

# Pesquisa revela como o exercício físico protege o coração

A prática regular de atividade física tem se firmado como uma importante forma de tratamento para a insuficiência cardíaca – doença caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue adequadamente

Karina Toledo/Agência FAPESP

Os benefícios vão desde prevenir a caquexia – perda severa de peso e massa muscular – até o controle da pressão arterial, a melhora da função cardíaca e o retardo do processo degenerativo que causa a morte progressiva das células do coração e leva à morte 70% dos afetados pela doença nos primeiros cinco anos.

Um estudo da Universidade de São Paulo (USP), publicado na revista *Autophagy*, ajuda a elucidar parte dos mecanismos pelos quais o exercício aeróbico protege o coração doente. “Basicamente, o que descobrimos é que o treinamento aeróbico facilita a remoção de mitocôndrias disfuncionais nas células cardíacas”, contou Julio Cesar Batista Ferreira, professor do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB-USP) e coordenador do projeto.

As mitocôndrias são as organelas responsáveis por produzir energia para as células. “A remoção dessas organelas promove um aumento na oferta de ATP [adenosina trifosfato, molécula que armazena energia para a célula] e reduz a produção de moléculas tóxicas, como os radicais livres de oxigênio e os aldeídos reativos, que em excesso danificam as estruturas celulares”, acrescentou.



Segundo o pesquisador, o objetivo da pesquisa no longo prazo é identificar alvos intracelulares que podem ser modulados por meio de fármacos para promover pelo menos parte dos benefícios cardíacos obtidos com a atividade física.

“Claro que não queremos criar a pílula do exercício, isso seria impossível, pois ele atua em muitos níveis e em todo o organismo. Mas talvez seja viável, por meio de um medicamento, mimetizar ou maximizar o efeito positivo da atividade física no coração”, comentou Ferreira. O trabalho de investigação vem sendo conduzido durante o mestrado e o doutorado de Juliane Cruz Campos, bolsista da FAPESP e orientanda de Ferreira.

Em uma pesquisa anterior, publicada na revista *PLoS One*, o grupo mostrou por meio de experimentos com ratos que o treinamento aeróbico reativa um complexo intracelular conhecido como proteossoma – principal responsável pela degradação de proteínas danificadas. Os resultados mostraram ainda que, no coração de portadores de insuficiência cardíaca, a atividade desse sistema de limpeza diminuiu mais de 50% e, consequentemente, proteínas altamente reativas começam a se acumular no citoplasma, interagindo com outras estruturas e causando a morte das células cardíacas.

No trabalho recém-publicado, que foi destaque na capa da revista, o grupo revelou que a atividade física também regula a atividade de outro mecanismo de limpeza celular conhecido como sistema de autofagia – cuja descoberta rendeu o Nobel de Medicina ao cientista japonês Yoshinori Ohsumi, em 2016.



“Em vez de degradar proteínas isoladas, esse sistema cria uma vesícula [autofagossomo] em volta de organelas disfuncionais e transporta todo esse material de uma só vez até uma espécie de incinerador, o lisossomo. Lá dentro, existem enzimas que destroem o lixo celular. No entanto, observamos que no coração de ratos com insuficiência cardíaca esse fluxo autofágico está interrompido, o que faz com que mitocôndrias disfuncionais comecem a se aglomerar”, explicou Ferreira.

De acordo com o pesquisador, a organela chega a se dividir, isolando a parte danificada para facilitar sua remoção. Isso foi possível constatar ao analisar a atividade de proteínas relacionadas com o processo de divisão mitocondrial. Porém, o sistema que deveria transportar o material rejeitado até o lisossomo não consegue completar a tarefa.

O modelo experimental usado foi o mesmo da pesquisa anterior, que consiste em amarrar uma das artérias coronárias do roedor para induzir um infarto no miocárdio. A falta de irrigação sanguínea causa a morte imediata de aproximadamente 30% das células cardíacas. Após um mês, o animal já apresenta sinais de insuficiência no órgão.

Ao analisar o tecido do coração doente por meio de microscopia eletrônica, capaz de aumentar a imagem em até 3 mil vezes, os pesquisadores notaram que nas células havia uma grande quantidade de mitocôndrias de tamanho reduzido e aglomeradas – algo que não foi observado no coração de animais saudáveis. Essas organelas foram colocadas em um equipamento capaz de medir o consumo de oxigênio e, assim, avaliar o metabolismo mitocondrial. O teste confirmou que não estavam respirando como deveriam.

