

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física

Kátia Regina Ponciano

**EFEITOS CARDIOVASCULARES E METABÓLICOS DO
TREINAMENTO FÍSICO EM RATAS SUBMETIDAS À
SOBRECARGA DE FRUTOSE E À PRIVAÇÃO DOS
HORMÔNIOS OVARIANOS.**

SÃO PAULO

2006

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física

Kátia Regina Ponciano

EFEITOS CARDIOVASCULARES E METABÓLICOS DO TREINAMENTO FÍSICO EM RATAS SUBMETIDAS À SOBRECARGA DE FRUTOSE E À PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS OVARIANOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Educação Física da Universidade São Judas Tadeu como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Área de Concentração: Bases Biodinâmicas da Atividade Física.

Orientadora: Prof^ª Dra. Kátia De Angelis.

SÃO PAULO

2006

Ponciano, Kátia Regina

Efeitos cardiovasculares e metabólicos do treinamento físico em ratas submetidas à sobrecarga de frutose e à privação dos hormônios ovarianos./ Kátia Regina Ponciano. - São Paulo, 2007.

111 f.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2007.

Orientador: Prof^ª. Dra. Kátia De Angelis

1. Exercício Físico. 2. Menopausa. 3. Síndrome Metabólica. 4.

Controle Autonômico I. Título

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda minha família, que sempre me apoiou, incentivando com tantas palavras carinhosas de fé e perseverança.

A dedicação especial deste trabalho vai para a minha grandiosa e maravilhosa mãe (Senhora Adelina Capristi Ponciano), a qual eu tenho grande respeito e admiração, sei que o que sou hoje foi por ela, uma mulher corajosa e guerreira que entre tantas batalhas ao lado de meu pai venceram para criarem seus 10 filhos.

Que saudades meu pai (Senhor José Ponciano in memoriam), um homem maravilhoso que me ensinou muitas coisas antes de partir e após sua partida ficaram apenas lembranças excelentes. Tenho absoluta certeza que o senhor deva estar comemorando com mais esta vitória acadêmica, o qual sempre fazia.

Aos meus 09 irmãos : Cida, Celso, Sonia, Odair, Sueli, Marli, Altair, Cláudio e Carla, apesar de distantes e pouco contato o amor, a compreensão, o carinho, o respeito fará com que estejamos sempre próximos. A todos os meus sobrinhos maravilhosos e sei que estão vibrando por mais uma etapa alcançada. Não poderia esquecer das esposas e esposos de meus irmãos que sempre me incentivaram também.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Kátia De Angelis, pelo ser humano e profissional que é, por ter acreditado no meu trabalho e na minha vontade de vencer. Agradeço pela paciência, compreensão nas horas difíceis deste projeto. Você é uma pessoa competente, amiga e maravilhosa, pelas suas atitudes e carisma, nas horas mais complicadas consegue brincar e sorrir, nos mostrando e provando que sempre podemos ser melhores.

Aos meus amigos os meus sinceros agradecimentos, que sempre me apoiaram e entenderam quando eu recusava sair para nos divertirmos (Rosangela, Thaís, Sérgio, Audrey, Patrícia, Fernanda, Denise, Soninha e Meico) a todos que já passaram por mim, seja no trabalho ou qualquer outra situação, jamais esquecerei.

Aos meus colegas do laboratório o meu muito obrigada pelo companheirismo e colaboração: Íris, Demilto, Lucinar Janaína, Nathalia, Diego, Luciana, Juliana, Márcio, Marcelo e Michele do Laboratório do Movimento Humano.

Aos demais colegas do Laboratório do Movimento Humano: Márcia, Danilo, Renatinha, Paula, Camila, Silvia, Zirlene, Regina, Adilson, Prof^ª. Dr^ª. Sandra e Prof. Dr. Rogério.

Aos funcionários da USJT: Maria Leide e Rosana.

Aos colegas do InCor muito obrigada pela atenção: Christiane, Geórgia e Raquel.

Aos professores do programa de pós-graduação –Mestrado- da Universidade São Judas Tadeu, meus agradecimentos pelos ensinamentos durante todo o curso, em aula e fora dela.

A Prof^ª. Dr^ª. Vilma Lení Nista-Piccolo muito obrigada pelas conversas e orientações sempre acrescentando em meu conhecimento acadêmico e me dando a oportunidade de mostrar isto na prática, agradeço pela oportunidade.

A Prof^a. Dr^a. Maria Cláudia Irigoyen que colabora em demasia com a literatura brasileira e auxiliou nesta jornada através da parceria de um dos grandes centros de pesquisas de nosso país na área da fisiologia cardiovascular (InCor).

Aos colegas da turma de Mestrado de 2005 em Educação Física da USJT.

Ao apoio financeiro da CAPES que contribuiu para o término deste estudo.

Não poderia deixar de agradecer ao nosso supremo DEUS por me dar forças e pensamentos positivos para finalizar mais uma batalha, muito obrigada.

Muito obrigada a todos que me ajudaram direto e indiretamente, muitas vezes sem saber.

ABSTRACT

The aim of the present study was to test the hypothesis that exercise training can improve metabolic, cardiovascular and renal profiles in ovariectomized rats (OVX) submitted to a high fructose diet. Experiments were performed on 32 females, virgin Wistar OVX rats (66 ± 1.4 g) divided into four groups: sedentary (SO) and trained (TO), fructose (100 g/L water) sedentary (FSO) and trained (FTO). Exercise training was performed on a treadmill for 8 weeks (1 hour a day, 5 days a week). Maximal treadmill test performed at the end of the protocol showed increase in exercise capacity in TO and FTO groups when compared with SO and FSO groups. The food and water intake were measured at the end of the protocol. The groups treated with fructose (FSO and FTO) showed increase in water intake (fructose) as compared to SO and TO groups. The FSO group demonstrated decrease in food intake when compared to SO and FTO groups. The trained rats, TO (307 ± 5.2 vs. 329 ± 4.3 g in OS) and FTO (329 ± 1.5 vs. 365 ± 3.4 g in FOS), showed reduced body weight at the end of the protocol in relation to sedentary rats. The FSO group presented enhancement in white adipose tissue (59.4%) when compared to SO group. Exercise training reduced this parameter in FTO rats in comparison with FSO rats. The SO group showed plasma glucose level in the normality range. The TO and FTO groups presented lower glycemia in relation to FSO group. The FSO rats (194.50 ± 5.11 mg/dl) showed higher plasma triglycerides when compared with SO (86.26 ± 3.02 mg/dl), TO (81.83 ± 1.21 mg/dl) and FTO rats (117.88 ± 4.86 mg/dl) at the end of the protocol. The insulin tolerance test, in which samples for blood glucose determination were collected at 0 (basal), 4, 8, 12 and 16 min after insulin injection, the ratio of plasma glucose decrease (KITT) was calculated and demonstrated that SO group presented lower KITT when compared to TO group, and that FTO rats showed tendency of reduction of this

parameter ($p < 0,1$) in relation to FSO rats. The blood pressure signals (systolic, diastolic and mean (MAP) were recorded and processed beat-to-beat by a microcomputer equipped with analog-to-digital converter board (CODAS, 2kHz sampling frequency, Dataq Instruments, Inc). The blood pressure was higher in SO rats (MAP: 121 ± 2.5 mmHg) as compared to normal values presented by TO (MAP: 113 ± 1.5 mmHg), FSO (MAP: 109 ± 1.7 mmHg) and FTO groups (MAP: 111 ± 1.4 mmHg). Trained animals, TO (345 ± 8 vs. 377 ± 5 bpm in SO) and FTO (339 ± 6 vs. 363 ± 5 bpm in FSO), showed resting bradycardia when compared with sedentary groups, SO and FSO, demonstrating the exercise training protocol efficacy. Exercise training improved also baroreflex sensitivity (evaluated by increasing doses of phenylephrine and sodium nitroprusside) in TO group in comparison to SO group, and in FTO rats in comparison to FSO rats, for both, tachycardic and bradycardic reflex responses. The evaluation of autonomic control, performed by parasympathetic block by atropine and sympathetic block by propranolol, showed higher vagal effect in trained groups, TO (80 ± 13 vs. 44 ± 2 bpm in SO) and FTO (76 ± 12 vs. 45 ± 7 bpm in FSO), as compared to sedentary animals, SO and FSO. The sympathetic effect was higher in FSO group (54 ± 10 vs. 40 ± 16 bpm in SO) when compared to SO group, while FTO rats (20 ± 3 vs. 40 ± 16 bpm in TO and 54 ± 10 bpm in FSO) presented reduced sympathetic effect in relation TO and FSO rats. Intrinsic HR was not different between groups. In the evaluation of left ventricular function (LV) through direct registration intraventricular pressure at rest, during and after a protocol of volume overload, it was observed that TO group showed increase in LV maximum rate of fall (in all moments of evaluation) and rise (during the volume overload and in the restoring period) in comparison to SO group. The FSO group it did not show important differences in LV in comparison to SO group. Furthermore, FTO rats were not benefited in LV function. This finding suggests that high fructose diet can block the improvement verified in LV contractility after exercise

