

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Efeitos da Estimulação Elétrica sobre os Parâmetros Hemodinâmicos,  
Morfologia, Densidade Vascular e Concentração de Glut-4 na Musculatura  
Esquelética Periférica de Ratos com Insuficiência Cardíaca Crônica  
Induzida por Infarto do Miocárdio**

**Dissertação de Mestrado**

**Elisa Brosina de Leon**

**Porto Alegre, Maio de 2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Efeitos da Estimulação Elétrica sobre os Parâmetros Hemodinâmicos,  
Morfologia, Densidade Vascular e Concentração de Glut-4 na Musculatura  
Esquelética Periférica de Ratos com Insuficiência Cardíaca Crônica  
Induzida por Infarto do Miocárdio**

**Elisa Brosina de Leon**

**Orientador: Prof. Dr. Pedro Dall'Ago**

*Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas  
como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas.*

**Porto Alegre, Maio de 2008**

L593e Leon, Elisa Brosina de

Efeitos da estimulação elétrica sobre os parâmetros hemodinâmicos, morfologia, densidade vascular e concentração de Glut-4 na musculatura esquelética periférica de ratos com insuficiência cardíaca crônica induzida por infarto do miocárdio. -- Porto Alegre: UFCSPA, 2008.

69p.

Dissertação (Mestrado). UFCSPA

1. Cardiologia. 2. Insuficiência cardíaca crônica. I. Título.

CDU: 612.17

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a:

Meu Orientador, **Prof. Dr. Pedro Dall'Ago**, pelo carinho, dedicação e paciência. Sobretudo pelo exemplo de profissionalismo, perseverança e caráter. Exemplo este que adotei como modelo para minha formação na docência.

**Prof. Dr. Alberto Rasia-Filho**, por seus ensinamentos em pesquisa.

**Profa. Dra. Beatriz Schaan, Dr. Ubirajara Oliveira, Dr. Leder Xavier**, pela acolhida do trabalho.

Aos colegas e amigos: **Rodrigo Janeish, Ramiro Nunes, Deise Pacheco, Alexandre Paim, Edson Quagliotto, Vitor Scotta e Daniela Hass**, pelas trocas diárias.

À **Carolina Boettge Rosa**, um dos melhores presentes do mestrado.

Minhas ajudantes: **Andressa Bortoluzzi, Ananda Rucatti, Lisiane Saur e Mariana Rodrigues**.

Ao colega **Ubiratan Oliveira** pela ajuda imprescindível.

Ao Laboratório de Patologia da UFCSPA, em especial à **Teresinha Stein, Rosalva Theresa Meurer e Profa. Dra. Marilda da Cruz Fernandes** pelo suporte técnico.

Toda a secretaria, em especial **Marcelo e Nice**.

Minha **Mãe**, pelo ensinamento de entusiasmo pela vida.

Meu **Pai**, pelo aprendizado do discernimento.

Á minha Mana **Lú**, pelas risadas e convivência.

**Renato**, pelo amor.

Amigos, **Mariele Arndt** e **Tiago Antunes**, pela paciência.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	6
Lista de anexos.....	7
Abstract.....	8
Resumo.....	9
Capítulo I - Revisão da literatura	
1.1 Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca.....	10
1.1.1 Alterações centrais.....	10
1.1.2 Alterações periféricas.....	14
1.1.2.1 Alterações vasculares periféricas.....	14
1.1.2.2 Alterações na composição muscular.....	16
1.1.2.3 Alterações nos marcadores inflamatórios.....	18
1.1.2.4 Alterações metabólicas.....	19
1.2 Fisiopatologia no modelo de Insuficiência Cardíaca.....	20
1.3 Estimulação elétrica.....	21
1.4 Quadro conceitual.....	25
1.5 Objetivo.....	26
1.6 Referências bibliográficas.....	27
Capítulo II - Artigo em inglês	
Introduction.....	36
Methods.....	38
Results.....	43
Discussion.....	45
References.....	48
Table and Figures.....	55
Anexos	
Anexo 1 - Carta de aprovação do CEP-UFCSPA.....	61
Anexo 2 – Instruções para autores Journal of Physiology.....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS

DAC: doença arterial coronariana

ECA: enzima conversora de angiotensina

EE: estimulação elétrica

FC: frequência cardíaca

GLUT-4: transportador de glicose 4

IC: insuficiência cardíaca

IL-10: interleucina 10

IL-6: interleucina 6

NADH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido

NO: óxido nítrico

NYHA: New York Heart Association

O<sub>2</sub>: oxigênio

PAM: pressão arterial média

PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

RNAm: ácido ribonucleico mensageiro

TNF  $\alpha$ : Fator de necrose tumoral  $\alpha$

VE: ventrículo esquerdo

VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxigênio

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Carta do comitê de ética UFCSPA.....	61
<b>Anexo 2.</b> Instrução para autores Journal of Physiology.....	62

## ABSTRACT

**Background:** The exercise intolerance is the first symptom associated with heart failure (HF), resulting in a low quality of life of these patients. However, there are a poor correlation between central haemodynamic changes and functional capacity. Recent reports have been show that electrical stimulation (ES) of the skeletal muscle would be an alternative strategy to minimize symptoms associated with functional limitation in HF syndrome.

**Aims:** The purpose of this study was analyze whether electric stimulation could improve the haemodynamic parameters, muscle structural changes, vessels density and Glut-4 protein concentration in skeletal muscle after experimental myocardial induction.

**Methods and results:** For induction of the CHF the left coronary artery was ligated. The rats were assigned to one of four groups: sham (S); sham+electric stimulation (S+ES); heart failure (HF) and heart failure+electric stimulation (HF+ES). The rats were submitted to electrical stimulation for 20 days (30Hz, once a day). There was a significative reduction ( $p<0.05$ ) in lung congestion and heart hypertrophy in HF+ES compared with HF. Both HF groups presented hight left ventricular end-diastolic pressure ( $>25\text{mmHg}$ ). ES showed to be able to recover muscle atrophy and fiber density in both groups. Moreover in the ES groups there were an increased in vessel density. Additionaly, Glut-4 protein concentration in skeletal muscle was significantly increase in S+ES group ( $p<0.05$ ) compared to HF rats. There was no difference between HF+ES and S demonstrating the recovery of Glut-4 protein concentration.

**Conclusion:** The present report showed that ES induces a reduction in lung congestion and heart hypertrophy, recovery in cross-sectional area of whole muscle as well individual fibers, improvements in vessels density and increases Glut-4 protein concentration in Wistar rats with chronic HF subsequent to myocardial infarct.

