exercício físico no padrão de remodelação cardíaca e se constitui em mais uma etapa da linha de pesquisa já desenvolvida em nosso laboratório.

A confirmação da exposição dos animais a concentrações aumentadas de hormônio tireoideano foi realizada dosando-se os níveis séricos de T3 e T4 no final do período experimental. Neste procedimento verificou-se uma diferença de comportamento hormonal, pois os valores de T3 não diferiram entre os grupos após o tratamento, enquanto os níveis de T4 foram significativamente mais elevados nos grupos que receberam levotiroxina sódica (51% grupo HT e 37% grupo H+E) em comparação ao grupo C. Tal fato indica que a dosagem utilizada durante o experimento induziu tireotoxicose nos animais.

O peso corporal dos animais apresentou comportamento similar em todos os grupos após tratamento, exibindo valores mais elevados. Este resultado não era esperado, pois um dos sinais da tireotoxicose é a perda de peso. Duas hipóteses foram levantadas, uma é a via utilizada e a outra foi o momento da administração, estes dois fatores podem ter interferido no metabolismo do hormônio.

O teste de tolerância ao esforço aplicado após o tratamento mostrou que o grupo H+E teve um melhor desempenho do que os demais grupos. Este resultado corrobora os de Souza et al. (2010) ao observarem que a intolerância ao esforço físico em ratos hipertireoideos pode ser minimizada com a prática de

exercícios físicos, embora não se conheça os riscos adicionais que poderiam advir desta prática.

Os grupos que receberam hormônio tireoidiano (HT e H+E) apresentaram os efeitos cronotrópicos positivos típicos relacionados ao hormônio tireoidiano, resultados semelhantes também foram encontrados por Fernandes (2007) e Lopes (2010). A elevação da frequência cardíaca induzida pelo hormônio tireoidiano tem sido objeto de estudos e pode ter ocorrido, pelo menos em parte, devido ao aumento da atividade adrenérgica, da expressão de α MHC, da SERCA e da diminuição de fosfolambam. A combinação de ações cronotrópicas decorrentes destas mudanças está associada ao aumento da FC (KLEIN; OJAMAA, 1998; DANZI; KLEIN, 2002; CINI et al., 2009).

O modo de ação do hormônio tireoidiano sobre o ciclo cardíaco aumenta a frequência cardíaca por diferentes vias que merecem destaque especial. A contração cardíaca depende do efluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático aumentando a concentração deste íon no citosol. Esse ajuste promove a ligação actina-miosina nos miofilamentos iniciando a contração muscular. Por sua vez, o relaxamento miocárdico depende do sequestro de cálcio ativado pelas ATPases do retículo sarcoplasmático (SERCA) e pela modulação da fosfoproteína conhecida como fosfolambam que, ao ser fosforilada, reduz a inibição sobre a SERCA acelerando a remoção citosólica do cálcio. O fosfolambam, em seu estado desfosforilado, inibe a afinidade da SERCA pelo cálcio resultando em maior lentidão do relaxamento miocárdico. (CARR; KRANIAS, 2002). O hormônio tireoidiano atua aumentando a expressão de SERCA e diminuindo a atividade do fosfolambam como descrito acima. Desta maneira acelera-se o ciclo de contração-relaxamento aumentando a frequência cardíaca.

De forma interessante, observou-se uma diminuição da frequência cardíaca de repouso no grupo E. Esta resposta parece demonstrar que houve um ajuste fisiológico relacionado ao efeito cronotrópico negativo decorrente do treinamento físico (EVANGELISTA et al., 2003). Alguns estudos indicam que essa redução da FC ocorre por aumento da atividade vagal, diminuição da atividade das terminações neurais simpáticas e dos níveis plasmáticos de noradrenalina circulantes. Este fato parece estar presente

tanto em humanos quanto em animais (GOLDSMITH et al., 1992)

Este efeito modulador do exercício físico em relação à frequência cardíaca foi anulado pelo hormônio tireoidiano (grupo H+E). Uma provável explicação para tal fato pode ser o efeito do hormônio tireoidiano aumentando a atividade cronotrópica do coração mesmo na presença de exercício físico, conforme discutido anteriormente. A incapacidade do exercício físico em diminuir a resposta cronotrópica positiva decorrente da ação do hormônio tireoidiano pode ser explicada tanto pela forte resposta da ação genômica quanto pela ação não genômica do hormônio tireoidiano. A ação nuclear do hormônio tireoidiano aumenta a expressão da α MHC e diminui a expressão de β MHC, o que provoca aumento da frequência cardíaca, como já mencionado. A sua ação não nuclear altera o comportamento dos canais iônicos de sódio, potássio e cálcio da membrana dos cardiomiócitos, fato que resulta em cronotropismo e inotropismo positivos do hormônio tireoidiano. Talvez essas respostas diretas e indiretas provenientes da ação do hormônio sejam predominantes em relação àquelas oriundas do exercício físico explicando, assim, a perda do controle da FC pelo exercício físico (KLEIN; OJAMAA, 2001; KAHALY; DILLMANN, 2005).

O comportamento da PAS diferiu antes e após o tratamento, apresentando valores mais elevados em todos os grupos no final da intervenção. Contudo, não houve diferença entre os grupos após o tratamento.