training. Renal function, evaluated through urinary volume and biochemists parameters, demonstrated glycosuria and poliuria in groups treated with fructose (FSO and FTO). Exercise training induced lower protein excretion in FTO group in comparison to FSO group (0.30 ± 0.05 vs. 1.10 ± 0.13 g/l), suggesting attenuation of renal injury. In conclusion, the results of the present study indicated that ovariectomized rats submitted to a high fructose diet demonstrated metabolic, cardiovascular, renal and autonomic modulation dysfunctions that were attenuated the exercise training, suggesting an important role of this intervention in the management of women with ovarian hormonal deprivation and metabolic syndrome.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico no perfil metabólico, cardiovascular e renal de ratas ooforectomizadas submetidas à sobrecarga de frutose. Para isso, foram utilizadas 32 ratas Wistar fêmeas ($66\pm 1,4$ g) ooforectomizadas (retirada bilateral dos ovários), divididas em 4 grupos: sedentário (OS) e treinado (OT), tratado com frutose (100g/L água) sedentário (FOS) e treinado (FOT). Os grupos treinados foram submetidos a treinamento físico aeróbio, realizado em esteira ergométrica rolante, durante 8 semanas (1hora/dia, 5dias/semana). O teste de esforço máximo realizado ao final do protocolo evidenciou aumento na capacidade de exercício das ratas dos grupos OT e FOT em relação aos OS e FOS. O consumo de água e de ração foi mensurado ao final protocolo. Os grupos tratados com frutose, FOS e FOT apresentaram maior consumo de água (frutose) quando comparados aos grupos OS e OT. Com relação ao consumo de ração, o grupo FOS apresentou menor consumo quando comparado aos grupos OS e FOT. Os grupos treinados, OT ($307\pm 5,2$ vs. $329\pm 4,3$ gramas no OS) e FOT ($329\pm 1,5$ vs. $365\pm 3,4$ gramas no FOS), apresentaram redução do peso corporal no final do protocolo em relação aos seus respectivos grupos sedentários, OS e FOS. O grupo FOS apresentou aumento de peso do tecido adiposo branco (59,4%) quando comparado ao OS, enquanto o treinamento físico reduziu esses valores no FOT em relação ao FOS. O grupo OS apresentou valores de glicemia dentro da faixa de normalidade. As ratas dos grupos OT e FOT apresentaram valores de glicemia inferiores aos das ratas do FOS. O grupo FOS ($194,50\pm 5,11$ mg/dl) apresentou valores de triglicerídeos plasmáticos superiores quando comparado aos grupos OS ($86,26\pm 3,02$ mg/dl), OT ($81,83\pm 1,21$ mg/dl) e FOT ($117,88\pm 4,86$ mg/dl) no final do protocolo. No teste de tolerância à insulina, no qual a glicemia foi medida antes e 4, 8, 12 e 16 minutos após a injeção de

insulina, a constante de decaimento da glicose plasmática entre os tempos 4 e 16 min foi menor no grupo OS quando comparado ao OT, enquanto o FOT apresentou uma tendência à redução ($p < 0,1$) em relação ao grupo FOS. Os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAM) registrados batimento-a-batimento através de um sistema de aquisição de sinais biológicos (2KHz) estavam acima dos padrões de normalidade nas ratas do grupo OS (PAM: $121 \pm 2,5$ mmHg), enquanto nos OT (PAM: $113 \pm 1,5$ mmHg), FOS (PAM: $109 \pm 1,7$ mmHg) e FOT (PAM: $111 \pm 1,4$ mmHg) encontraram-se dentro da faixa de normalidade. Os animais treinados, OT (345 ± 8 vs. 377 ± 5 bpm no OS) e FOT (339 ± 6 vs. 363 ± 5 bpm no FOS), apresentaram bradicardia de repouso quando comparados aos sedentários, OS e FOS, evidenciando a eficácia do treinamento físico. O treinamento físico também foi eficiente em aumentar a sensibilidade dos pressorreceptores (avaliada pela injeção de doses crescentes de fenilefrina e nitroprussiato de sódio) no grupo OT em relação ao OS, e no FOT em relação ao FOS, tanto para respostas taquicárdicas reflexas quanto para bradicárdicas reflexas. A avaliação do controle autonômico, realizada através do bloqueio do parassimpático com atropina e do simpático com propranolol, evidenciou aumento no efeito vagal nos grupos treinados, OT (80 ± 13 vs. 44 ± 2 bpm no OS) e FOT (76 ± 12 vs. 45 ± 7 bpm no FOS), em relação aos sedentários, OS e FOS. O efeito simpático foi maior no grupo FOS (54 ± 10 vs. 40 ± 16 bpm no OS) quando comparado ao OS, enquanto no FOT (20 ± 3 vs. 40 ± 16 bpm no OT e 54 ± 10 bpm no FOS) foi observada uma diminuição nesses valores em relação aos OT e FOS. Não houve diferença entre os grupos na frequência cardíaca intrínseca. Na avaliação da função ventricular realizada através do registro direto da pressão intraventricular esquerda no repouso, durante e após um protocolo de sobrecarga de volume, observou-se que o grupo OT apresentou aumento da derivada de relaxamento do VE (em todos os momentos da avaliação) e de contração do VE (durante a sobrecarga de volume e o retorno deste procedimento) em

relação ao grupo OS. O grupo FOS não mostrou diferenças importantes na função ventricular em relação ao grupo OS. Além disto, não foram observados benefícios na função cardíaca no grupo FOT, sugerindo que o consumo de frutose possa ter impedido a melhora de contratilidade verificada no OT. Com relação à função renal, avaliada através do volume urinário e parâmetros bioquímicos na urina, observou-se glicosúria e poliúria nos grupos tratados com frutose (FOS ou FOT). O treinamento físico induziu redução da excreção de proteínas no grupo FOT em relação ao grupo FOS ($0,30 \pm 0,05$ vs. $1,10 \pm 0,13$ g/l), sugerindo atenuação da lesão renal. Em conjunto os resultados do presente estudo permitem concluir que ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos e ao consumo crônico de frutose apresentam disfunções metabólicas, cardiovasculares, renais e na modulação autonômica cardíaca que são em grande parte atenuadas pelo treinamento físico, sugerindo um importante papel desta abordagem não farmacológica no manejo de fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica em mulheres menopausadas.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

ABSTRACT

RESUMO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1- INTRODUÇÃO

1.1- Definição e Epidemiologia da Síndrome Metabólica	1
1.2- Consumo de Frutose: Um Fator de Risco para Síndrome Metabólica	3
1.3- Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular	4
1.4- Doenças Cardiovasculares na Mulher	7
1.5- Doenças Cardiovasculares no Climatério	11
1.6- Sedentarismo como Fator de Risco para Desenvolvimento da Síndrome Metabólica	16
1.7- Benefícios do Treinamento Físico em Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Síndrome Metabólica	20

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral	24
2.2- Objetivo Específico	24

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1- Animais e Grupos	25
3.2- Indução do Modelo de Alteração Metabólica	27
3.3- Ooforectomia Bilateral	28
3.4- Teste de Esforço Máximo	29
3.5- Treinamento Físico	30
3.6- Avaliações Hemodinâmicas Sistêmicas	31
3.7- Avaliação da Sensibilidade dos Pressoreceptores	34
3.8- Avaliação do controle autonômico	35
3.9- Avaliações da Função Ventricular	36
3.10- Avaliações Bioquímicas	39
3.11- Análise Estatística	42

4- RESULTADOS

4.1- Avaliação do Peso Corporal	43
4.2- Consumo de Água (frutose) e Ração	44
4.3- Tecido Adiposo Branco	46
4.4- Avaliações Bioquímicas	47
4.5- Avaliação da Capacidade Física	50
4.6 Avaliações Hemodinâmicas Sistêmicas	52
4.7- Avaliação da Sensibilidade dos Pressoreceptores	54
4.8- Avaliações do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca	55
4.9- Avaliações da Função Ventricular	57
4.10- Função Renal	59

5- DISCUSSÃO	5
5.1- Avaliação do Peso Corporal e Parâmetros Metabólicos	60
5.2- Avaliação da Capacidade Física	63
5.3- Avaliação do Perfil Hemodinâmico e do Controle Autonômico Cardiovascular	65
5.4- Avaliação da Função Ventricular	70
5.5- Função Renal	71
6- CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	População feminina total e de 40 anos ou mais no Brasil e grandes regiões em 1991	14
TABELA 2:	População feminina total e de 40 anos ou mais no Brasil e grandes regiões em 2000	14
TABELA 3:	Peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT)	43
TABELA 4:	Valores plasmáticos de glicemia e triglicerídeos inicial dos grupos (FOS e FOT)	47
TABELA 5:	Valores plasmáticos de glicemia e triglicerídeos final dos grupos (OS, OT, FOS e FOT)	48
TABELA 6:	Velocidade máxima nos testes de esforço (TE1, TE2 e TE3) alcançado pelos grupos (OS, OT, FOS e FOT)	51
TABELA 7:	Pressão arterial e frequência cardíaca em repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT)	53
TABELA 8:	Efeito vagal, simpático e frequência cardíaca intrínseca dos grupos (OS, OT, FOS e FOT)	56

TABELA 9:	Pressão sistólica ventricular (mmHg), pressão diastólica final (mmHg), derivadas de contração e de relaxamento do ventrículo esquerdo (mmHg/seg) dos grupos (OS, OT, FOS e FOT)	58
TABELA 10	Avaliação bioquímica da urina dos grupos FOS e FOT	59