**KEY WORDS:** Chronic Heart Failure, Electric Stimulation, Skeletal Muscle, Glut-4.

## RESUMO

**Introdução:** A intolerância ao exercício é o primeiro sintoma associado com insuficiência cardíaca (IC), resultando em baixa qualidade de vida para estes pacientes. Contudo, há uma fraca correlação entre alterações hemodinâmicas e da capacidade funcional. Devido a isso, a estimulação elétrica (EE) na musculature esquelética tem-se mostrado uma alternativa para reverter esses sintomas.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi analisar como a estimulação elétrica pode melhorar os parâmetros hemodinâmicos, mudanças estruturais musculares, densidade de vasos e concentração de Glut-4 na musculatura esquelética após indução de infarto do miocárdio experimental.

**Métodos e resultados:** Para indução da IC foi utilizado ligadura da artéria coronária esquerda. Os ratos foram incluídos em um dos 4 grupos: controle (C); controle+estimulação elétrica (C+EE); insuficiência cardíaca (IC); insuficiência cardíaca+estimulação elétrica (IC+EE). Os ratos foram submetidos à EE durante 20 dias (30Hz, uma vez ao dia) Houve uma redução significativa ( $p < 0.05$ ) na congestão pulmonary e menor hipertrofia cardíaca no grupo IC+EE comparado com IC. Ambos os grupos IC apresentaram alta PD2 ( $> 25\text{mmHg}$ ). A EE mostrou ser capaz de reverter a atrofia muscular e a densidade de fibras em ambos os grupos, além de aumentar a densidade de vasos. Além disso, a concentração de Glut-4 na musculatura esquelética aumentou significativamente no grupo C+EE ( $p < 0.05$ ) comparado com IC. Não houve diferença entre os grupos IC+EE e C sugerindo uma reversão dos padrões de Glut-4.

**Conclusão:** O presente estudo mostrou que a EE induz a redução na congestão pulmonar e hipertrofia cardíaca, reverte a área de secção transversa do músculo assim como das fibras, melhora a densidade de vasos e aumenta a concentração de Glut-4 em ratos Wistar após indução de infarto.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência Cardíaca, Estimulação Elétrica, Musculatura esquelética e Glut-4.

## **CAPITULO I**

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **1. INTRODUÇÃO**

##### **1.1 Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca**

###### **1.1.1 Alterações Centrais**

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que tem emergido como uma das maiores questões de saúde pública e a maior causa de morbidade e mortalidade em adultos velhos nos países ocidentais (Nieminen e Harjola, 2005). Aproximadamente 2% do total dos valores destinados para a saúde são gastos no tratamento da insuficiência cardíaca e, devido a sua frequência e gravidade, as hospitalizações representam 60-74% do total dos custos destinados a essa síndrome (Alla, Zannad *et al.*, 2007).

Esta síndrome é resultado de alterações estruturais ou funcionais cardíacas que prejudicam a habilidade do ventrículo esquerdo (VE) de ejetar sangue (Hunt, Abraham *et al.*, 2005), gerando um aumento da pressão capilar pulmonar e o decréscimo da função cardíaca. Este evento geralmente ocorre após uma lesão no miocárdio, que pode ser ocasionada por necrose muscular e/ou pela progressão fisiopatológica de uma doença cardíaca crônica. Como resposta a esse processo ocorrem alterações hemodinâmicas, elevação e ativação do sistema neurohormonal e aumento das pressões ventriculares o

que representa a piora da função cardíaca (Gheorghide, De Luca *et al.*, 2005; Abbate, Bussani *et al.*, 2006).

Os corações de pacientes com IC tendem a ser dilatados ao máximo, não podendo recorrer aos ganhos adicionais alcançados por uma adaptação dos miócitos para aumento do volume através do princípio de Starling (Duscha, Schulze *et al.*, 2008). Associado a dilatação, a hipertrofia do VE acarreta em aumento da necessidade sangüínea para o miocárdio mesmo em uma situação de repouso (Lund, Watzinger *et al.*, 2003). Além disso, a lesão do VE leva à disfunção sistólica que compromete a contratilidade ventricular, este fato, associado a uma incompetência da resposta cronotrópica, resulta em incapacidade do coração de aumentar a fração de ejeção durante o exercício (Fang e Marwick, 2003). Estes corações, portanto, apresentam limitações cronotrópicas e inotrópicas.

O sistema de classificação mais utilizado para determinar a limitação funcional apresentada por pacientes com IC é o da New York Heart Association (NYHA). Este sistema enquadra os pacientes em classes de 1 a 4, dependendo percepção individual do esforço necessário para a conclusão das tarefas e o aparecimento dos sintomas (fadiga e dispnéia). Os pacientes assintomáticos em atividades habituais representam a Classe I; os pacientes assintomáticos em repouso, mas com sintomas nas atividades habituais representam a Classe II; os pacientes assintomáticos em repouso, mas com sintomas nas atividades menores que as habituais representam a Classe III; e os pacientes com sintomas em repouso exacerbados pelas menores atividades representam a Classe IV. A classe funcional tende a piorar com o passar do tempo e com a progressão da doença (Larson, Gerbert *et al.*, 2006).

As principais doenças que estão associadas à IC são: doença arterial coronariana (DAC) e a hipertensão arterial sistêmica. Concomitantemente, a presença de fibrilação atrial, diabetes mellitus tipo 2 e doença pulmonar, pode exacerbar a IC (Zannad, Stough et al. 2008).