O aumento do peso total do coração e do ventrículo esquerdo nos grupos que receberam hormônio tireoidiano (HT e H+E) parece ser o resultado dos efeitos diretos e indiretos deste hormônio. Embora o peso do ventrículo esquerdo tenha apresentado apenas uma tendência em aumentar. Como discutido anteriormente, o hormônio tireoidiano produz alterações no metabolismo de quase todo o organismo. Ocorre, assim, aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos, com consequente queda da resistência periférica, aumento do volume sistólico e do débito cardíaco, modificações estas que, em conjunto, promovem aumento do trabalho cardíaco. O hormônio também modifica e altera a síntese de proteínas contráteis do coração. A associação destes fatores pode ter provocado o aumento do peso total do coração.

A hipertrofia cardíaca representa um importante mecanismo adaptativo que ocorre em resposta à sobrecarga hemodinâmica crônica, permitindo ao coração manter suas funções básicas em vigência do aumento das condições de carga impostas (OLIVETTI, 2000).

Múltiplos mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento da hipertrofia, mas a sua estreita relação com a carga hemodinâmica imposta ao coração indica a predominância de fatores mecânicos, como tensão e deformação, como os principais estímulos para o desenvolvimento e a manutenção da hipertrofia dos cardiomiócitos (FRANCHINI, 2001).

Klein e Hong (1986) estudaram um modelo experimental de transplante cardíaco heterotópico, onde o coração transplantado é estruturalmente normal, apresenta batimentos espontâneos, mas, essencialmente, não trabalha. A presença de dois corações com perfusão de sangue idêntica, mas sujeitos a condições hemodinâmicas muito diferentes, permitiu estudar diretamente os efeitos de T4 sobre o crescimento cardíaco. Após o transplante, foi administrado T4 que produziu hipertrofia no coração “local”, mas o coração transplantado não apresentou diferença no tamanho em comparação ao grupo controle.

Em outro experimento, Klein (1988) administrou propranolol simultaneamente com o T4. Assim, tanto a frequência cardíaca como a resposta hipertrófica foram bloqueadas. A dose de propranolol utilizada, contudo, não teve efeito sobre a frequência nem sobre o peso dos animais do grupo controle.

Além da verificação do peso, outra maneira de estimar a HC é verificar o diâmetro transversal dos cardiomiócitos. Para isso selecionou-se aquelas células que foram seccionadas perpendicularmente e mediu-se o seu menor diâmetro. Este é um método confiável e facilmente reproduzido (FERREIRA, 2001; FERNANDES, 2007). No presente estudo, os grupos HT, E e H+E apresentaram aumento dos diâmetros das células musculares cardíacas do VE (16,3%, 9,4% e 5,1%, respectivamente), em relação ao grupo C. Como se percebe, o grupo HT apresentou maiores diâmetros dos cardiomiócitos do que os demais grupos estudados.

Alguns experimentos (FRANCHINI, 2001; CARREÑO et al., 2006; MAGALHÃES et al., 2008) descreveram as princi-

país vias sinalizadoras da hipertrofia cardíaca. Sabe-se que tanto o exercício físico quanto o hormônio tireoidiano induzem HC e os mecanismos envolvidos nesta resposta hipertrófica estão sendo progressivamente entendidos (MILL; VASSALO, 2001; OLIVEIRA; KRIEGER, 2002; MCMULLEN et al., 2003; MAGALHAES et al., 2008; CINI et al., 2009; OJAMAA, 2010). Como já mencionado, o estresse mecânico da atividade física induz a hipertrofia por impor sobrecarga cardíaca decorrente do aumento do retorno venoso (exercícios aeróbicos) ou da resistência periférica aumentada (exercícios resistidos). A tradução da tensão mecânica muscular desencadeada pelo esforço físico em estímulo hipertrófico cardíaco está relacionada à ação de algumas proteínas ancoradas à membrana plasmática e que são conhecidas como integrinas. Estas integrinas estão localizadas entre a matriz extracelular e o complexo de proteínas que formam a linha Z do sarcômero. Nesta malha são encontradas proteínas sinalizadoras, como as tirosinas-quinases coativadoras de receptores esteroidais (Src), a quinase de adesão focal (Fak) e o complexo p130, as quais têm papel crucial na rápida fosforilação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), da quinase reguladora de sinais extracelulares (ERK) e p38, e não são ativadas pela estimulação de angiotensina II (SELVETELLA; LEMBO, 2005; GARCIA; INCERPI, 2008; MAGALHAES et al., 2008). A excitação desses sinais bioquímicos leva à transcrição gênica nuclear e, no citoplasma, aumenta a velocidade de tradução ribossomal para a produção de proteínas, ao mesmo tempo em que diminui a degradação delas no citosol.

De acordo com Melo et al. (2011), mostraram a participação do receptor AT1, na sinalização intracelular induzida por uma sessão de exercício de força através do bloqueio com losartan. Ainda demonstraram que uma sessão de exercício de força foi capaz de induzir a ativação da via de sinalização intracelular AKT-mTOR no ventrículo esquerdo de ratos dependente da ativação do receptor AT1. Além disso, Baraúna et al. (2008), demonstraram que o receptor AT1 participa do desenvolvimento da hipertrofia cardíaca sem alterar a expressão gênica da relação alfa/beta MCP (miosina de cadeia pesada) e ANF, os quais são dois importantes marcadores da hipertrofia cardíaca patológica. O receptor AT1 funciona como um sensor mecânico, ativando

vias de sinalização hipertrófica, quando submetido ao estiramento mecânico em cultura de cardiomiócitos, na ausência de angiotensina II (ZOU et al, 2004). Estes efeitos descritos podem estar vinculados ao aumento do diâmetro transversal dos cardiomiócitos no grupo E.