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	Proteção cardiovascular em mulheres jovens e menopausadas	8
FIGURA 2:	Seqüência experimental dos animais sedentários (OS e FOS)	26
FIGURA 3:	Seqüência experimental dos animais treinados (OT e FOT)	27
FIGURA 4:	Foto ilustrando o tratamento de frutose na água de beber	28
FIGURA 5:	Etapas da realização da ooforectomia bilateral nas ratas de todos os grupos	29
FIGURA 6:	Correlação entre o consumo de oxigênio (VO_2) e a velocidade no teste de esforço (km/h) em ratas ooforectomizadas	30
FIGURA 7:	Fotografia com os ratos submetidos ao protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica na USJT	31
FIGURA 8:	Esquema de incisão da região inguinal e canulação da artéria e veia femorais dos animais de todos os grupos	32
FIGURA 9:	Ilustração da exteriorização das cânulas nos animais	32
FIGURA 10:	Ilustração da conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético e do sistema de registro de pressão arterial	33
FIGURA 11:	Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas	35
FIGURA 12:	Fotografia mostrando o sistema de registro de pressão arterial no rato. (PA) pressão arterial sistêmica; (VE) pressão ventricular esquerda; (TP) transdutores de pressão; (CM) coluna de mercúrio para calibração do sistema; (CT) cama térmica (direita)	37
FIGURA 13:	Registro da pressão ventricular e dp/dt de um animal do grupo OS	38

FIGURA 14: Aparelhos que foram utilizados para análises de níveis plasmáticos de glicose e triglicerídeos	39
FIGURA 15: Ilustração da gaiola metabólica para coleta da urina	40
FIGURA 16: Ilustração da injeção de insulina através da veia caudal e aparelho utilizado para coleta de amostras de sangue	41
FIGURA 17: Peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no dia da ooforectomia e final do protocolo	44
FIGURA 18: Consumo de água (frutose) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo	45
FIGURA 19: Consumo de ração dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo	45
FIGURA 20: Tecido adiposo dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo	46

- FIGURA 21:** Glicemia dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo 44
- FIGURA 22:** Triglicerídeos plasmáticos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo 45
- FIGURA 23:** Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo 50
- FIGURA 24:** Velocidade alcançada nos testes de esforço (TE1: inicial e TE3: final) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 52
- FIGURA 25:** Pressão arterial média (PAM) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 53

- FIGURA 26:** Freqüência cardíaca (FC) de repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 54
- FIGURA 27:** Sensibilidade dos pressorreceptores avaliada pelos índices de bradicardia e taquicardia reflexa (bpm/mmHg) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 55
- FIGURA 28:** Efeito vagal (bpm) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 56
- FIGURA 29:** Efeito simpático (bpm) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) 57

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACSM:** American College Sports Medicine.
- AHA:** American Heart Association.
- DC:** débito cardíaco.
- DCV:** doenças cardiovasculares.
- dP/dt:** derivada de pressão do VE.
- DM:** diabetes mellitus.
- ECA:** enzima conversora de angiotensina.
- EDRF:** fator de relaxamento derivado do endotélio.
- EPM:** erro padrão da média.
- ES:** efeito simpático.
- EV:** efeito vagal.
- FC:** frequência cardíaca.
- HAS:** hipertensão arterial sistêmica.
- HDL:** lipoproteína de alta densidade.
- IC:** insuficiência cardíaca.
- LDL:** lipoproteína de baixa densidade.
- NCHS:** National Center for Health Statistics.
- OS:** grupo ooforectomizado sedentário.
- OT:** grupo ooforectomizado treinado.
- FOS:** grupo frutose ooforectomizado sedentário.
- FOT:** grupo frutose ooforectomizado treinado.
- PA:** pressão arterial.
- PAD:** pressão arterial diastólica.
- PAM:** pressão arterial média.
- PAS:** pressão arterial sistólica.
- PDF:** pressão diastólica final.
- PSVE:** pressão sistólica do VE.
- RB:** resposta bradicárdica.

RT: resposta taquicárdica.

RVP: resistência vascular periférica.

SM: síndrome metabólica.

SNS: sistema nervoso simpático.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TE: teste de esforço.

USJT: Universidade São Judas Tadeu.

VE: ventrículo esquerdo.

VS: volume sistólico.

- dP/dt: derivada de relaxamento do VE.

+ dP/dt: derivada de contração do VE.

1-INTRODUÇÃO

1.1-Definição e Epidemiologia da Síndrome Metabólica.

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina. A presença deste conjunto de fatores predispõe ao maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, como doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, sendo importante destacar a associação da SM com alterações cardiovasculares, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004; Consolim-Colombo & Atala, 2004; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005).

Não existem estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira. No entanto, estudos em diferentes populações, como a mexicana, a norte-americana e a asiática, revelam prevalências elevadas da SM, variando as taxas de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres. Estudos epidemiológicos têm mostrado também que a SM está se tornando comum, afetando 24,4 % de homens japoneses ≥ 30 anos (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004; Kamitani et al; 2005; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005).

Em 2001, o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), a partir dos critérios definidos da SM, estimou a prevalência da síndrome metabólica entre os adultos U.S em 21,7% durante 1988-1994 (Daskalopoulou et al., 2004).

Kip e colaboradores (2004) demonstraram que a prevalência da SM excede 20% dos indivíduos ≥ 20 anos e 40% da população americana ≥ 40 anos.

O diagnóstico e a determinação de prevalência da SM têm sido dificultados pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o NCEP/ATP III formularam definições para SM descritos no quadro abaixo:

Quadro 1: Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III

COMPONENTES	NÍVEIS
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	>102 cm
Mulheres	> 88cm
Triglicerídeos	> 150 mg/dl
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dl
Mulheres	< 50 mg/dl
Pressão Arterial	> 130 mmHg ou > 85 mmHg
Glicemia em jejum	> 110 mg/dl
<u>A presença de diabetes mellitus não exclui o diagnóstico de SM.</u>	

Fonte: Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004.

1.2-Consumo de Frutose: Um Fator de Risco para Síndrome Metabólica.

Por milhares de anos, as pessoas consumiam 16-20 gramas de frutose por dia. As dietas ocidentais têm resultado em aumento no consumo de frutose, passando para 85-100 gramas por dia (Basciano et al., 2005). A frutose é rapidamente absorvida e metabolizada pelo fígado, e está diretamente relacionado à rápida estimulação da lipogênese e acúmulo de triglicérides, ocasionando contribuições para redução da sensibilidade à insulina, resistência à insulina hepática e intolerância à glicose (Basciano et al., 2005). A frutose é uma forma de açúcar encontrado em muitos alimentos consumidos atualmente e ao contrário da glicose, não estimula a secreção de insulina e leptina, e sim de hormônios ligados à estimulação do apetite, o que sugere que esta substância poderia favorecer o ganho de peso e a obesidade (Teff et al., 2004, Elliott et al., 2002). Elliott e colaboradores (2002) citam que o efeito de dietas ricas em frutose e o aumento do ganho de peso têm sido demonstrados em estudos com humanos. Um trabalho demonstrou que homens e mulheres que consumiram alta quantidade de frutose em refrigerante por três semanas apresentaram significativo aumento no metabolismo energético e ganho de peso quando comparado ao grupo que tomou a mesma quantidade de refrigerante com aspartame (Tordoff & Alleva, 1990). Outro estudo verificou que indivíduos que consumiram uma grande quantidade de sacarose mostraram aumento no metabolismo energético, aumento de peso corporal, aumento de gordura e de pressão arterial após 10 semanas de intervenção (Astrup et al., 2002).

Na literatura, são poucos os modelos descritos de alterações metabólicas que associem resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, entre eles, o induzido por sobrecarga de frutose.

A sobrecarga de frutose em ratos e camundongos tem sido realizada na ração ou na água de beber e induz resistência à insulina, aumento dos triglicerídeos e da insulina plasmática e elevação da pressão arterial sistólica (Suzuki et al., 1997; Harati et al., 2003; Reaven et al., 1988; Yochida et al., 2003; Farah et al., 2006). Estes distúrbios metabólicos parecem acentuar a indução da resistência à insulina, comumente observada com alto consumo de frutose em ambos, humanos e modelos animais. A resistência à insulina caracterizada pelo alto consumo de frutose, tem relação com dislipidemia metabólica, que parece resultar em excesso de produção de partículas lipoprotéicas aterogênicas hepáticas e intestinais (Basciano et al., 2005).

1.3-Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular.

A SM engloba variáveis que aumentam o risco para as doenças cardiovasculares. Não existem estudos prospectivos específicos da SM que permitam a elaboração de uma tabela de estimativa do risco cardiovascular, semelhante à que foi proposta, por exemplo, pelo estudo de Framingham. A tabela de Framingham foi construída para avaliar o risco cardiovascular da população envolvida neste estudo, mas tem sido largamente aplicada também para outras populações, desde que sejam usadas às mesmas variáveis de risco. Na população de Framingham, a presença apenas da SM, classificada de acordo com o NCEP-ATP III, foi capaz de predizer cerca de 25% dos novos casos de doença cardiovascular observado em oito anos de seguimento (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004). Aplicando-se a tabela de Framingham à SM, na ausência de diabetes, o risco para doença coronariana variou entre 10% e 20% em dez anos.

É provável que a maior parte do risco associado à síndrome metabólica seja marcado pela idade, pressão arterial, colesterol total, diabetes e HDL-colesterol. No entanto, quando foi analisado o risco para início recente do diabetes mellitus (DM) na população de Framingham, em ambos os sexos, a SM, classificada de acordo com NCEP/ATP III, foi capaz de explicar quase a metade do risco para o DM atribuído à população (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004).