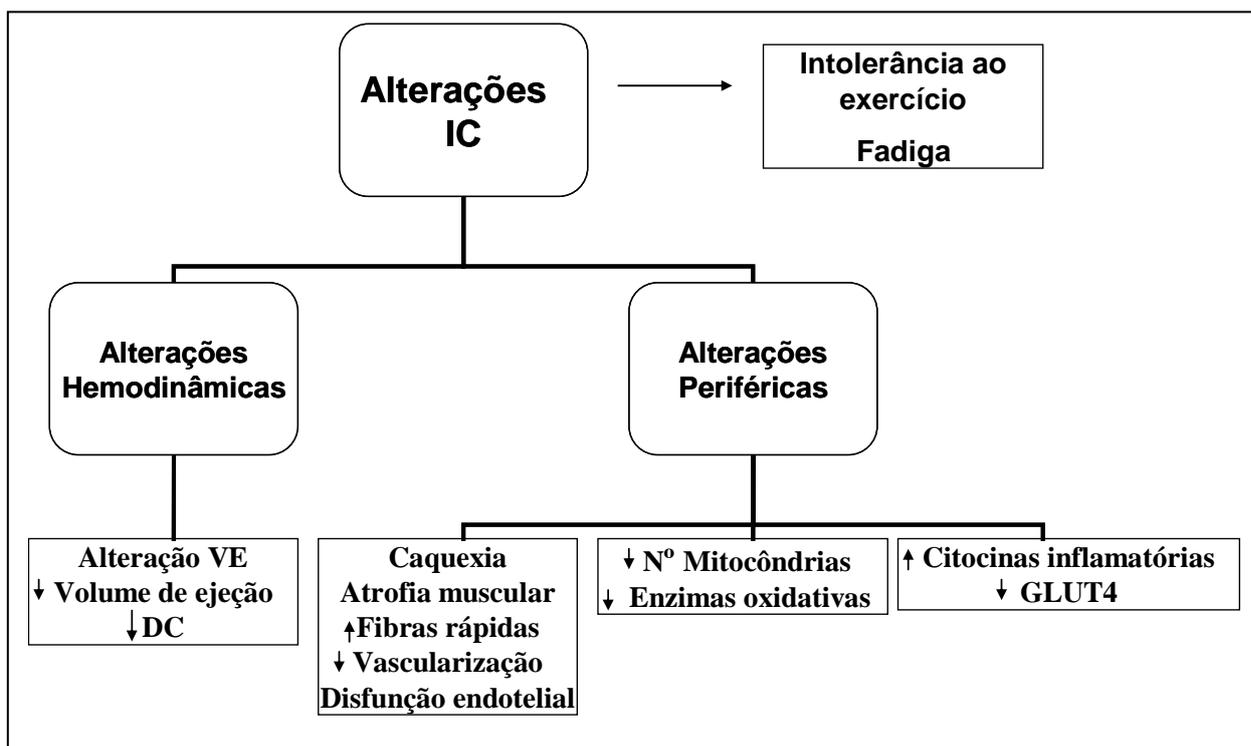
As manifestações clínicas clássicas são a dispnéia e a fadiga, as quais acarretam limitação e/ou intolerância ao exercício (Hunt, Abraham *et al.*, 2005), sendo esse o primeiro sintoma relacionado com a disfunção sistólica da IC (Adamopoulos, Parissis *et al.*). A intolerância ao exercício constitui parte da definição desta síndrome e está intimamente relacionada com sua fisiopatologia (Kitzman e Groban, 2008). A resposta hemodinâmica anormal ao exercício tem relação direta com a disfunção ventricular esquerda e com o próprio remodelamento cardíaco (Dall'ago, Stein *et al.*, 2005) e a capacidade máxima ao exercício apresenta-se reduzida em torno de 50% ou mais, dependendo do grau de comprometimento da função ventricular (Ventura-Clapier, De Sousa *et al.*, 2002)

Outra manifestação importante é a retenção de líquidos. Esse fenômeno é gerado pela disfunção diastólica em decorrência da diminuição da complacência ventricular e limitação do enchimento diastólico, levando à congestão venosa, congestão pulmonar e edema periférico (Sharma, Fletcher *et al.*, 2000; Mezzani, Corra *et al.*, 2008). Estas anormalidades podem resultar em incapacidade funcional e afetar a qualidade de vida dos indivíduos (Hunt, Abraham *et al.*, 2005).

As alterações nas variáveis hemodinâmicas em pacientes com IC contribuem para o início precoce do metabolismo anaeróbico durante o exercício, resultando em reduzida capacidade ao exercício. Porém, há algumas

questões não esclarecidas quando falamos sobre a incapacidade funcional e os sintomas apresentados nos pacientes com IC, relacionados somente aos mecanismos centrais: (a) há somente uma pequena relação entre os índices hemodinâmicos centrais e o consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_2$ máx); (b) o aumento agudo da oferta de sangue através do tratamento farmacológico não leva a um aumento da tolerância ao exercício (Duscha, Schulze *et al.*, 2008); (c) há também diferença quando estudamos a resposta entre homens e mulheres com IC. Os homens, quando comparados a sujeitos normais, desenvolvem anormalidades periféricas que não são atribuídas ao descondicionamento – relacionado ao  $VO_2$  máx; já as mulheres com IC não apresentam as mesmas respostas na musculatura esquelética ou estas não são tão pronunciadas (Duscha, Annex *et al.*, 2002), inclusive em relação a proporção de enzimas glicolíticas (Jaworowski, Porter *et al.*, 2002).

A fraca correlação entre as alterações hemodinâmicas (índices de função cardíaca) com a intolerância ao exercício corrobora para a importância das alterações musculares e periféricas na fisiopatologia da IC (Sullivan, Green *et al.*, 1990). Sendo estas alterações relacionadas com diminuição da capilarização muscular periférica, modificação do tipo de fibras, apoptose das células musculares, alterações mitocondriais, alterações de enzimas oxidativas, aumento nas citocinas circulantes e alterações nutricionais (Fig. 1).



**Figura 1.** Alterações sistêmicas e periféricas que participam da fisiopatologia da IC.

### 1.1.2 Alterações Periféricas

#### 1.1.2.1 Alterações vasculares periféricas

A aparente discordância entre a fração de ejeção e a limitação funcional apresentada pelos pacientes com IC não está bem esclarecida, mas parece ter associação com alterações periféricas importantes. A existência destes fatores não-cardíacos explica porque a melhora produzida por agentes terapêuticos farmacológicos não são imediatos quando acontecem ou então, em muitas situações, explica por que a melhora clínica não aparece em resposta a este tratamento (Hunt, Abraham *et al.*, 2005).

A intolerância ao exercício na IC é causada não somente pelas anormalidades do coração. Entre os efeitos sistêmicos da IC temos o impacto

no fluxo de sangue para a musculatura esquelética (Wu, Wykrzykowska *et al.*, 2008). Além disso, a diminuição da densidade capilar (Williams, Selig *et al.*, 2004), do aporte de oxigênio, bem como as mudanças na utilização deste aporte pelo músculo associam-se com a intolerância ao exercício (Duscha, Schulze *et al.*, 2008). Essa redução do fluxo sangüíneo está presente no repouso e durante a contração muscular devido a prejuízos nos mecanismos da função de bomba do coração e também pela disfunção da resposta vasodilatadora (Richardson, Kindig *et al.*, 2003). Estes achados resultam em diminuição da velocidade e fluxo de eritrócitos e, conseqüentemente, na redução da condução e difusão do O<sub>2</sub> para o músculo periférico durante o processo de contração muscular (Kindig, Musch *et al.*, 1999; Richardson, Kindig *et al.*, 2003).