Evidências mostram que o hormônio tireoidiano também funciona na tradução proteica e atuam sobre os processos de sinalização iniciados na membrana plasmática e no citoplasma, os quais resultam em respostas biológicas (DAVIS; DAVIS, 2002). A ativação intracelular das cascatas de sinalização independentes dos receptores clássicos dos hormônios tireoidianos foi recentemente descrita evidenciando a existência de outro receptor específico do hormônio tireoidiano na superfície celular denominado integrina $\alpha V\beta 3$ (BERGH et al., 2005). A interação se dá, principalmente, através da ligação de T4- $\alpha V\beta 3$ que promove a fosforilação do MAPK/ERK1/2 e favorece a translocação do receptor tireoidiano $\beta 1$ (TR $\beta 1$) para o núcleo, levando ao aumento da transcrição gênica e culminando em neovascularização (angiogênese) (OJAMAA, 2010). A inativação da integrina $\beta 1$ altera a integridade da membrana dos cardiomiócitos e da estrutura do sarcômero, causando disfunção sistólica. Isso demonstra o papel crucial das integrinas no processo de HC (SELVETELLA; LEMBO, 2005).

Os diâmetros celulares aumentados nos grupos que receberam hormônio tireoidiano podem ser explicados, portanto, pelas ações do hormônio tireoidiano. Estas ações são variadas e induzem modificação do fenótipo da célula mediada pelos receptores (TRs) localizados no núcleo. Os TRs (TR $\alpha 1$ e TR $\beta 1$) são fatores transcricionais que regulam a expressão de genes por meio de interações com sequências específicas de DNA. Um estudo recente, ENCODE, indica que mais de 80% do genoma humano têm algum tipo de função bioquímica operacional (JOSEPH et al., 2012). Dessa maneira, o T3, ao entrar no núcleo, liga-se aos seus receptores nucleares que estão conectados a genes-alvo diversos e codificam proteínas estruturais e regulatórias, incluindo proteínas miofibrilares como a MHC, SERCA e o fosfolambam. As ações do HT com segmentos intermediários da cadeia de DNA ainda não são conhecidas. Com essas alterações há modificação da função cardíaca sistólica e diastólica aumentando a con-

tratilidade e a frequência cardíaca e melhorando o relaxamento das fibras (DILLMANN, 2002; KAHALY; DILLMANN, 2005).

No citosol, os TRs participam na sinalização citoplasmática e iniciam processos que resultam em respostas biológicas. O T3 liga-se ao TR, principalmente o TR α 1, e medeia a ativação da via de transdução PI3K/AKT/mTOR, o que resulta em aumento da síntese protéica e ativação de genes hipertróficos (KUZMAN et al., 2005; HIROI et al., 2006; OJAMAA, 2010). Todos estes efeitos apontam no sentido de existir maior quantidade acumulada de miofibrilas e de outros eventuais componentes protéicos que podem ser os responsáveis pelo diâmetro celular aumentado nestes animais dos grupos HT e H+E.

A análise detalhada dos resultados da hipertrofia obtida no grupo que associou o exercício físico e o hormônio tireoidiano, desperta duas questões. A primeira delas diz respeito ao modelo de hipertrofia e a segunda se refere à ausência de efeito hipertrófico somatório.

Como já comentado, as hipertrofias fisiológicas mantêm equilibradas as relações existentes entre as fibras musculares, a estrutura de colágeno e a vascularização miocárdica. Este parece ser o padrão mais encontrado nas hipertrofias cardíacas derivadas do exercício físico e do excesso de hormônio tireoidiano (OJAMAA, 2010).

Algumas vias que, ativadas, produzem HC fisiológica, estão envolvidas nas ações cardiovasculares do exercício físico e do hormônio tireoidiano. Uma delas é a que envolve o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) que se liga ao seu receptor de tirosina quinase (IGF-1R) ativando e autofosforilando resíduos de tirosina que promovem o recrutamento e ativação de um lipídeo quinase, PI3K (fosfatidilinositol-3 quinase). Esses processos iniciam a ativação de vias intracelulares que produzem o aumento da síntese protéica e conseqüente HC (SERNERI et al., 2001; PAEZ; SELLERS, 2003; KIM et al., 2008; IKEDA et al., 2009). A via da PI3K tem um papel crítico na hipertrofia cardíaca dependente de volume e a sua interrupção inibe a síntese protéica, impedindo a resposta hipertrófica mesmo na presença de exercício físico aeróbico e de hormônio tireoidiano. Curiosamente isto parece não ocorrer nas sobrecargas de pressão (MCMUL-

LEN et al., 2003; LUO et al., 2005; HIROI et al., 2006) típicas do exercício resistido.