Sendo assim, o risco cardiovascular global do indivíduo, levando-se em consideração a idade e as variáveis que compõem os diferentes fatores de risco cardiovascular é extremamente atrativa na avaliação do portador da SM. A aplicação da tabela de Framingham é uma ferramenta útil neste sentido. Entretanto, pelo seu alto potencial prognóstico desfavorável, a síndrome metabólica deve ser sempre vigorosamente tratada, juntamente com os demais fatores de risco que eventualmente estejam presentes, buscando diminuir o significativo risco cardiovascular associado a esta condição (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004).

Trabalhos recentes têm demonstrado que pessoas com SM baseados no critério de NCEP/ATP III apresentam maior risco de DM e doenças cardiovasculares (Ford et al., 2004; Daskalopoulou et al 2004; Matsuzawa, 2005). Outras severas desordens metabólicas têm sido associadas com esta síndrome, incluindo resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades como fibrinólise e coagulação (Anand et al., 2003).

Kamitani e colaboradores (2005) acreditam que resistência à insulina é um fator chave para a patogênese da SM. Este grupo de desordens individuais como intolerância à glicose, adiposidade abdominal, elevação de triglicérides, baixos níveis de colesterol HDL, hipertensão, dislipidemia, hipertrigliceridemia, quando associadas, aumentam ainda mais a doença cardiovascular.

A resistência metabólica à insulina constitui a maior disfunção na patogênese do DM tipo 2 e condições relacionadas, incluindo alterações do tecido endotelial (Kamitani et al., 2005). Obesidade é outro importante fator associado com SM, além de ser um fator de risco significativo para aterosclerose prematura e também para doença cardiovascular (Whorwood et al., 2001; Anand et al., 2003). Carneiro e colaboradores (2003) citam em seu estudo que a maior prevalência de hipertensão tem sido atribuída a hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina presente em indivíduos obesos, principalmente naqueles que apresentam excesso de gordura na região abdominal. A hiperinsulinemia promove ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, o que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial. Neste estudo foi observado um aumento significativo na prevalência da hipertensão relacionada com o aumento do índice de massa corpórea (IMC) (Carneiro et al., 2003).

Batista e Rodrigues (2004) citam que a relação entre dislipidemia e doença cardiovascular na população geral está bem estabelecida, sendo independente do sexo, idade, história de tabagismo e presença de hipertensão arterial ou DM. Indivíduos com DM do tipo 2 apresentam 2 a 4 vezes mais risco de doenças cardiovasculares do que não-diabéticos, sendo a doença cardiovascular a causa de morte em até 80% deles (Kannel & McGee 1979; Stamler et al., 1993), além de sua associação à hipertensão arterial (HAS) aumentar de forma consistente o risco de doenças cardiovasculares em qualquer estágio de hipertensão (Nacional High Blood Pressure Education Program, 1997).

Mulheres com alto índice de gordura visceral têm elevado risco de morte por doença cardiovascular (Kip et al., 2004). Além disto, mulheres no climatério possuem riscos elevados de doenças cardiovasculares (DCV) atribuídas à SM.

Estudos recentes do Women's Health Initiative (WHI) têm mostrado relação das mudanças metabólicas que ocorrem nas mulheres na transição da pré-menopausa com a pós-menopausa, diretamente com a falência ovariana ou alternativamente como um resultado metabólico indireto da redistribuição da gordura central decorrente da deficiência estrogênica (Carr e Brunzell, 2003). Diante desses achados, a detecção da SM é fundamental para estratificar o risco global do indivíduo, principalmente da mulher e instituir um tratamento adequado, com o objetivo de controlar todos os distúrbios fisiológicos presentes.

1.4-Doenças Cardiovasculares na Mulher.

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das mais importantes causas de mortalidade em diversos países, sendo que nos países desenvolvidos é a principal causa de morte, respondendo por aproximadamente 50% das mortes entre homens e mulheres com mais de 30 anos de idade (American Heart Association, 1998). Atualmente, as DCV constituem a mais importante causa de morte em ambos os sexos em todas as regiões do nosso país e no mundo ocidental (Castanho et al., 2001; Nahas, 2001; Bouchard, 2003).

A morte causada por DCV é maior em homens (39%) do que em mulheres entre 45 e 64 anos. Depois dos 65 anos, entretanto, a taxa de mortalidade por doenças cardíacas em mulheres ultrapassa a dos homens em 22% (National Center For health Statistics, 1997). A partir dos anos 60, com a entrada das mulheres no mercado de trabalho e, conseqüentemente, com maior exposição ao estresse, fumo e maus hábitos alimentares, a taxa de mortalidade por causa de DCV em mulheres se elevou rapidamente. No Brasil, esse índice aumentou 10% para 25% nos anos 60 e 70, demonstrando crescente abrangência nas regiões Norte e Nordeste em ambos os sexos (Castanho et al., 2001; Timerman et al., 2001; Lotufo, 2005). Na América

Latina, as DCV respondem por cerca de um terço de todas as ocorrências de morte (Lotufo, 1998).

Castanho e colaboradores (2001) citam como fatores de risco para doença cardiovascular: a prevalência de diabetes (4%), o excesso de peso e a obesidade (44%), a inatividade física (49%) e o fumo (21%). É importante enfatizar ainda que, nesse mesmo estudo, dois importantes fatores de risco para a doença cardiovascular, a hipercolesterolemia e a hipertensão, foram mais prevalentes em mulheres do que em homens (Figura 1).

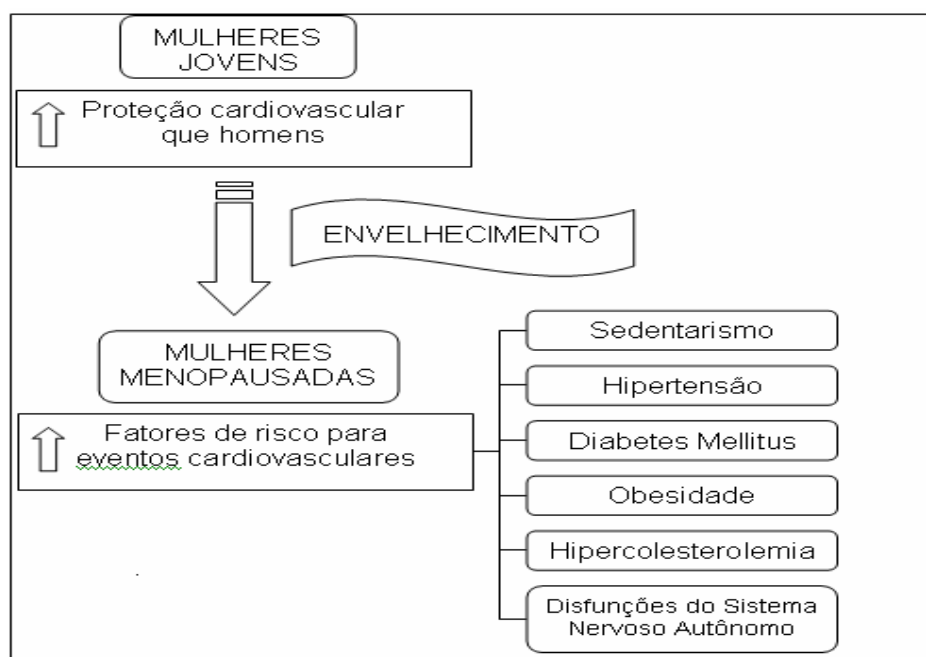


Figura 1: Proteção cardiovascular em mulheres jovens e menopausadas. Fonte: Sanches et al., 2005.

Dados norte-americanos indicam que a doença hipertensiva ocupa o terceiro lugar em gastos diretos e indiretos a seu tratamento e controle. Segundo o American Heart Association, foram gastos, em 2002, US\$ 34,4 bilhões com os custos da doença. No Brasil, no ano de 2000,

as doenças cardiovasculares corresponderam a mais de 27% do total de óbitos, sendo responsável por 15,2% das internações realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) em indivíduos na faixa etária de 30 a 69 anos (Brandão et al., 2003).

1.4.1-Disfunção Autonômica: Um Fator de Risco para Eventos Cardiovasculares.

A manutenção da função cardíaca normal é obtida através da regulação neural cardíaca pela integração da atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático. Além disso, o controle da homeostase cardiovascular é dependente da atuação dos reflexos originados pelos pressorreceptores arteriais, pelos cardiopulmonares e por sua integração central (Mancia et al., 1994). Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores sensíveis às deformações da parede vascular, que devido ao seu alto ganho constituem-se na forma mais importante de controle da PA em curto prazo, ou seja, momento a momento (Irigoyen et al., 2003).

Os potenciais de ação que são conduzidos ao núcleo do trato solitário no sistema nervoso central, estimulam a deformidade da parede dos vasos induzida pelo aumento da pressão arterial. A partir daí, são produzidas respostas de aumento da atividade vagal e queda da frequência cardíaca, reduzindo a atividade nervosa simpática, contribuindo para bradicardia, reduzindo a contratilidade cardíaca e a resistência vascular periférica e aumentando a capacitância venosa (Irigoyen et al., 2003).

Estes reflexos cardiovasculares contribuem de forma importante para que em circunstâncias normais, a pressão arterial (PA) seja mantida em estreita faixa de variação permitindo a perfusão tecidual adequada. Nas doenças cardiovasculares, as quais representam uma das mais importantes causas de morte nos países ocidentais (Nahas, 2001; Bouchard,

2003), as alterações da atividade nervosa simpática são bem mais conhecidas e estudadas que as do parassimpático, constituindo as mais fortes evidências da disfunção autonômica (Franchini & Krieger, 1989). A avaliação da sensibilidade dos pressorreceptores, assim como o bloqueio farmacológico do simpático e do parassimpático, são excelentes medidas de função autonômica (De Angelis et al., 2004b). Além do controle reflexo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação). Assim o comprometimento da função dos pressorreceptores pode atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática adequadamente (Irigoyen et al., 1995). De fato, disfunção barorreflexa tem sido documentada na hipertensão arterial e em outras doenças cardiovasculares em estudos clínicos e experimentais (Irigoyen & Krieger 1998; Zanchetti & Mancia 1991, De Angelis et al., 2002, 2004b).