A redução do fluxo sangüíneo periférico leva à disfunção endotelial, a qual resulta em vasoconstrição e aumento da resistência vascular e que contribui para uma diminuição ainda mais importante do aporte sangüíneo para a musculatura ativa (Fang e Marwick, 2003). Esta disfunção está relacionada também ao aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Zhu, Gao *et al.*, 2004), ativação de citocinas inflamatórias, aumento do estresse oxidativo (Fang e Marwick, 2002) e redução da síntese de óxido nítrico (NO) (Varin, Mulder *et al.*, 1999). Em indivíduos com IC, a associação entre disfunção endotelial e mortalidade pode estar relacionada também com alterações na microcirculação cardíaca, o que contribui para a progressão da doença por induzir a isquemia e/ou necrose no coração (Canetti, Akhter *et al.*, 2003; Katz, Hryniewicz *et al.*, 2005).

Em estudos realizados durante o exercício, pacientes com IC apresentaram diminuição do fluxo sangüíneo para a musculatura periférica e aumento da resistência vascular local (Sullivan, Knight *et al.*, 1989; Sullivan, Green *et al.*, 1991), porém, essas alterações apresentam-se diferentemente de acordo com o tipo de fibra analisada, sendo maiores em fibras tipo I (oxidativas) (Behnke, Delp *et al.*, 2004).

Além das alterações estruturais, parece haver uma relação estreita entre fadiga e dispnéia, com baixas concentrações de hemoglobina em pacientes com IC. Uma faixa ampla, que varia de 10 a 60% desses pacientes, apresenta anemia, que está associada a uma piora dos sintomas e também é um fator prognóstico de mortalidade (Falk, Swedberg *et al.*, 2006).

#### **1.1.2.2 Alterações na composição muscular**

A caquexia como conseqüência da progressão avançada da IC já é consenso, porém, os fatores que determinam quais são as variáveis de risco para este catabolismo muscular ainda não são claros (Schulze, Gielen *et al.*, 2002). Quando comparados com sujeitos normais, os pacientes apresentam uma diminuição das fibras tipo I lentas, as quais possuem característica de alto potencial de oxidação aeróbico e um aumento das fibras tipo II de contração rápida, as quais são acompanhadas de uma redução na atividade das enzimas oxidativas aeróbicas (Sullivan, Green *et al.*, 1990; Drexler, Riede *et al.*, 1992). Outra conseqüência apresentada é a deposição de colágeno como fator de preenchimento nos locais onde ocorreu morte celular (Filippatos, Kanatselos *et al.*, 2003), além da atrofia muscular generalizada (Williams, Selig *et al.*, 2004)

As alterações na composição muscular estão relacionadas com mudanças bioquímicas e na ultra-estrutura do tecido muscular esquelético. Essas alterações modificam a funcionalidade da musculatura, assim como a capacidade oxidativa (Hambrecht, Fiehn *et al.*, 1997), resultando em disfunção mitocondrial (Marin-Garcia, Goldenthal *et al.*, 2001).

A atividade das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial também é usada como marcador da função mitocondrial e do metabolismo oxidativo. Estas, são classificadas em complexo I – V, sendo estes: Complexo I, oxidação de NADH; Complexo II, oxidação de succinato (Sugimoto, Shimohira *et al.*, 2000; Vladutiu e Heffner, 2000); Complexo III; Complexo IV, oxidação de ditionite – citocromo C e Complexo V, oxidação de NADH por piruvato quinase e lactato desidrogenase. As enzimas do complexo III e V apresentam-se diminuídas na IC em até 45% na musculatura periférica (Hambrecht, Fiehn *et al.*, 1997), enquanto que os demais complexos parecem não sofrer modificações (Marin-Garcia, Goldenthal *et al.*, 2001). De fato, estes resultados revelam uma redução na atividade enzimática mitocondrial sugerindo que esta disfunção está associada à fisiopatologia da IC e a baixa capacidade oxidativa presente nesta síndrome.

Associado às mudanças enzimáticas, ocorre diminuição do volume e densidade mitocondrial, principalmente em pacientes mais graves e com classificação grau IV segundo NYHA, sendo que estas características parecem ser revertidas através da atividade física (Drexler, Riede *et al.*, 1992; Williams, Carey *et al.*, 2007). A relação da intolerância ao exercício com as modificações mitocondriais parece ser dependente das alterações do RNA mensageiro,

responsável pela degradação, fusão e fissão mitocondriais (Garnier, Fortin *et al.*, 2005; Vaarmann, Fortin *et al.*, 2008).

### 1.1.2.3 Alterações nos marcadores inflamatórios

As citocinas inflamatórias também estão alteradas na patogenética desta síndrome. Em pacientes com IC, as lesões no miocárdio são, em parte, resultantes da ativação do sistema inflamatório, com a produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação do sistema complemento, produção de anticorpos e expressão de moléculas de adesão que irão perpetuar o crônico estado inflamatório (Seta, Shan *et al.*, 1996; Niebauer, 2000; Chen, Assad-Kottner *et al.*, 2008).

Diversos estudos têm demonstrado associação entre a intolerância ao exercício, os níveis de fatores neurohormonais e as citocinas pró-inflamatórias na insuficiência cardíaca (Adamopoulos, Parissis *et al.*, 2002; Larsen, Gjesdal *et al.*, 2004; Itoh, Osada *et al.*, 2005; Niebauer, Clark *et al.*, 2005). E, além disso, têm-se mostrado correlação positiva entre o aumento de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e a gravidade da doença (Itoh, Osada *et al.*, 2005).

Mudanças no balanço entre as citocinas anti-inflamatórias como a Interleucina 10 (IL-10) e pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  causam desregulação do sistema imune. Estas mudanças afetam também a transcrição de outras citocinas inflamatórias (Kaur, Sharma *et al.*, 2006). O aumento de TNF- $\alpha$  induz a intolerância ao exercício, depressão da função do ventrículo esquerdo, apoptose do músculo cardíaco e periférico (Dalla Libera, Sabbadini *et al.*,

2001), além de induzir à translocação de um dos principais transportadores de glicose, o GLUT-4, para a superfície celular (Roher, Samokhvalov *et al.*, 2008). O aumento da concentração de TNF- $\alpha$  na IC parece ser revertido com o treinamento físico através da diminuição da hipóxia local (Larsen, Gjesdal *et al.*, 2004).