A PI3K é uma molécula da membrana responsável por iniciar os processos de fosforilação da AKT. Essa proteína possui duas isoformas: a PI3K α (subunidade PI3K-p85 e p-110 α) e PI3KY (subunidade PI3K-p110Y) que estão associadas à HC fisiológica e à patológica, respectivamente (OUDIT et al., 2004). Na cascata de ativação dessa via, a PI3K fosforila o segundo mensageiro, PIP2 (fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato), em PIP3 (fosfatidil-inositol 3,4,5-bifosfato). O PIP3 recruta a AKT para a membrana plasmática que é ativada quando fosforilada pela PDK (fosfoinosídeo dependente de quinase) (TRACHOOTHAM et al., 2008). A AKT, uma proteína quinase B, tem um papel chave na regulação de uma ampla variedade de funções em diferentes tecidos, tais como, na proliferação e crescimento celulares, na função contrátil e na angiogenese coronariana (SHIOJIMA; WALSH, 2006). Dos três membros da família AKT (AKT1, AKT2 e AKT3), as duas primeiras são bastante expressadas no coração e sua atividade está relacionada com estímulos geradores de hipertrofia fisiológica (WALSH, 2006). Recentemente, Debosch et al. (2006) utilizaram camundongos nocautes para AKT1 e demonstraram que essa proteína está implicada na resposta hipertrófica dos cardiomiócitos e sua ablação gera redução de síntese protéica na HC, mesmo após o treinamento físico. Isso sugere a participação da AKT1 na HC induzida pelo treinamento físico.

A AKT promove a fosforilação e inibição do produto do gene TSC2 que é um inibidor do importante fator de crescimento tecidual, o mTOR (DEBOSCH et al., 2006; MAGALHÃES et al., 2008). O mTOR é uma proteína quinase que atua aumentando a síntese protéica e ativando outras proteínas quinases S6 (S6K1 e S6K2) as quais aumentam a tradução de proteínas, a biossíntese ribossomal, a divisão celular e a hipertrofia. Elas também são responsáveis por acionar a liberação da 4EBPI que proporciona o início da tradução ribossomal (MAGALHÃES et al., 2008).

Fica, portanto, bastante evidente a importância da via PI3K/AKT/mTOR na hipertrofia fisiológica induzida pelo treinamento físico e pelo hormônio tireoidiano.

Para explicar a ausência do efeito hipertrófico somatório no grupo H+E, pode-se sugerir que tanto o exercício físico quanto o hormônio tireoidiano tenham induzido hipertrofia utilizando a mesma via indutora, ou seja, a da PI3K-AKT-mTOR, via esta estreitamente relacionada à hipertrofia cardíaca fisiológica (GERALD, 2007). O modelo experimental utilizado no presente estudo induziu tireotoxicose por um período aproximado de 4,4% da vida esperada do animal (34 meses) e como a ativação da via da PI3K-AKT-mTOR se dá em curto prazo de tempo, esta hipótese se torna bastante plausível. Uma alternativa a esta explicação poderia ser a de que a somatória dos estímulos para a hipertrofia cardíaca tenha produzido um esgotamento dos mecanismos hipertróficos e, assim, mesmo eventualmente atuando por vias diferentes, eles tivessem atingido um platô de resposta impedindo um maior crescimento muscular cardíaco no grupo H+E.

O teor de colágeno, o grupo H+E apresentou valores maiores que os grupos C, HT e E. No grupo E a quantidade de colágeno encontrada foi mais elevada do que no grupo HT.

De acordo com Benedicto (2002), um defeito adquirido ou congênito no arranjo do colágeno pode levar a anormalidades na arquitetura miocárdica, na função de bomba ou no mecanismo valvar. Burges et al. (2001) observaram que, em fibroses cardíacas, as fibras colágenas externas irradiam-se entre as fibras musculares, ocupando e comprimindo o espaço intersticial, e são a maior causa da rigidez miocárdica resultando em um decréscimo na força contrátil e na capacidade de relaxamento do coração. Para Silva (1995), é importante ressaltar que esse desarranjo promove uma série de modificações, os cardiomiócitos tornam-se mais soltos, perdem a união e, ao mesmo tempo, necessitam hipertrofiar-se para compensar a exigência de trabalho. Com a hipertrofia há a necessidade de maior quantidade de fibras para ancorá-los, essa maior quantidade de fibras faz com que os cardiomiócitos se sobrecarreguem para vencer a força tensora promovida pelas fibras que o ancoram constituindo-se, assim, um ciclo vicioso, lento e contínuo que conduz à deterioração progressiva da estrutura.

Matsubara et al, (2006), compararam as alterações estruturais cardíacas em modelos experimentais de sobrecarga de pressão e de volume e observaram que o grupo com hipertensão arte-

rial renovascular (sobrecarga de pressão) apresentaram valores mais elevados da fração de colágeno intersticial, em relação aos grupos controle e de sobrecarga de volume. Isto permite a conclusão que a sobrecarga de volume causa padrão distinto de remodelação cardíaca quando comparada com aquela decorrente da hipertensão arterial, sugerindo que as implicações funcionais de cada padrão não são intercambiáveis.

Analisando-se as correlações entre as variáveis estudadas, verificou-se que a exposição ao hormônio tireoidiano produziu aumento do peso do coração de forma diretamente proporcional ao aumento do diâmetro transversal dos cardiomiócitos. Essa correlação encontrada é positiva e forte. Este fato parece estar diretamente vinculado a não detecção de acúmulo de colágeno nos corações do grupo HT indicando que o aumento do peso do coração é dependente do aumento do diâmetro transversal dos cardiomiócitos. Na literatura consultada não foi encontrada qualquer referência a este padrão de hipertrofia.

A correlação detectada entre o peso do coração e o peso ventricular esquerdo do grupo E, restabelece o padrão obtido no grupo C e indica que o aumento do colágeno pode estar diretamente implicado no aumento do peso ventricular esquerdo. Ao mesmo tempo, a correlação negativa entre o diâmetro transversal dos cardiomiócitos e o peso ventricular esquerdo e a percentagem de colágeno e o diâmetro transversal dos cardiomiócitos reforçam essa hipótese e parece indicar que a participação dos cardiomiócitos, embora eles apresentem um diâmetro transversal dos cardiomiócitos maior do que o grupo C, tenha um papel menos importante na hipertrofia cardíaca.