Entretanto, existe um consenso de que a função vagal preservada é benéfica na manutenção da variabilidade da PA, com conseqüente proteção de lesão de órgão alvo (Su & Miao, 2001). Recentemente, o controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. O estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da frequência cardíaca na mortalidade cardíaca pós-infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (La Rovere et al., 1998). Kuo e colaboradores (1999) demonstraram que mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos apresentam uma maior atividade parassimpática do que os homens, os quais

apresentavam uma hiperatividade simpática em relação ao sexo oposto, sugerindo uma proteção cardiovascular do sexo feminino até essa faixa etária.

Huikuri e colaboradores (1996) demonstraram uma sensibilidade barorreflexa significativamente menor em mulheres saudáveis de meia-idade, em relação a homens nas mesmas condições, concluindo que a responsividade barorreflexa está atenuada, apesar da atividade parassimpática mostrar-se aumentada no sexo feminino. Laitinen e colaboradores (1998) relatam que 24% das mulheres com mais de 40 anos de idade apresentavam uma marcante diminuição na sensibilidade barorreflexa, confirmando que a idade e o gênero têm um significativo impacto no controle do sistema nervoso autônomo sobre a função cardiovascular.

Estudos experimentais e clínicos vêm demonstrando que a disautonomia, disfunções no sistema nervoso autônomo estão presentes em uma série de patologias, tais como, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, DM e outras alterações metabólicas. Dessa forma, intervenções no sentido de prevenir e/ou atenuar a disfunção autonômica cardiovascular tem sido vista como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares. Todavia, a grande maioria dos estudos que verificaram disfunção autonômica e/ou buscou abordagens para melhorar a modulação autonômica cardiovascular, como o treinamento físico, foi realizado em sujeitos do sexo masculino, provavelmente devido à dificuldade de isolar influências da variação dos hormônios sexuais nas diferentes fases do ciclo estral, nos animais, ou menstrual, nas mulheres. Em contrapartida, é consenso na literatura que machos e fêmeas apresentam diferenças fisiológicas importantes que merecem ser mais bem estudadas.

1.5-Doenças Cardiovasculares no Climatério.

A Organização Mundial de Saúde define o idoso como o indivíduo de 65 anos ou mais. Nos países em desenvolvimento, são considerados idosos os indivíduos acima de 60 anos. Entretanto, somente após os 75 anos é que uma porção significativa dos idosos apresentará o declínio da saúde e complicações clínicas. Existe um limite biológico da vida que é a idade máxima atingida por uma espécie, que é fixa, constante e determinada geneticamente. O que está mudando, contudo, é a expectativa de vida, ou seja, o número de anos vividos. A expectativa de vida não pode ultrapassar o limite biológico, mas pode aproximar-se dele. No Brasil, a expectativa de vida atual das mulheres, segundo o IBGE, é de 72,4 anos (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica; De Lorenzi et al., 2005).

Nos países avançados, estima-se que clínicos e ginecologistas gastam a maior parte do seu tempo no atendimento de pessoas acima de 65 anos, particularmente mulheres viúvas. O grande impacto deste aumento da sobrevida reflete-se nas áreas sociais e econômicas modificando também o perfil das pacientes que procuram os serviços de saúde (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica). O progresso da medicina, aliado aos fatores sócio-econômicos, reduziu drasticamente o número de mortes prematuras. As DCVs e o câncer são atualmente as principais causas de morte e isto se deve, não ao aumento da incidência destas patologias, mas à maior longevidade e principalmente, ao controle e eficácia dos medicamentos na eliminação das doenças infecciosas. Os principais fatores que afetam o risco saúde, hoje em dia, são doenças crônicas determinadas por problemas genéticos, estilo de vida, meio ambiente e ao próprio envelhecimento. É hora, portanto, de concentrar nossa atenção nos últimos anos de vida das nossas pacientes. O

objetivo é aumentar o número de idosos saudáveis e independentes, capazes de manter as funções físicas e mentais até próximo à morte. O novo desafio são as condições crônicas ligadas ao envelhecimento, tais como doença de Alzheimer, osteoartrite, osteoporose, obesidade e incontinência urinária. Os programas de saúde no futuro deverão ser avaliados pelo seu impacto sobre os anos livres de doenças e incapacidade e não sobre a mortalidade. As doenças estão sendo vistas hoje como algo não necessariamente tratada por medicamentos ou cirurgia, mas pela prevenção, ou mais especificamente, pelo adiamento ou retardo da sua manifestação (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica). Assim, fica claro que fatores pessoais, sociais e ambientais determinarão o estado de saúde destas mulheres, seus riscos de doenças, incapacidades físicas e mortalidade prematura (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica).

Apesar de ser reconhecida há séculos, a menopausa é considerada um fenômeno essencialmente moderno. O envelhecimento da população mundial constitui um processo relativamente recente na história da humanidade e este crescimento da população “constritiva” (maior número de pessoas com mais idade) é definido como “retangularização” da sociedade moderna. Este processo de transição demográfica ou epidemiológica trouxe um conceito novo: “a expectativa de envelhecer”. No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. Atualmente em muitos países desenvolvidos, 95% das mulheres atingem a menopausa e 50% delas ultrapassam os 75 anos de idade. Nos dias atuais, 10% da população mundial têm mais de 50 anos, apresentadas nas Tabelas 1 e 2 (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica). No Brasil, a população de mulheres com 50 anos ou mais, no ano de 2000, foi de 14.508.639, com algumas diferenças de acordo com a região.

Tabela 1: População feminina total e de 40 anos ou mais no Brasil e grandes regiões em 1991.

População \ Regiões	Mulheres			Total	% ≤ 40 anos
	40 a 49 anos	50 a 64 anos	65 ou + anos		
Brasil	40,2	38,2	21,6	100,0	24,0
Norte	45,0	36,7	18,3	100,0	16,5
Nordeste	38,7	37,6	23,7	100,0	22,0
Centro-Oeste	46,3	37,4	16,3	100,0	19,7
Sudeste	39,8	38,7	21,5	100,0	26,5
Sul	40,5	38,4	21,1	100,0	25,8

Fonte: Fundação IBGE, Censo Demográfico de 1991.

Tabela 2: População feminina total e de 40 anos ou mais no Brasil e grandes regiões em 2000.

População \ Regiões	Mulheres			Total	% ≤ 40 anos
	40 a 49 anos	50 a 64 anos	65 ou + anos		
Brasil	40,2	36,6	22,7	100,0	28,3
Norte	45,0	35,9	19,1	100,0	19,4
Nordeste	38,1	37,5	24,4	100,0	25,7
Centro-Oeste	45,6	36,7	17,8	100,0	24,5
Sudeste	40,9	36,2	22,9	100,0	31,3
Sul	40,9	36,8	22,4	100,0	31,2

Fonte: Fundação IBGE, Censo Demográfico de 2000.

O climatério é o período que se segue à menopausa e se prolonga até a velhice ou maior idade. O início da velhice é impreciso (De Lorenzi et al., 2005). A epidemiologia do climatério se confunde com a epidemiologia da pós-menopausa. Climatério e pós-menopausa não representam doenças, porém são estados caracterizados pela crescente carência estrogênica e também pelos fenômenos do envelhecimento (De Lorenzi et al., 2005; Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica). A binômica carência estrogênica e envelhecimento podem acarretar processos patológicos e, calculando-se que em 2020 haverá mais de 1 bilhão de indivíduos acima de 60 anos de idade, o climatério e a pós-menopausa passam a constituir um tema principal de saúde pública. Fazendo-se a prevenção adequada nessas fases, melhora-se a sobrevivência e a qualidade de vida relacionada à saúde das mulheres interessadas (Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica).

O climatério é uma fase na qual se observa na mulher redução na capacidade de exercício, na força muscular e na massa óssea, bem como aumento do peso corporal e da prevalência de DM, de osteoporose e de DCVs (Sowers & La Pietra, 1995). Czarnecka e colaboradores (2004) citam em seu estudo que a disfunção endotelial é um importante fator na patofisiologia de DCVs, incluindo hipertensão, aterosclerose, hipercolesterolemia e doença arterial coronariana. A disfunção endotelial é um desequilíbrio entre fatores derivados do endotélio, favorecendo o excesso vasoconstritivo. O óxido nítrico é um fator anti-aterogênico importante, e sua disponibilidade reduzida contribui para uma disfunção endotelial. Estudos experimentais demonstram uma forte relação com hipertensão e alterações morfológicas e funcionais do endotélio (Czarnecka et al., 2004; NCEP, 2001). A deteriorização endotelial tem sido mostrada em ambos os sexos com o avanço da idade. Estudos experimentais e clínicos confirmam estes dados demonstrando uma vasodilatação anormal em mulheres que sofreram

procedimentos cirúrgicos ou tiveram início na menopausa especialmente na presença de riscos ateroscleróticos. De fato, verifica-se uma correlação entre a perda da função ovariana e a disfunção endotelial. O início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com o advento da menopausa e conseqüentemente da privação estrogênica (Brenner, 1988). A DCV na mulher menopausada muitas vezes envolve alterações na PA e em sua regulação. A PA é mais elevada em homens do que em mulheres até a faixa etária de 60 anos (Burt et al., 1995). Após esta fase, a PA (particularmente a sistólica) aumenta nas mulheres e a torna-se mais prevalente (Stamler et al., 1976) ou pelo menos igualmente prevalente em homens e mulheres. Os estudos da literatura vêm demonstrando que os hormônios ovarianos podem ser responsáveis pela PA mais baixa em mulheres pré-menopausa e, na sua falta ou redução, também pelo aumento da PA em mulheres menopausadas (Staessen et al., 1997) e em modelos animais de menopausa (Recckelhoff et al., 2000; Hernandez et al., 2000).