As citocinas anti-inflamatórias são responsáveis pela diminuição de dano frente a um mecanismo lesivo (Moore, Malefyt *et al.*, 2001). Além disso, o aumento nas concentrações de IL-6 estimula a produção de IL-10, inibe a produção de TNF- $\alpha$  e estimula a lipólise (Bruunsgaard, 2005; Petersen e Pedersen, 2005). O aumento destas citocinas apresenta-se como efeito anti-inflamatório do exercício físico (Kasapis e Thompson, 2005)..

#### **1.1.2.4 Alterações metabólicas**

O transportador de glicose expressado predominantemente no músculo esquelético é o GLUT-4 (James, Strube *et al.*, 1989), esta expressão, além de ser dependente da ação da insulina também é relacionada à contratilidade do músculo. Portanto, existe clara associação entre o transporte de glicose nas fibras musculares e o grau de contração muscular basal (Gaster, Handberg *et al.*, 2000a). Em condições basais, o GLUT-4, reside nas vesículas intracelulares sendo translocado para a membrana plasmática durante a estimulação insulínica (Rea e James, 1997; Glatz, Bonen *et al.*, 2006). Este transportador é expresso de maneira variada na composição das fibras musculares, apresentando-se mais abundantemente em fibras com

características lentas do que em fibras rápidas (Coderre, Monfar *et al.*, 1992; Gaster, Poulsen *et al.*, 2000b).

Na IC ocorre uma diminuição dos níveis de Glut-4 no músculo cardíaco, fato este que se correlaciona negativamente com altas concentrações de ácidos graxos livres circulantes (Murray, Lygate *et al.*, 2006), ocasionados por aumento da utilização de glicose como substrato energético pelo miócito, em detrimento da utilização de ácidos graxos livres que normalmente são o principal substrato energético utilizado pelo músculo cardíaco (Glatz, Bonen *et al.*, 2006; Murray, Edwards *et al.*, 2007). No músculo esquelético, esta alteração no metabolismo está relacionada com alterações na composição das fibras musculares (Gaster, Vach *et al.*, 2002), na ativação neurohormonal, no aumento do metabolismo de ácidos graxos, no decréscimo de oferta de glicose e, em alguns casos, associada à resistência à insulina (Ashrafian, Frenneaux *et al.*, 2007). Além disso, pacientes com IC apresentam menor utilização de glicogênio e fosfocreatina na musculatura esquelética quando comparados a indivíduos hígidos durante exercício físico (Schaufelberger, Eriksson *et al.*, 1996).

## **1.2 Fisiopatologia no Modelo de Insuficiência Cardíaca**

O modelo experimental de infarto do miocárdio após a ligação da artéria coronária em ratos tem sido o modelo animal de insuficiência cardíaca mais amplamente utilizado. A oclusão parcial da artéria coronária esquerda, leva à isquemia miocárdica crônica e, conseqüentemente à insuficiência cardíaca (Hasenfuss, 1998). Este modelo de indução de IC acarreta em alterações

hemodinâmicas semelhantes às apresentadas em humanos, como diminuição da frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) (Manikandan, Sumitra *et al.*, 2004) e aumento da pressão diastólica final do VE (PDFVE) (Francis, Weiss *et al.*, 2001).

Além das alterações centrais, o modelo resulta em modificações sistêmicas na regulação neurohormonal (Francis, Weiss *et al.*, 2001), alterações na capilarização periférica (Thomas e Hudlicka, 1999) e demais alterações periféricas inclusive em relação a estresse oxidativo e metabolismo.

### **1.3 Estimulação Elétrica**

A utilização da estimulação elétrica (EE) como uma alternativa ao exercício físico é uma vantagem por promover a estimulação de grandes grupos musculares promovendo aumento da força muscular e melhora da qualidade de vida em pacientes com IC. Estudos experimentais com EE podem ser aplicados mesmo em pacientes com limitações ao exercício, que estão inaptos a participar de outro tipo de treinamento físico por causa da gravidade da doença, sendo um método que requer uma capacidade funcional mínima para ser realizado (Pette e Vrbova, 1999; Harris, Lemaitre *et al.*, 2003).

Dentre as vantagens de sua utilização podemos destacar o fato de que a EE poder ser utilizada no domicílio, necessita menos motivação para ser usada e não exacerba os sintomas da falência cardíaca ou outras comorbidades o que é comum durante a prática de exercício físico pelos pacientes com IC (Delitto, Rose *et al.*, 1988; Wigerstad-Lossing, Grimby *et al.*, 1988; Pette e Vrbova, 1999). Além disso, a EE pode ser utilizada mesmo em pacientes com

marca-passo, sem interferir nos parâmetros configurados de frequência cardíaca (Crevenna, Mayr *et al.*, 2003).

Delitto e colaboradores compararam a realização de exercícios voluntários com o uso de EE no músculo quadríceps. Estes autores demonstraram maiores aumentos percentuais no torque flexor e extensor após a aplicação de um protocolo de EE de 3 semanas quando comparado com a realização de exercício voluntário (Vaquero, Chicharro *et al.*, 1998). Em outro estudo realizado em indivíduos saudáveis houve um aumento significativo do torque extensor após 5 semanas de estimulação (Soo, Currier *et al.*, 1988). Além disso, a realização de EE combinada com contrações voluntárias após imobilização reduz a perda de força muscular isométrica e a diminuição da área secção transversa no músculo quadríceps ao mesmo tempo em que a perda da atividade das fibras tipo II foi menor (Wigerstad-Lossing, Grimby *et al.*, 1988).

A estimulação elétrica da musculatura periférica aumenta a atividade das enzimas oxidativas (Skorjanc, Dunstl *et al.*, 2001), aumenta o número e o tamanho das mitocôndrias, aumenta o fluxo sanguíneo e a capilarização periférica, e induz modificações das fibras musculares (Thomas e Hudlicka, 1999) em ratos.