A associação de hormônio tireoidiano e exercício físico manteve a correlação positiva entre o peso ventricular esquerdo e o peso do coração e entre o diâmetro transversal dos cardiomiócitos e o peso ventricular esquerdo, embora nenhuma correlação tenha sido encontrada envolvendo o colágeno. Esse resultado é interessante, pois a somatória dos efeitos parece reduzir o acúmulo de colágeno, fato que pode ter relevância clínica e precisa ser mais bem estudado em futuros modelos experimental.

VII

CONCLUSÃO

A associação do hormônio tireoidiano com o exercício físico de elevada intensidade produziu hipertrofia cardíaca caracterizada pelo aumento do peso do coração e diâmetro transversal dos cardiomiócitos, sem aumento concomitante do ventrículo esquerdo.

Esta associação gerou um padrão hipertrófico não correlacionado diretamente ao grau de fibrose.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. et al. The extracellular matrix of animals. **Molecular biology of the cell**, Garland, v. 4. Ed. New York & London, p.971-84, 2002.

ARTHUR, C; GUYTON, M.D. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9º ed., Editora Elsevier, p. 725, jul.2009.

BARATA, T. et al. Atividade Física e Medicina Moderna, **Euro-press – Odivelas**, 1997.

BARAÚNA, V.G. et al. AT1 receptor participates in the cardiac hypertrophy induced by resistance training in rats. **American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v.295, n.2, p.381-7, 2008.

BARBIER, J. et al. Relationships between sports-specific characteristics of athlete's heart and maximal oxygen uptake. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v.13, n.1, p.115-121, 2006.

BEDOTTO, J.B. et al. Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and beta adrenoceptor blockade. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 248, n. 2, p. 632-36. feb.1989.

BENEDICTO, H. G. Quantificação do tecido conjuntivo do músculo cardíaco de cães. 2002, p.18-29. **Dissertação** (Mestrado em Anatomia dos Animais Domésticos) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

BERGH, J. J. et al. Integrin $\alpha V\beta 3$ contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is link to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. **Endocrinology**, v. 146, n. 7, p. 2864-71, jul. 2005.

BRAUNWALD, E.M.D. **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 6th ed.2001.

BRENT, G.A. The molecular basis of thyroid hormone action. **New England Journal Medicine**, v.331, p.847–853, 1994.

BRILLA, C.G; MATSUBARA, L; WEBER, K.T. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats- Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. **Hypertension**, v.28, p. 269-75, 1996.

BRUM, P.C. Regulação da pressão arterial durante o exercício físico: papel dos pressorreceptores arteriais e efeito do treinamento físico. São Paulo, 1995. 112p. **Tese** (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

BURGES, M.L; McCREA, J.C; HEATHER, L.H. Age-associated in cardiac matrix and integrins. **Mechanisms of ageing and development**, v. 122, n.15, p. 1739- 1756, oct. 2001.

CARLSON, H.E; HERSHMAN, J.M. O eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. **Clínica Médica da América do Norte**, v. 59, n. 5, p. 1045, set. 1975.

CARR, A. N; KRANIAS, E. G. Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins. **Thyroid**, v. 12, n. 6, p. 453-7, jun. 2002.

CARREÑO, J.E. et al. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. **Revista Española de Cardiología**, v.59, n.5, p.473-486, may. 2006.

CINI, G. et al. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. **Biomedicine Pharmacotherapy**, v. 63, n. 10, p.742-53, dec. 2009.

COHN, J.N. et al. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac

Remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 3, p. 569-82, mar. 2000.

COLAN, S.D. Mechanics of left ventricular systolic and diastolic function in physiologic hypertrophy of the athlete's heart. **Cardiology Clinics**, v.15, n.3, p.355-372, aug.1997.

COOPER, D.S. Hyperthyroidism. **Lancet**, v. 362, p. 459-468, aug. 2003.

DANGELO, J.G; FATTINI, C.A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3ed.- São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

DANZI, S; KLEIN, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **Minerva Endocrinology**, v. 29, n.3, p. 139-150, sep. 2002.

DAVIS, P. J; DAVIS, F. B. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. **Thyroid**, v. 12, n. 6, p. 459-466, jun. 2002.

DEBOSCH, B. et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. **Circulation**, v. 113, n. 17, p. 2097-2104, may. 2006.

DILLMANN, W.H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. **American Journal Medicine**, v.88, p.626-630, 1990.

_____. Cellular action of thyroid hormone on the heart. **Thyroid**, v. 12, n. 6, p. 447-452, jun. 2002.

_____. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. **Heart Failure Reviews**, v. 15, n. 2, p. 125-132, mar. 2010.

DOLBER, P.C; SPACH, M.S. Thin collagenous septa in cardiac muscle. **The Anatomical Record**, v. 218, n. 1, p. 45-55, 1987.

ENGELMAN, et. al. Estudo Morfométrico do fígado de ratos submetidos a doses supra-fisiológicas de tiroxina. **Arquivos Bra-**

sileiros de Endocrinologia e Metabolismo, v. 45, n. 2, p. 173-179, 2001.