“As imagens mostravam que havia membranas tentando se formar em volta dessas pequenas mitocôndrias, mas o autofagossomo não chegava a envolver a organela de fato. Imaginamos então que elas estavam se acumulando porque o sistema de remoção não estava funcionando e, quando colocamos os animais para se exercitar, essas organelas disfuncionais desapareceram. O exercício restaurou o processo de remoção das mitocôndrias cardíacas disfuncionais. Os benefícios do exercício foram abolidos quando bloqueamos farmacologicamente ou geneticamente a autofagia”, contou Ferreira.

O treinamento dos animais teve início quatro semanas após a indução do infarto, quando eles já apresentavam sinais de insuficiência. Os roedores eram colocados em uma esteira para correr a uma intensidade considerada moderada (70% da capacidade máxima de corrida), durante 60 minutos, uma vez ao dia, cinco vezes por semana, por oito semanas. Ao final, os resultados eram comparados com o de animais com insuficiência que permaneceram sedentários pelo mesmo período e também com o de animais saudáveis (que não tiveram infarto induzido) e sedentários (controle).

“No animal doente que permaneceu sedentário, a função cardíaca ao longo das oito semanas caiu 30%, enquanto no grupo treinado ela aumentou 40% em relação à condição pré-treino. No fim, portanto, a diferença na função cardíaca nesses dois grupos foi de 70%”, contou Ferreira. Enquanto o coração dos ratos doentes sedentários estava em média 18% maior que o grupo-controle, o dos animais treinados aumentou apenas 5%.

“Vale lembrar que o exercício físico também induz um aumento no tamanho do coração, mas relacionado ao ganho de função. Já a dilatação causada pela insuficiência cardíaca está relacionada à perda de função no órgão”, disse o pesquisador. Já o nível de ATP dos animais doentes sedentários foi 50% menor que o do grupo-controle, enquanto nos animais treinados foi equivalente ao do coração saudável.



Por meio de experimentos com ratos e células, grupo do ICB-USP mostrou que treinamento físico aeróbico reativa um sistema que ajuda a livrar as células cardíacas de mitocôndrias disfuncionais.

“Nossos resultados mostram, portanto, que a atividade física não só previne como também reverte os danos causados pela insuficiência cardíaca. Nossa hipótese é que o treinamento físico module a expressão e/ou atividade de uma ou mais proteínas-chave envolvidas no processo denominado “mitofagia”, a autofagia mitocondrial, restaurando então sua atividade. É o que agora estamos tentando descobrir”, comentou Ferreira. De acordo com o pesquisador, quando identificados, esses genes e as proteínas por eles codificadas poderiam ser testados como alvos terapêuticos.

Como explicou o professor do ICB-USP, descobrir o impacto de cada gene/proteína nas adaptações cardíacas decorrentes da atividade física em um organismo complexo como o de mamíferos seria uma tarefa exaustiva – virtualmente impossível. Por esse motivo, nos trabalhos em andamento, o grupo tem usado como modelo vermes da espécie *Caenorhabditis elegans*.



“São organismos menos complexos, mas cujo genoma se assemelha ao humano em até 90% para algumas famílias de proteínas. Além disso, já existem ferramentas, como a genômica funcional, que permitem avaliar em larga escala a contribuição de cada gene na resposta adaptativa perante condições adversas. A ideia é caracterizar o impacto funcional dos genes envolvidos nos processos de divisão mitocondrial e mitofagia nas adaptações decorrentes do exercício físico”, contou o pesquisador.

O desafio agora, disse Ferreira, é validar uma metodologia que permita colocar os vermes para treinar.

**Estação 45**

<p><b>Almoço</b> Segunda a Sábado das 11h30 às 15h</p> <p>Nosso Bufê possui grande variedade de <b>saladas, frutas</b> e os mais deliciosos pratos <b>quentes e frios.</b></p> <p>Música ao vivo aos Sábados</p>	<p><b>Noite</b> Quarta a Domingo a partir das 18h</p> <p>Divirta-se com seus amigos em nosso <b>Happy hour</b> ou traga sua família para experimentar uma de nossas <b>massas</b> ou <b>pizzas</b> mais saborosas da região.</p>
<p><b>Delivery</b> (quarta a domingo, das 18h às 23h30) <b>5575-9224 / 5571-3369</b></p>	
<p>Rua Dr. Neto de Araújo, 45 - Vila Mariana <b>www.estacao45.com.br</b></p>	