As alterações funcionais e estruturais são causadas por mudanças na atividade das proteínas nas fibras de contração lenta, assim como alterações nos seus níveis de expressão. Este remodelamento da fibra muscular abrange as proteínas miofibrilares, a membrana citoplasmática, a solubilidade de proteínas envolvendo o transporte dinâmico de cálcio, bem como a atividade de enzimas mitocondriais e citosólicas envolvidas no metabolismo da célula muscular. A maioria das transições ocorre de maneira coordenada tempo-

dependente e resulta em alterações na expressão genética, incluindo processos transcripcionais e pós-transcripcionais (Pette e Vrbova, 1999; Harris, Lemaitre *et al.*, 2003). Vaquero e colaboradores realizaram um estudo utilizando a EE como instrumento para incremento do consumo de oxigênio de pico ( $VO_2$  pico) em pacientes pós-transplante cardíaco. De fato, neste estudo os autores observaram que houve aumento da capacidade funcional destes pacientes representada pelo aumento do consumo de oxigênio no pico do exercício durante o teste cardiopulmonar (Vaquero, Chicharro *et al.*, 1998).

Uma das possíveis explicações para este achado, pode ser a diferença de recrutamento das unidades motoras. A ordem de recrutamento e a sincronia das unidades motoras durante a EE é o reverso do que ocorre durante o exercício ativo. Na atrofia muscular, como ocorre na IC, observa-se uma diminuição das fibras tipo II, e a EE é mais efetiva na ativação destas fibras (Delitto, Rose *et al.*, 1988; Wigerstad-Lossing, Grimby *et al.*, 1988; Dobsak, Novakova *et al.*, 2006). Durante a atividade física as unidades motoras são ativadas hierarquicamente, mas a atividade induzida por EE não é natural, causando uma ativação e recrutamento de todas as atividades motoras simultaneamente. Em outras palavras, a EE pode promover um trabalho muscular mais intenso do que outro tipo de exercício. A EE induz mudanças na regulação e no controle neural de recrutamento das unidades motoras, aumentando o número de fibras intermediárias do tipo IIa (oxidativas), e estimulando a neoangiogênese e aumento da densidade de capilares, contribuindo para aumentar a capacidade ao exercício e o fluxo nutritivo para o músculo estimulado (Dobsak, Novakova *et al.*, 2006).

No estudo realizado por Nuhr e colaboradores (Nuhr, Pette *et al.*, 2004), utilizando um protocolo de estimulação elétrica bilateral do quadríceps e dos isquiotibiais em pacientes com IC. Neste estudo, os autores demonstraram uma melhora na qualidade de vida, após o período de EE. Também houve aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, aumento das concentrações de miosina lenta, diminuição da rápida e aumento da atividade da enzima citrato sintase (Nuhr, Pette *et al.*, 2004).

Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Harris e colaboradores (Harris, Lemaitre *et al.*, 2003). Neste estudo, os pacientes usaram EE ou exercício físico, durante 6 semanas. Os resultados demonstram que houve ganhos semelhantes na distância percorrida durante o teste de caminhada de 6 minutos, no tempo de exercício durante o teste de esteira e no índice de fadiga do quadríceps. Da mesma forma houve melhora da qualidade de vida quando os pacientes foram analisados em conjunto (Harris, Lemaitre *et al.*, 2003). Dobsak e colaboradores (Dobsak, Novakova *et al.*, 2006) demonstraram que após 6 semanas de estimulação elétrica do quadríceps e dos planti-flexores houve aumento da força muscular, aumento do pico de torque, aumento do fluxo sanguíneo para o músculo estimulado (Dobsak, Novakova *et al.*, 2006). Os mesmos resultados foram encontrados por Maillefert e colaboradores (Maillefert, Eicher *et al.*, 1998). Em um único estudo realizado por Thomas & Hudlická, onde um protocolo de EE foi aplicado em ratos após infarto do miocárdio, houve aumento na capilarização periférica e uma normalização do diâmetro dos vasos como consequência da EE (Thomas e Hudlicka, 1999).

### 1.3 Quadro Conceitual

A fraca correlação entre alterações hemodinâmicas com a intolerância ao exercício justifica os diversos estudos abordando as alterações periféricas na IC. Sendo estas alterações relacionadas com: diminuição da capilarização muscular periférica, modificação do tipo de fibras, apoptose muscular, alterações mitocondriais, alterações de enzimas oxidativas, citocinas circulantes e alterações nutricionais.

A dificuldade de inclusão de pacientes classe IV em estudos que envolvam exercício físico são as limitações impostas pela doença, fazendo com que o paciente apresente sintomas de dispnéia a pequenos esforços e eventuais efeitos sistêmicos prejudiciais. Por esse motivo, buscar alternativas que revertam as modificações causadas pela IC são fundamentais para a melhora do prognóstico de pacientes.

## 1.5 Objetivos

### Geral

Avaliar os efeitos da estimulação elétrica sobre a resposta hemodinâmica, características morfológicas das fibras musculares periféricas e concentração do transportador de glicose (GLUT-4) no modelo experimental de IC subsequente ao infarto agudo do miocárdio.

### Específicos

- Avaliar os efeitos da estimulação elétrica sobre a pressão arterial, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, pressão sistólica ventricular, derivadas de contração e de relaxamento em animais com infarto ou sem infarto submetidos ou não a estimulação elétrica.
- Avaliar os efeitos da estimulação elétrica sobre a densidade de fibras, densidade de vasos, área de secção transversa da fibra muscular e área de secção transversa do músculo esquelético de animais com infarto ou sem infarto submetidos ou não a estimulação elétrica.
- Analisar quantitativamente a concentração do transportador de glicose GLUT-4 na musculatura esquelética de animais com ou sem infarto, submetidos ou não à estimulação elétrica através da técnica de Western Blotting.

## 1.6 Referências Bibliográficas

Abbate, A., R. Bussani, *et al.* Acute myocardial infarction and heart failure: role of apoptosis. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, v.38, p.1834-40. 2006.

Adamopoulos, S., J. Parissis, *et al.* Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. Journal American College Cardiology, v.39, n.4, Feb 20, p.653-63. 2002.

Alla, F., F. Zannad, *et al.* Epidemiology of acute heart failure syndromes. Heart Failure Review, v.12, n.2, Jun, p.91-5. 2007.

Ashrafian, H., M. P. Frenneaux, *et al.* Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation, v.116, n.4, Jul 24, p.434-48. 2007.

Behnke, B. J., M. D. Delp, *et al.* Effects of chronic heart failure on microvascular oxygen exchange dynamics in muscles of contrasting fiber type. Cardiovascular Research, v.61, n.2, Feb 1, p.325-32. 2004.