Assim, têm sido atribuídos aos hormônios estrogênicos a proteção cardiovascular que as mulheres apresentam até a menopausa (Stampfer et al., 1991). É freqüente em mulheres menopausadas a presença de intolerância a glicose, resistência à insulina e DM do tipo 2 (Sowers & La Pietra., 1995). Muir e colaboradores (1992) demonstram que o DM dobra o risco de desenvolvimento das doenças cardiocirculatória no homem e triplica nas mulheres.

1.6-Sedentarismo como Fator de Risco para Desenvolvimento da Síndrome Metabólica.

A inatividade física e baixo nível de condicionamento físico têm sido considerados fatores de risco para mortalidade prematura tão importante quanto fumo, dislipidemia e hipertensão arterial (Ciolac & Guimarães, 2004). Estudos epidemiológicos têm demonstrado

forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, DM, dislipidemia e obesidade (Ciolac & Guimarães, 2004; Negrão et al., 2005), somado a isso o sedentarismo, que é mais prevalente entre as mulheres após a menopausa (Sowers & La Pietra, 1995), duplica o risco de doença coronariana, efeito esse similar em magnitude ao do tabagismo, hipertensão ou do colesterol alto (Nieman, 1999). A inatividade física em mulheres menopausadas pode estar associada a redução na capacidade de exercício, na força muscular e na massa óssea, bem como ao aumento do peso corporal e da prevalência de DM, de osteoporose e de doenças cardiovasculares (Sowers & La Pietra, 1995).

Países desenvolvidos, por meio de instituições e organizações, têm concentrado seus esforços na área da saúde pública e na prevenção de várias doenças como as coronarianas e hipertensão. Para tanto, tem sido dada ênfase à redução do sedentarismo, mediante planos de adoção de atividade física regular para melhoria da saúde individual e coletiva. Nos Estados Unidos, mais de 60% dos adultos e em torno de 50% dos adolescentes são considerados sedentários, segundo o *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*. No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística apontam 80,8% de adultos sedentários, em um levantamento na cidade de São Paulo, encontraram uma prevalência de sedentarismo de 68,7% em adultos (Oehlschlaeger et al., 2004).

Negrão e colaboradores (2005) citam que uma metanálise relatou que sedentários apresentam o dobro de risco para desenvolver evento coronariano comparados aos fisicamente ativos, e que pode haver uma relação direta entre inatividade física e presença de múltiplos fatores de risco como os encontrados na SM (Ciolac e Guimarães, 2004). A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM e outras doenças.

Baixo condicionamento cardiorespiratório, pouca força muscular e sedentarismo aumentam a prevalência da SM em três a quatro vezes (Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004), sem nenhuma dúvida a SM engloba variáveis que aumentam os riscos para DCVs, (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005).

Negrão e colaboradores (2005) relatam que o primeiro estudo brasileiro sobre risco cardiovascular publicado em 1990 mostrou que na cidade de São Paulo o fator de risco com maior prevalência foi o sedentarismo (69,3%), e em ordem decrescente o tabagismo (37,9%), hipertensão arterial (22,3%), obesidade (18%) e alcoolismo (7,7%). Ordem de frequência muito semelhante foi observada em levantamento por questionário de 1.395 médicos do estado de São Paulo e em amostra aleatória dos habitantes do município de Porto Alegre, entre 15 e 64 anos de idade, sendo que, neste último, o sedentarismo (47%) foi seguido por tabagismo, obesidade e hipertensão arterial. Trinta e nove por cento (39%) desta população apresentou dois ou mais fatores de risco, sendo que apenas 22% não apresentaram nenhum deles. A forma como foi caracterizado o sedentarismo e o nível de atividade física, os ajustes realizados nas análises e a diferença de idade entre as populações estudadas poderiam justificar as diferenças entre as proporções encontradas, mas ainda assim o sedentarismo foi o fator de risco mais prevalente em todos os estudos brasileiros relacionados, como mostra o Quadro 2.

Quadro 2: Fatores de risco em diferentes populações brasileiras em porcentagem.

	Sedentarismo	Fumo	Hipertensão	Obesidade	Alcoolismo
São Paulo	69,3	37,9	22,3	18,0	7,7
Médicos SP	37,0	36,0	23,8	17,2	-
Porto Alegre	47,0	40,0	14,0	18,0	7,0
Rio de Janeiro	59,8-77,8	-	-	-	-
Niterói	85,0-94,0	-	-	-	-
Santa Catarina	34,8-67,0	20,6	-	-	57,2-18,8

Fonte: Cardiologia do Exercício Do Atleta ao Cardiopata, 2005.

Com isso, o condicionamento físico, a atividade física, bem como o treinamento físico deve ser estimulado para pessoas saudáveis e com múltiplos fatores de risco, desde que sejam capazes de participar de um programa de treinamento físico. Assim como a terapêutica clínica cuida de manter a função dos órgãos, a atividade física promove adaptações fisiológicas benéficas, promovendo as estes indivíduos saudáveis ou com fatores de riscos, um baixo ou nenhum custo com Sistema Único de Saúde (SUS).

1.7-Benefícios do Treinamento Físico em Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Síndrome Metabólica.

Numerosos estudos demonstraram os benefícios de saúde e de aptidão fisiológica, metabólica e psicológica associados ao treinamento físico. Além disso, vem crescendo o número de estudos epidemiológicos que apóiam a noção de que tanto um estilo de vida fisicamente ativo quanto um nível moderado e alto de aptidão cardiorrespiratória reduzem independentemente os riscos de várias doenças crônicas (American College of Sports Medicine, 2003).

Informações importantes para o planejamento e implemento de programas de incentivo à prática de atividade física e ao estilo de vida saudável podem ser obtidas em estudos epidemiológicos que envolveram mais de 3 mil homens e mulheres, com idade entre 20 e 69 anos. Entre os que faziam atividade física por mais de 1 hora por semana, comparados aos que não faziam, observou-se maior nível de HDL-colesterol, menor frequência cardíaca, menor índice de massa corpórea e menor número de cigarros fumados por dia (Negrão et al., 2005).

Manson e colaboradores (2002) demonstram que a atividade física tem sido associada com a redução dos riscos cardiovasculares, mas estudos epidemiológicos envolvendo mulheres e pequenos grupos étnicos são raros.

A prevalência de atividade física, realizada pelo menos 3 dias por semana, entre mais de 70 mil mulheres norte-americanas acompanhadas pelo estudo de coorte conhecido por Women's Health Initiative foi de 13% a 16%, dependendo do grupo étnico. As mulheres que relatam fazer atividade física são aquelas com índice de massa corpórea mais baixa, não-fumantes, com boa saúde e melhor condição sócio-econômica. O nível de atividade física

declinou com a idade, sobretudo depois dos 50 anos, fazendo com que os autores recomendem especial atenção à mulher no período perimenopausa (Negrão et al., 2005).

Uma revisão recente de estudos randomizados e controlados em mulheres menopausadas mostrou os benefícios do exercício no peso corporal, na massa óssea, na força e na resistência muscular, na flexibilidade, no consumo de oxigênio, na PA e no controle metabólico (Asikainen et al., 2004). Wegge e colaboradores (2004) demonstraram que os exercícios aeróbios diários associados a uma dieta rica em fibras e com baixo conteúdo de lipídios melhoraram os perfis metabólicos e lipídicos, reduziram a inflamação e as moléculas de adesão em mulheres menopausadas. Além disto, 8 semanas de treinamento físico induziu melhora na variabilidade da frequência cardíaca em mulheres pós-menopausa. Latour e colaboradores (2001) evidenciaram que o treinamento físico por 8 semanas em ratas ooforectomizadas (submetida à retirada bilateral do ovário) melhorou a resposta da insulina estimulada pelo teste de tolerância a glicose, sem alterar os níveis reduzidos de estradiol observados pós ooforectomia. Se o treinamento físico, não altera os níveis plasmáticos de estradiol os benefícios do condicionamento físico podem ser mediados por outros fatores induzidos por esta condição, tais como, melhora no perfil lipídico (Wegge et al., 2004), redução da resistência à insulina (De Angelis et al., 1999, 1997), redução do estresse oxidativo (De Angelis et al., 1997) e melhora do balanço autonômico cardiovascular (De Angelis et al., 2000 e 2004a; Silva et al., 1997; Barney et al., 1988; Mc`Donald et al., 1993; Negrão et al., 1992b).

O ganho de peso, que acompanha por vezes o DM, a HAS e o envelhecimento, é revertido e prevenido pela atividade física regular (De Angelis et al., 1997). O treinamento físico também pode reduzir a resistência à insulina em ratos machos velhos e hipertensos (De Angelis et al., 1997 e 1999).