EVANGELISTA, F. S. et al. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical a Biological Research**, v. 36, n. 12, p.1751-1759, dec. 2003.

EVERTS, M.E. et al. Uptake of thyroid hormone in neonatal rat cardiac myocytes. **Endocrinology**, v.137, p.4235–4242, 1996.

FAGGARD, R. Athlete's heart. **Heart**, nº 4 (XII), p.277-281. Julho/agosto, 2004.

FERNANDES, ML.M.P. Efeitos da espirolactona sobre as alterações miocárdicas induzidas pelo hormônio tireoideano em ratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n.6, p. 398-402, 2007.

FERNANDES, R.O. Hipertrofia cardíaca induzida pelo hipertiroidismo experimental: papel do estado redox das proteínas envolvidas em vias de sinalização intracelular para crescimento, sobrevivência e morte celular. 2010. 13f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

FERREIRA, M. B. Efeitos do metoprolol sobre as alterações histomorfológicas do miocardiócito produzidos pelo hipertireoidismo experimental em ratos. (2001). **Dissertação** (Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia UFU, Uberlândia, 2001.

FINK, G.M. Estudo da distribuição diferencial das fibras do sistema elástico no ventrículo esquerdo de ratos normais. 2008. **Dissertação** (Fisiopatologia Experimental) - Universidade de São Paulo USP, São Paulo, 2008.

FOMOVSKY, G.M; THOMOPOULOS, S; HOLMES, J.W. Contribution of extracellular matrix of the mechanical properties

of the heart. **Journal of Molecular and Cellular**, v.3, p. 1-7, 2009.

FRANCHINI, K.G. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n.1, p. 125-142, mar. 2001.

GARCIA, J. A. D; INCERPI, E. K. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, p. 443-450, 2008.

GERALD, W. D. The Fuzzy Logic of Physiological Cardiac Hypertrophy. **Hypertension**, v. 49, p. 962-970, mar. 2007.

GOLDSMITH, R. L. et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 20, n.3, p. 552-558, sep. 1992.

GREENSPAN, F. S, STREWLER, G.J. The thyroid gland. In: Greenspan, F.S; Strewler, G. J. **Basic & Clinical Endocrinology**, London: Appleton & Lange. p. 192-262, 2003.

GROSSMAN, W; JONES, D; MCLAURIN, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. **The Journal of Clinical Investigation**, v.56, n.1, p.56-64, jul. 1975.

HARRI, M; KUUSELA, P. Is swimming exercise or cold exposure for rats? **Acta Physiologica Scandinavica**, v.126, p. 189-197, 1986.

HENNERMANN, G. et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. **Endocrine Review**, v. 22, p. 451-476, 2001.

HIROI, Y. et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. **Proceeding of the National Academy Sciences U S A**, v. 103, n. 38, p. 14104-14109, sep. 2006.

IEMITSU, M. et al. Time course alterations of myocardial endothelin-1 production during the formation of exercise training-induced cardiac hypertrophy. **Experimental Biology and Medicine** (Maywood), v. 231, n. 6, p. 871-875, jun. 2006.

IKEDA, H. et al. Interaction of myocardial insulin receptor and IGF receptor signaling in exercise-induced cardiac hypertrophy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 47, n. 5, p. 664-675, nov. 2009.

JOSEPH, R. E. et al. Genomics: ENCODE explained. **Nature**, v.489, n.7414, p. 52-55, Set 2012.

JUGDUTT, B.I; JOLJART, M.J; KHAN, M.I. Rate of collagen deposition during healing and ventricular remodeling after myocardial infarctation in rat and dog models. **Circulation**, v. 94, n. 1, p. 94-101, 1996.

KAHALY, G. J; DILLMANN, W. H. Thyroid hormone action in the heart. **Endocrinology**, v. 26, n. 5, p. 704-728, Aug. 2005.

KALIL, L.M.P. Treinamento físico e frequência cardíaca de repouso em ratos idosos: avaliação da frequência cardíaca intrínseca e da modulação autonômica. São Paulo, 1997. 76p. **Dissertação** (Mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, 1997.

KIM, J. et al. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. **Molecular Endocrinology**, v. 22, n. 11, p. 2531-2543, nov. 2008.

KLEIN, I. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: time course of development and inhibition by propranolol. **Endocrinology**, v.123, n.1, p. 203-210, 1988.

KLEIN, I; HONG, C. Effects of thyroid hormone on the myosin content and myosin isoenzymes of the heterotopically transplanted heart. **Journal Clinical Investigation**, v.77, p. 1694-1698, 1986.

KLEIN, I; OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 501-509. 2001.

_____.; _____. Thyrotoxicosis and the heart. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 51-62, 1998.

KUZMAN, J. A. et al. L-Thyroxine activates Akt signaling in the heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 251-258, Aug 2005.

LOPES, L.T.P. Efeitos cardiovasculares do hipertireoidismo experimental, do treinamento físico e de sua associação em ratos wistar. 2010. 20f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia UFU, Uberlândia, 2010.

LORELL, B.H; CARABELLO, B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v. 102, p. 470-479, 2000.

LUO, J. et al. Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy. **Molecular Cellular Biology**, v. 25, n. 21, p. 9491-9502, nov. 2005.

MAGALHÃES, F.C. et al. Hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico: Eventos moleculares e celulares que modificam o fenótipo. **Mackenzie de educação física e esporte**, v. 7, n. 1, p. 189-193, 2008.