Brunsgaard, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. Journal of Leukocyte Biology, v.78, p.1-16. 2005.

Canetti, M., M. W. Akhter, *et al.* Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. American Journal Cardiology, v.92, n.10, Nov 15, p.1246-9. 2003.

Chen, D., C. Assad-Kottner, *et al.* Cytokines and acute heart failure. Critical Care Medicine, v.36, n.1 Suppl, Jan, p.S9-16. 2008.

Coderre, L., M. M. Monfar, *et al.* Alteration in the expression of GLUT-1 and GLUT-4 protein and messenger RNA levels in denervated rat muscles. Endocrinology, v.131, n.4, Oct, p.1821-5. 1992.

Crevenna, R., W. Mayr, *et al.* Safety of a combined strength and endurance training using neuromuscular electrical stimulation of thigh muscles in patients with heart failure and bipolar sensing cardiac pacemakers. Wien Klin Wochenschr, v.115, n.19-20, Oct 31, p.710-4. 2003.

Dall'ago, P., R. Stein, *et al.* Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: Do dogma às evidências. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, v.4, p.1-6. 2005.

Dalla Libera, L., R. Sabbadini, *et al.* Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. Journal Molecular Cellular Cardiology, v.33, n.10, Oct, p.1871-8. 2001.

Delitto, A., S. J. Rose, *et al.* Electrical stimulation versus voluntary exercise in strengthening thigh musculature after anterior cruciate ligament surgery. Physical Therapy, v.68, n.5, May, p.660-3. 1988.

Dobsak, P., M. Novakova, *et al.* Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. Circulation, v.70, n.1, Jan, p.75-82. 2006.

Drexler, H., U. Riede, *et al.* Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. Circulation, v.85, n.5, May, p.1751-9. 1992.

Duscha, B. D., B. H. Annex, *et al.* Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. Journal American College Cardiology, v.39, n.7, Apr 3, p.1170-4. 2002.

Duscha, B. D., P. C. Schulze, *et al.* Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. Heart Failure Review, v.13, n.1, Feb, p.21-37. 2008.

Falk, K., K. Swedberg, *et al.* Fatigue and anaemia in patients with chronic heart failure. European Journal Heart Failure, v.8, n.7, Nov, p.744-9. 2006.

Fang, Z. Y. e T. Marwick. Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. American Heart Journal, v.145, n.5, p.904-11. 2003.

Fang, Z. Y. e T. H. Marwick. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? American Heart Journal, v.143, n.3, Mar, p.383-90. 2002.

Filippatos, G. S., C. Kanatselos, *et al.* Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. Internation Journal Cardiology, v.90, n.1, Jul, p.107-13. 2003.

Francis, J., R. M. Weiss, *et al.* Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology, v.281, n.5, Nov, p.R1734-45. 2001.

Garnier, A., D. Fortin, *et al.* Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle. Faseb J, v.19, n.1, Jan, p.43-52. 2005.

Gaster, M., A. Handberg, *et al.* Glucose transporter expression in human skeletal muscle fibers. American Journal Endocrinology and Metabolism, v.279, p.E529-38. 2000a.

Gaster, M., P. Poulsen, *et al.* Direct evidence of fiber type-dependent GLUT4 expression in human skeletal muscle. American Journal Endocrinology and Metabolism, v.2000, p.E910-6. 2000b.

Gaster, M., W. Vach, *et al.* GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibers. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica, v.110, p.611-9. 2002.

Gheorghiade, M., L. De Luca, *et al.* Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. American Journal Cardiology, v.96, n.6A, Sep 19, p.11G-17G. 2005.

Glatz, J. F., A. Bonen, *et al.* Regulation of sarcolemmal transport of substrates in the healthy and diseased heart. Cardiovascular Drugs Therapy, v.20, n.6, Dec, p.471-6. 2006.

Hambrecht, R., E. Fiehn, *et al.* Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. Journal American College Cardiology, v.29, n.5, Apr, p.1067-73. 1997.

Harris, S., J. P. Lemaitre, *et al.* A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. European Heart Journal, v.24, n.9, May, p.871-8. 2003.

Hasenfuss, G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovascular Research, v.39, n.1, Jul, p.60-76. 1998.

Hunt, S. A., W. T. Abraham, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation, v.112, n.12, Sep 20, p.e154-235. 2005.

Itoh, K., N. Osada, *et al.* Relationship between exercise intolerance and levels of neurohormonal factors and proinflammatory cytokines in patients with stable chronic heart failure. International Heart Journal, v.46, n.6, Nov, p.1049-59. 2005.

James, D. E., M. Strube, *et al.* Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. Nature, v.338, n.6210, Mar 2, p.83-7. 1989.

Jaworowski, A., M. Porter, *et al.* Enzyme activities in the tibialis anterior muscle of young moderately active men and women: relationship with body composition, muscle cross-sectional area and fiber type composition. Acta Physiology Scandinavian, v.176, p.215-25. 2002.

Kasapis, C. e P. D. Thompson. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. Journal of American College Cardiology, v.45, n.10, May 17, p.1563-9. 2005.

Katz, S. D., K. Hryniewicz, *et al.* Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. Circulation, v.111, n.3, Jan 25, p.310-4. 2005.

Kaur, K., A. K. Sharma, *et al.* Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. American Journal Physiology Heart Circulation Physiology, v.291, n.1, Jul, p.H106-13. 2006.