Além disto, o treinamento físico pode provocar alterações neurovegetativas e cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada em ratos normotensos jovens (Negrão et al., 1992a), ou velhos (De Angelis et al., 1997), em camundongos (De Angelis et al., 2004a) e em humanos (Frick, 1967; Katona et al., 1982), associada a alterações na modulação autonômica cardíaca (Frick, 1967; Katona et al., 1982; Negrão et al., 1992^a; De Angelis et al., 2004a). O treinamento físico também foi eficiente em normalizar o prejuízo na contratilidade ventricular induzida pelo DM experimental (De Angelis et al., 2000).

Estudos realizados em humanos (Barney et al., 1988; Mc`Donald et al., 1993) e animais machos normotensos (Bedford & Tipton 1987; Negrão et al., 1992b; De Angelis et al., 2004a) têm detectado importantes modificações no arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento físico. Em ratos machos geneticamente hipertensos e em ratos machos diabéticos verificou-se melhora da sensibilidade barorreflexa após treinamento físico dinâmico (Silva et al., 1997; De Angelis et al., 2002b). Todavia, tais resultados não foram observados em ratos hipertensos por bloqueio da síntese do óxido nítrico (De Angelis et al., 1999).

Em um estudo recente La Rovere e seus colaboradores (2002) demonstraram que o treinamento físico após o infarto do miocárdio pode modificar favoravelmente a sobrevida em longo prazo de pacientes do sexo masculino e que este benefício está provavelmente relacionado à melhora da sensibilidade barorreflexa e conseqüentemente, do balanço autonômico após treinamento físico nestes indivíduos infartados.

Apesar do consenso dos benefícios do exercício físico regular na função cardiovascular global, os efeitos do treinamento físico no perfil hemodinâmico e autonômico têm sido estudados predominantemente em amostras do sexo masculino, principalmente em relação a trabalhos de experimentação animal. Além disto, os efeitos do treinamento físico na função cardíaca, no controle autonômico da circulação e nas alterações metabólicas em fêmeas

submetidas ao consumo crônico de frutose e a privação estrogênica não foram estudados. Considerando que mais de 60% de mulheres menopausadas em alguns países tem sobrepeso ou obesidade e que a obesidade central está associada com aumento dos riscos de DM e doenças cardiovasculares (Frank et al., 2005). O estudo da associação da privação estrogênica com a sobrecarga de frutose pode contribuir para elucidar se alterações na função cardíaca e na modulação autonômica tônica e reflexa que induziriam aumentado risco cardiovascular observado em mulheres menopausadas. Adicionalmente, o conhecimento desta complexa interação, bem como dos benefícios do treinamento físico, pode contribuir na busca mais precisa de intervenções terapêuticas no manejo de mulheres menopausadas com alterações metabólicas.

2-OBJETIVOS

2.1-Objetivo Geral

Verificar os efeitos do treinamento físico no controle autonômico da circulação, na função cardíaca e renal nas alterações metabólicas induzidas pela sobrecarga de frutose em ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos.

2.2-Objetivos Específicos

Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbio em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose e à privação dos hormônios ovarianos nos seguintes parâmetros:

- a) peso corporal;
- b) níveis plasmáticos de glicose e triglicerídeos;
- c) resistência à insulina;
- d) pressão arterial e frequência cardíaca;
- e) sensibilidade dos pressorreceptores;
- f) controle autonômico da frequência cardíaca, pela avaliação dos efeitos vagal e simpático e da frequência cardíaca intrínseca;
- g) função ventricular;
- h) função renal, através da avaliação do volume urinário e de parâmetros bioquímicos na urina.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1-Animais e Grupos.

Foram utilizados ratos Wistar fêmeas, pesando entre 50 e 55g com aproximadamente 22 dias de vida, provenientes do biotério da Universidade São Judas Tadeu de São Paulo. Este trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu, segundo parecer número 024/2005. Os animais foram mantidos agrupados, em ambiente com temperatura controlada (22^o - 24^oC) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro:escuro). A sobrecarga de frutose foi realizada pela ingestão de D-frutose na água de beber (100 g/L), a qual foi iniciada após o desmame dos animais e seguiu até o final do protocolo, comida e água foram oferecidas de modo irrestrito, sendo que a dieta foi normoprotéica (12% de proteínas). Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais a seguir relacionados:

- Grupo I – Ooforectomizadas sedentárias (OS): foram submetidas à cirurgia de ooforectomia bilateral com 2 meses e acompanhadas por 9 semanas (n=8).
- Grupo II – Ooforectomizadas treinadas (OT): foram submetidas à cirurgia de ooforectomia bilateral com 2 meses, e após 1 semana foram submetidas a treinamento físico em esteira ergométrica rolante (Imbramed TK-01) durante 8 semanas (n=8).
- Grupo III – Ooforectomizadas sedentária com sobrecarga de frutose (FOS): iniciaram a ingestão de frutose após o desmame, foram submetidas à cirurgia de ooforectomia bilateral com 2 meses sendo acompanhadas por mais 9 semanas (n=8).

- Grupo IV – Ooforectomizadas treinadas com sobrecarga de frutose (FOT): iniciaram a ingestão de frutose após o desmame, foram submetidas à cirurgia de ooforectomia bilateral com 2 meses e após 1 semana foram submetidas a treinamento físico em esteira ergométrica rolante durante 8 semanas (n=8).

As figuras abaixo ilustram a seqüência experimental do estudo (Figura 2 e 3).

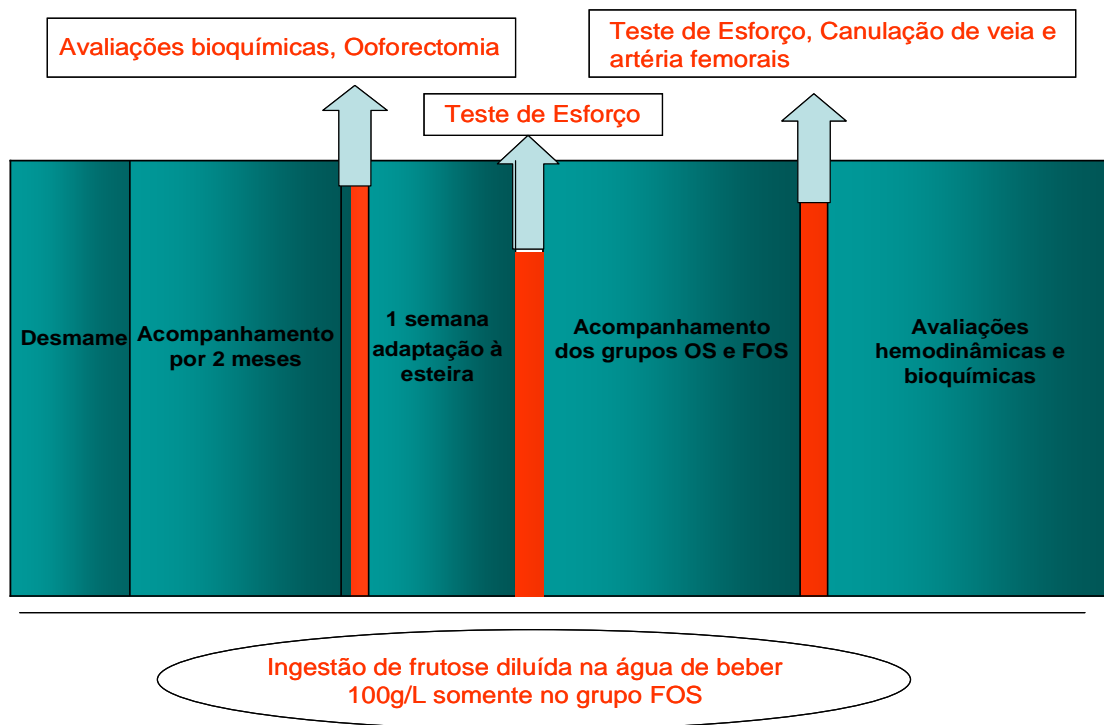


Figura 2: Seqüência experimental dos grupos sedentários, o grupo FOS foi tratado com frutose durante todo o protocolo.

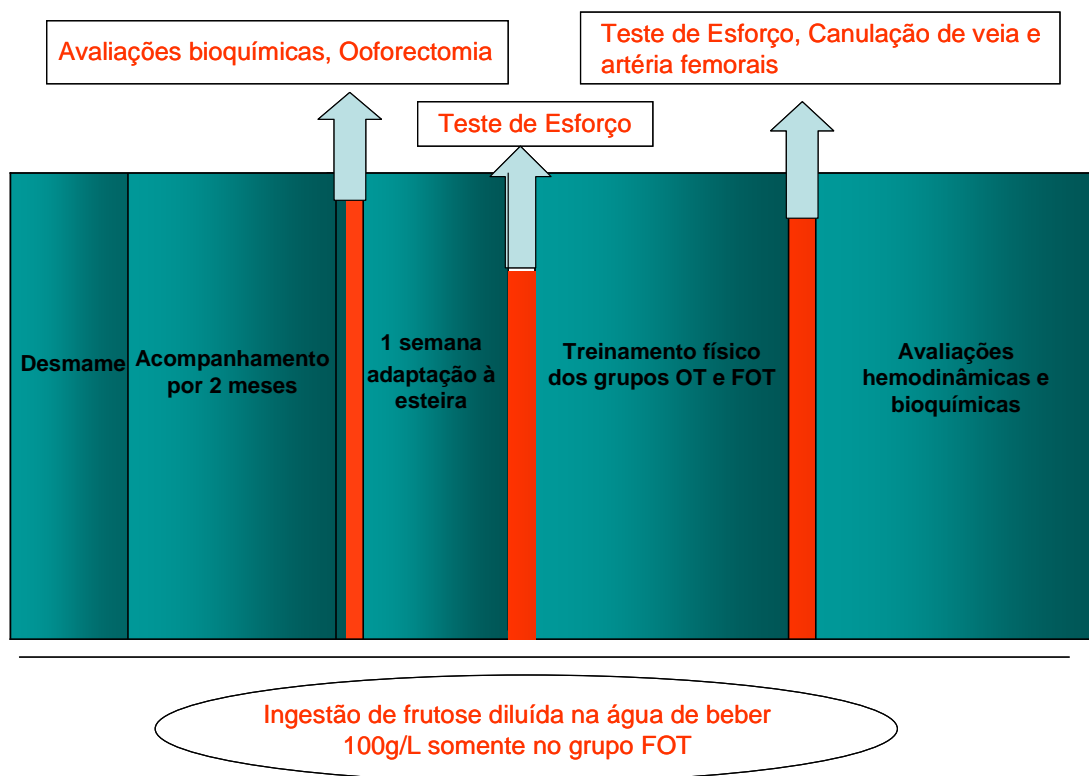


Figura 3: Seqüência experimental dos grupos treinados, o grupo FOT foi tratado com frutose durante todo o protocolo.