MANCHADO, et.al. Máxima Fase estável de lactato é ergômetro-dependente em modelo experimental utilizando ratos. **Revista Brasileira de Medicina e Esporte**, v.12, n. 5, p. 259- 262, 2006.

MATSUBARA, L.S. et al. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.86, n.2, São Paulo, feb. 2006.

McARDLE, W. D. Fisiologia do exercício. **Energia nutrição e desempenho humano**/ Traduzido por Giuseppe Taranto. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.

MCMULLEN, J. R. et al. Phosphoinositide 3-kinase (p110) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 21, p. 12355-12360, oct. 2003.

MCMULLEN, J.R; JENNINGS, G. L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. **Clinics and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 4, p. 255-262, Apr. 2007.

MELO, S.F.S. et al. Exercício de força ativa a via AKT/mTor pelo receptor de angiotensina II tipo I no músculo cardíaco de ratos. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v.25, n.3, p.377-385, 2011.

MILL, J.G; VASSALO, D.V. Hipertrofia Cardíaca. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 63-75, 2001.

NEGRÃO, C.E. et al. Vagal function impairment after exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v.72, p.1749-53, 1992.

OJAMAA, K. Signaling mechanisms in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. **Vascular Pharmacology**, v. 52, n. 3-4, p. 113-119, 2010.

OJAMAA, K; KLEMPERER, J.D; KLEIN, I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. **Thyroid**, v. 6, n. 5, p. 505-512, 1996.

OLIVEIRA, E. M; KRIEGER, J. E. Hipertrofia cardíaca e treinamento Físico- Aspectos moleculares. **Hipertensão**, v. 5, n. 2, p. 73-78, 2002.

OLIVETTI, G. et al. Recent advances in cardiac hypertrophy. **Cardiovascular Research**, v. 45, p. 68-75, 2000.

OUDIT, G. Y. et al. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 37, n. 2, p. 449-471, aug. 2004.

PAEZ, J; SELLERS, W. R. PI3K/PTEN/AKT pathway. A critical mediator of oncogenic signaling. **Cancer Treatment and Research**, v. 115, p. 145-167, 2003.

PARRY, D.A.D; CRAIG, A.S. Collagen fibrils during development and maturation and their contribution to the mechanical attributes of connective tissue. In: Nimni ME (ed) Collagen. **Boca-Raton, CRC Press**, v.2, p. 1-23, 1988.

REST, M.V.D; GARRONE, R. Collagen family of proteins. **The FASEB Journal**, v.5, p. 2814-2823, 1991.

RIBEIRO, R.C.J. et al. Mechanisms of Thyroid Hormone Action: Insights from X-ray Crystallographic and Functional Studies. **Recent Progress in Hormone Research**, v.53, p. 351-394, 1998.

ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico intenso sobre o metabolismo de carboidratos. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Londrina, v.6, n.2 p.39-46, 2001.

SELVETELLA, G; LEMBO, G. Mechanisms of cardiac hypertrophy. **Heart Failure Clinics**, v. 1, n. 2, p. 263-273, jul. 2005.

SERNERI, N.G.G. et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. **Circulation Research**, v. 89, n. 11, p. 977-982, nov. 2001.

SHAPIRO, L.M. The morphologic consequences of systemic training. **Cardiology Clinics**, v.15, n.3, p.373-379, aug. 1997.

SHIOJIMA, I; WALSH, K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. **Genes & Development**, v. 20, n. 24, p.3347-3365, dec. 2006.

SILVA, M.A.D. **Doenças do miocárdio**. São Paulo: Savier, p.91 e 149, 1995

SOUZA, F.R. et al. Tolerância ao esforço em ratos em tireotoxicose. **65º Congresso Brasileiro de Cardiologia**, v. 95, n.3, p.85, set. 2010.

SWYNGHEDAUW, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiology Reviews**, v.79, p. 215-262, 1999.

TRACHOOTHAM, D. et al. Redox regulation of cell survival. Antioxid. **Redox Signal**, v. 10, n. 8, p. 1343-1374, Aug. 2008.

URHAUSEN, A. & KINDERMANN, W. Sports-specific adaptations and differentiation of the athlete's heart. **Sports Medicine**, v.28, n. 4, p.237-244, Oct. 1999.

VARGAS, F. et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. **Europe Journal Endocrinology**, v. 154, n. 2, p. 197-212, feb. 2006.

VENDITTI, P; DI MEO S. Thyroid Hormone-induced oxidative stress. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 63, n. 4, p. 414-434, feb. 2006.

WALSH, K. Akt signaling and growth of the heart. **Circulation**, v. 113, n. 117, p. 2032-4, may. 2006.

WEBER, K.T. cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. **Journal of the American College of Cardiology**, v.13, n. 7, p. 1637-1652, 1989.

_____. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. **Circulation**, v.96, p. 4065-4082, 1997.

WILSON, J.D. et al. **Williams Textbook of Endocrinology**, v.9, p. 1819, May. 1998.

YAO, J; EGHBALLI, M. Decreased Collagen Gene Expression and Absence of Fibrosis in Thyroid Hormone-Induced Myocardial Hypertrophy Response of Cardiac Fibroblasts to Thyroid Hormone In Vitro. **Circulation Research**, v. 71, p. 831-839, 1992.

ZIERHUT, W, ZIMMER, H.G. Triiodothyronine-induced changes in function, metabolism and weight of the rat heart: effects of α - and β -adrenergic blockade. **Basic Research in Cardiology**, v.84, p. 359-370, 1989.