- Kindig, C. A., T. I. Musch, *et al.* Impaired capillary hemodynamics in skeletal muscle of rats in chronic heart failure. Journal Applied Physiology, v.87, n.2, Aug, p.652-60. 1999.
- Kitzman, D. W. e L. Groban. Exercise intolerance. Heart Failure Clinical, v.4, n.1, Jan, p.99-115. 2008.
- Larsen, A. I., K. Gjesdal, *et al.* Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, v.11, n.2, Apr, p.162-7. 2004.
- Larson, L. W., D. A. Gerbert, *et al.* ACC/AHA 2005 guideline update: chronic heart failure in the adult. Jaapa, v.19, n.4, Apr, p.53-6. 2006.
- Lund, G. K., N. Watzinger, *et al.* Chronic heart failure: global left ventricular perfusion and coronary flow reserve with velocity-encoded cine MR imaging: initial results. Radiology, v.227, n.1, Apr, p.209-15. 2003.
- Maillefert, J. F., J. C. Eicher, *et al.* Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, v.18, n.4, Jul-Aug, p.277-82. 1998.
- Manikandan, P., M. Sumitra, *et al.* Time course studies on the functional evaluation of experimental chronic myocardial infarction in rats. Molecular and Cell Biochemistry, v.267, n.1-2, Dec, p.47-58. 2004.
- Marin-Garcia, J., M. J. Goldenthal, *et al.* Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. Cardiovascular Research, v.52, n.1, Oct, p.103-10. 2001.
- Mezzani, A., U. Corra, *et al.* Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. Heart Failure Review, v.13, n.1, Feb, p.13-20. 2008.
- Moore, K., R. D. W. Malefyt, *et al.* Interleukin-10 and the Interleukin-10 receptor. Annual Review Immunology, v.19, p.683-765. 2001.
- Murray, A. J., L. M. Edwards, *et al.* Mitochondria and heart failure. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, v.10, n.6, Nov, p.704-11. 2007.
- Murray, A. J., C. A. Lygate, *et al.* Insulin resistance, abnormal energy metabolism and increased ischemic damage in the chronically infarcted rat heart. Cardiovascular Research, v.71, n.1, Jul 1, p.149-57. 2006.
- Niebauer, J. Inflammatory mediators in heart failure. International Journal Cardiology, v.72, n.3, Feb 15, p.209-13. 2000.
- Niebauer, J., A. L. Clark, *et al.* Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. European Journal Heart Failure, v.7, n.2, Mar 2, p.183-8. 2005.

Nieminen, M. S. e V. P. Harjola. Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. American Journal of Cardiology, v.96, n.6A, Sep 19, p.5G-10G. 2005.

Nuhr, M. J., D. Pette, *et al.* Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. European Heart Journal, v.25, n.2, Jan, p.136-43. 2004.

Petersen, A. M. e B. K. Pedersen. The anti-inflammatory effect of exercise. Journal Applied Physiology, v.98, n.4, Apr, p.1154-62. 2005.

Pette, D. e G. Vrbova. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? Muscle Nerve, v.22, n.6, Jun, p.666-77. 1999.

Rea, S. e D. E. James. Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. Diabetes, v.46, n.11, Nov, p.1667-77. 1997.

Richardson, T. E., C. A. Kindig, *et al.* Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions. Journal Applied Physiology, v.95, n.3, Sep, p.1055-62. 2003.

Roher, N., V. Samokhvalov, *et al.* The Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Increases the Amount of Glucose Transporter-4 at the Surface of Muscle Cells Independently of Changes in Interleukin-6. Endocrinology, v.149, n.4, Apr, p.1880-9. 2008.

Schaufelberger, M., B. O. Eriksson, *et al.* Skeletal muscle metabolism during exercise in patients with chronic heart failure. Heart, v.76, n.1, Jul, p.29-34. 1996.

Schulze, P. C., S. Gielen, *et al.* Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. Internation Journal Cardiology, v.85, n.1, Sep, p.141-9. 2002.

Seta, Y., K. Shan, *et al.* Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. Journal of Cardiac Failure, v.2, n.3, Sep, p.243-9. 1996.

Sharma, J. C., S. Fletcher, *et al.* Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of pre-existing cardiac failure. European Journal Heart Failure, v.2, n.2, Jun, p.145-50. 2000.

Skorjanc, D., G. Dunstl, *et al.* Mitochondrial enzyme defects in normal and low-frequency-stimulated muscles of young and aging rats. Journal of Gerontology Series A Biological Medical Science, v.56, n.12, Dec, p.B503-9. 2001.

Soo, C. L., D. P. Currier, *et al.* Augmenting voluntary torque of healthy muscle by optimization of electrical stimulation. Physical Therapy, v.68, n.3, Mar, p.333-7. 1988.

Sugimoto, J., M. Shimohira, *et al.* A patient with mitochondrial myopathy associated with isolated succinate dehydrogenase deficiency. Brain Development, v.22, n.3, May, p.158-62. 2000.

Sullivan, M. J., H. J. Green, *et al.* Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. Circulation, v.81, n.2, Feb, p.518-27. 1990.

Sullivan, M. J., J. D. Knight, *et al.* Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. Circulation, v.80, n.4, Oct, p.769-81. 1989.

Thomas, D. P. e O. Hudlicka. Arteriolar reactivity and capillarization in chronically stimulated rat limb skeletal muscle post-MI. Journal Applied Physiology, v.87, n.6, Dec, p.2259-65. 1999.

Vaarmann, A., D. Fortin, *et al.* Mitochondrial biogenesis in fast skeletal muscle of CK deficient mice. Biochemistry Biophysic Acta, v.1777, n.1, Jan, p.39-47. 2008.

Vaquero, A. F., J. L. Chicharro, *et al.* Effects of muscle electrical stimulation on peak VO<sub>2</sub> in cardiac transplant patients. Internation Journal Sports Medicine, v.19, n.5, Jul, p.317-22. 1998.

Varin, R., P. Mulder, *et al.* Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. Circulation, v.99, n.22, Jun 8, p.2951-7. 1999.

Ventura-Clapier, R., E. De Sousa, *et al.* Metabolic myopathy in heart failure. News Physiology Science, v.17, Oct, p.191-6. 2002.

Vladutiu, G. D. e R. R. Heffner. Succinate dehydrogenase deficiency. Archives of Pathology and Lababoratorial Medicine, v.124, n.12, Dec, p.1755-8. 2000.

Wigerstad-Lossing, I., G. Grimby, *et al.* Effects of electrical muscle stimulation combined with voluntary contractions after knee ligament surgery. Medicine Science Sports Exercise, v.20, n.1, Feb, p.93-8. 1988.

Williams, A. D., M. F. Carey, *et al.* Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate--a randomized controlled trial. Journal of Cardiac Failure, v.13, n.2, Mar, p.79-85. 2007.

Williams, A. D., S. Selig, *et al.* Reduced exercise tolerance in CHF may be related to factors other than impaired skeletal muscle oxidative capacity. Journal of Cardiac Failure, v.10, n.2, Apr, p.141-8. 2004.

Wu, G. F., J. J. Wykrzykowska, *et al.* Effects of B-type natriuretic peptide (nesiritide) on coronary epicardial arteries, systemic vasculature and microvessels. Journal of Invasive Cardiology, v.20, n.2, Feb, p.76-80. 2008.

Zhu, G. Q., L. Gao, *et al.* ANG II in the paraventricular nucleus potentiates the cardiac sympathetic afferent reflex in rats with heart failure. Journal Applied Physiology, v.97, n.5, Nov, p.1746-54. 2004.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)