ZOU, Y. et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nature Cell Biology*, v.6, n.6, p.499-506, 2004.

ANEXO

Passo-a-passo da preparação histológica.

1. Coloração eosina/hematoxilina

Passo I: Inclusão do material em parafina

- Fixado o material em formol
- Cortado o músculo cardíaco e colocado em K7
- O material foi disposto em álcool a 70% por 30min
- Álcool 85% por 30min
- Álcool 95% por 30min
- Álcool absoluto I por 30 min
- Álcool absoluto II por 30 min
- Álcool absoluto III por 30 min
- Retirar o excesso de álcool em papel toalha
- Xilol I por 30 min
- Xilol II por 30 min
- Xilol III por 30 min
- Retirar o excesso em papel toalha
- Parafina I
- Parafina II
- Parafina III
- Inclusão em bloco de parafina.

O bloco foi cortado em micrótomo (5 micra) sendo realizados dois cortes em cada lamina.

Passo II: Hidratar (desparafinizar)

- Xilol III por 10 min
- Xilol II por 10 min
- Xilol I por 10 min
- Retirar o excesso com papel toalha
- Álcool absoluto III por 30 seg
- Álcool absoluto II por 10 seg
- Álcool absoluto I por 10 seg

- Álcool 95% por 10 seg
- Álcool 85% por 10 seg
- Álcool 70% por 10 seg
- Água corrente por 20 min
- Água destilada por 5 min
- Clorada com hematoxilina de Harris por 30 seg
- Água corrente 20 min
- Água destilada 5 min
- Corado com eosina/floxina de 1min, 30 seg e 2min
- Água corrente para retirar o excesso de eosina
- Água destilada por 4 seg

Passo III: Desidratar (Diafanizar)

- Álcool 70% por 10 seg
- Álcool 85% por 10 seg
- Álcool 95% por 10 seg
- Álcool absoluto I por 10 seg
- Álcool absoluto II por 10 seg
- Álcool absoluto III por 10 seg
- Retirar o excesso de álcool em papel toalha
- Xilol I por 30 seg
- Xilol II por 30 seg
- Xilol III por 30 seg

2. Coloração com picosirius red

Passo I: Inclusão do material em parafina

- Fixado o material em formol
 - Cortado o músculo cardíaco e colocado em K7
 - O material foi disposto em álcool a 70% por 30min
 - Álcool 85% por 30min
 - Álcool 95% por 30min
 - Álcool absoluto I por 30 min
 - Álcool absoluto II por 30 min
 - Álcool absoluto III por 30 min
 - Retirar o excesso de álcool em papel toalha
 - Xilol I por 30 min
 - Xilol II por 30 min
 - Xilol III por 30 min
 - Retirar o excesso em papel toalha
 - Parafina I
 - Parafina II
 - Parafina III
 - Inclusão em bloco de parafina.
- O bloco foi cortado em micrótomo (5 micra) sendo realizados dois cortes em cada lamina.

Passo II: Hidratar (desparafinizar)

- Xilol III por 10 min
- Xilol II por 10 min
- Xilol I por 10 min
- Retirar o excesso com papel toalha
- Álcool absoluto III por 30 seg
- Álcool absoluto II por 10 seg
- Álcool absoluto I por 10 seg
- Álcool 95% por 10 seg
- Álcool 85% por 10 seg
- Álcool 70% por 10 seg
- Água corrente por 20 min
- Água destilada por 5 min

Secar o excesso com papel toalha

- Ácido fosfomolibidênico 0,2% por 2 min

Secar o excesso com papel toalha

- Picrosirius red por 90 min

Secar o excesso com papel toalha

- Solução HCL a 0,01% N por 2 min
- Água corrente por 15 min
- Água destilada por 5 min

Passo III: Desidratar (Diafanizar)

- Álcool 70% por 10 seg
- Álcool 85% por 10 seg
- Álcool 95% por 10 seg
- Álcool absoluto I por 10 seg
- Álcool absoluto II por 10 seg
- Álcool absoluto III por 10 seg
- Retirar o excesso de álcool em papel toalha
- Xilol I por 30 seg
- Xilol II por 30 seg
- Xilol III por 30 seg
- Montar a lâmina com entelan

Esperamos que esse livro contribua para o debate político e filosófico sobre a educação. Afirmamos que caso seja infringido qualquer direito autoral, imediatamente, retiraremos a obra da internet. Reafirmamos que é vedada a comercialização deste produto.

Título	Tiroxina e treinamento físico: um modelo experimental
Autores	Fernanda Rodrigues de Souza; Leandro Teixeira Paranhos Lopes; Thiago Montes Fidale; Alexandre Gonçalves; Hugo Ribeiro Zanetti; Elmiro Santos Resende
Páginas	69
Formato	A5
1ª Edição	Maior de 2018

Navegando Publicações



NAVEGANDO

www.editoranavegando.com
editoranavegando@gmail.com
Uberlândia – MG
Brasil

Este livro analisa os efeitos cardiovasculares da associação do hormônio tireoídiano e do exercício físico em ratos Wistar.

Como resultado de pesquisa aponta que a associação do hormônio tireoídiano com o exercício físico de elevada intensidade produziu hipertrofia cardíaca caracterizada pelo aumento do peso do coração e diâmetro transversal dos cardiomiócitos, sem aumento concomitante do ventrículo esquerdo. Esta associação gerou um padrão hipertrófico não correlacionado diretamente ao grau de fibrose.