3.2-Indução do modelo de alteração metabólica.

As alterações metabólicas foram induzidas pela sobrecarga de D-frutose na água de beber (100 g/L) (Suzuki et al., 1997). O tratamento foi iniciado após o desmame dos animais e seguiu até o final dos experimentos, como mostra na Figura 4.



Figura 4: Foto ilustrando o tratamento de frutose na água de beber.

3.3-Ooforectomia Bilateral.

As ratas foram anestesiadas intra-peritonal (i.p.) com cloridrato de ketamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis[®]) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer[®]) e colocados em decúbito dorsal para que se realize uma pequena incisão (1 cm) em paralelo com a linha do corpo na pele e na musculatura no terço inferior na região abdominal. Os ovários foram localizados e foi realizada a ligadura dos ovidutos, incluindo os vasos sanguíneos. Os ovidutos foram seccionados e os ovários removidos. A musculatura e a pele foram suturadas e uma dose de antibiótico foi administrada (Benzetacil, 40 000 U/Kg, i.m) (Latour et al., 2001; Irigoyen et al., 2005). Na Figura 5 são apresentadas às etapas para realização da ooforectomia bilateral em ratas.

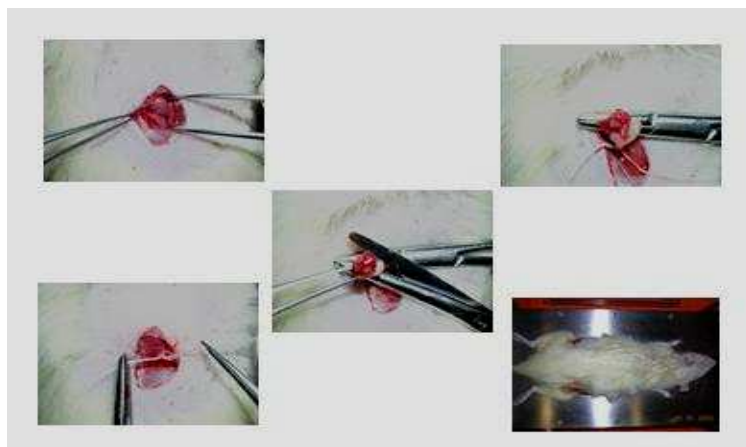


Figura 5: Etapas de realização da ooforectomia bilateral em ratas.

3.4-Teste de Esforço Máximo.

Todos os grupos estudados foram submetidos a um protocolo de teste de esforço máximo (TE) em esteira ergométrica no início (7 dias após a ooforectomia), na quarta semana e no final do programa de treinamento físico. Antes da realização do TE inicial, os animais foram adaptados em esteira ergométrica (10 minutos a 0,3 Km/h) durante pelo menos 3 dias. Estes testes serviram de base para prescrição do treinamento físico para os grupos treinados bem como para evidenciar melhora na capacidade de exercício após o período de treinamento físico. O teste consiste em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atinja a exaustão. O tempo de teste e a velocidade da última carga de exercício foram utilizados para avaliar a capacidade de exercício de cada grupo nos diferentes momentos do protocolo. Este protocolo de teste de esforço apresenta correlação significativa com a medida do consumo direto de oxigênio em ratos machos, conforme evidenciado por Rodrigues e colaboradores (2006) o que nos confere validade e fidedignidade para prescrição e controle do treinamento

físico. A Figura 6 ilustra a correlação ($r= 0,9$ $p<0,001$) entre a velocidade de corrida e o consumo de oxigênio, durante a realização de teste de esforço máximo em ratas ooforectomizadas obtidas em um estudo piloto.

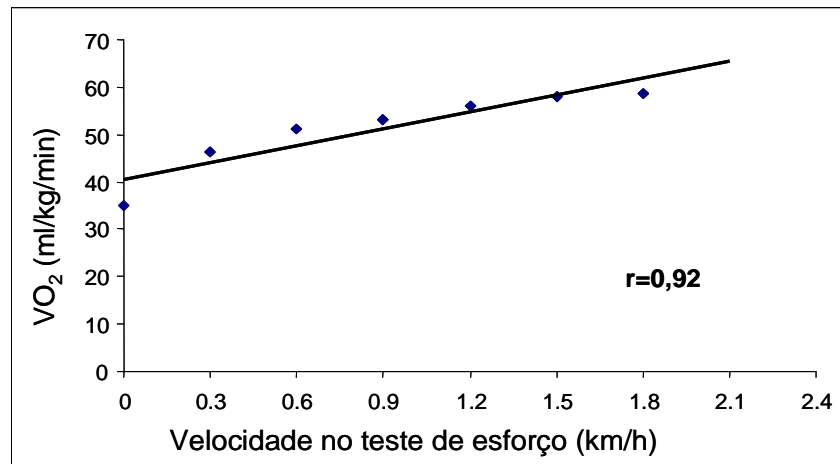


Figura 6: Correlação entre o consumo de oxigênio (VO₂) e a velocidade no teste de esforço (km/h) em ratas ooforectomizadas.

3.5-Treinamento Físico.

Após a cirurgia de ooforectomia os grupos de ratas treinadas foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas (5 dias por semana) e intensidade de 50 a 60% da velocidade máxima no teste de esforço inicial, conforme previamente descrito (De Angelis et al., 1997 e 1999; Irigoyen et al., 2005), e apresentado no Quadro 03 e Figura 7.

Quadro 03: Protocolo de treinamento físico dos grupos OT e FOT.

Semana	Duração (min)	Velocidade (Km/h) do treinamento (OT)	Velocidade (Km/h) do treinamento (FOT)
1 ^a	15 – 23	0,3 – 0,6	0,3 – 0,6
2 ^a	23 – 50	0,3 – 1,0	0,3 – 0,8
3 ^a	47 – 55	0,3 – 1,0	0,3 – 0,8
4 ^a	55 – 60	0,3 – 1,0	0,3 – 0,8
5 ^a	60	0,3 – 1,2	0,3 – 1,0
6 ^a	60	0,3 – 1,2	0,3 – 1,0
7 ^a	60	0,3 – 1,2	0,3 – 1,0
8 ^a	60	0,3 – 1,2	0,3 – 1,0

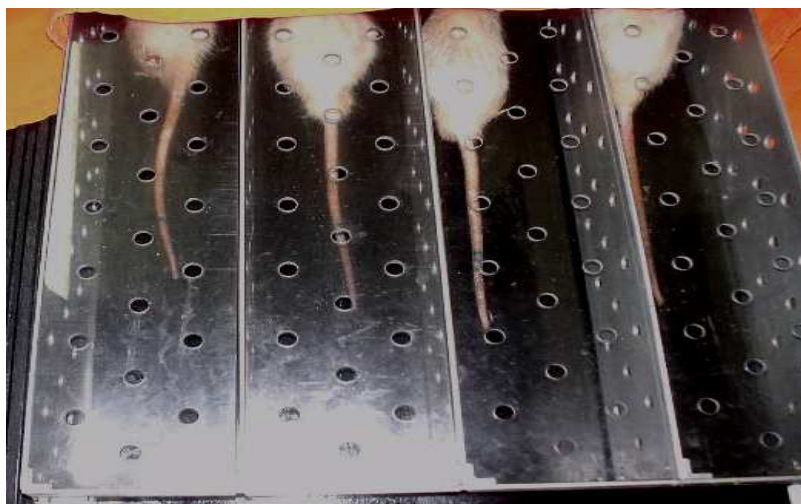


Figura 7- Fotografia de ratos submetidos ao protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica na USJT.

3.6-Avaliações Hemodinâmicas Sistêmicas.

Após o período de treinamento ou de acompanhamento dos animais, estes foram anestesiados (i.p.) com uma solução de cloridrato de cetamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis[®]) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer[®]). Logo após realizou-se a

incisão na região inguinal e inserção dos cateteres de tygon P10 no interior da veia e artéria femoral para injeção de drogas e registro de PA, respectivamente. As cânulas foram fixadas com fio de algodão na artéria e na veia e suas extremidades mais calibradas foram passadas subcutâneamente, exteriorizadas no dorso da região cervical, sendo fixadas com fio de algodão na pele, como mostra Figura 8 e 9.

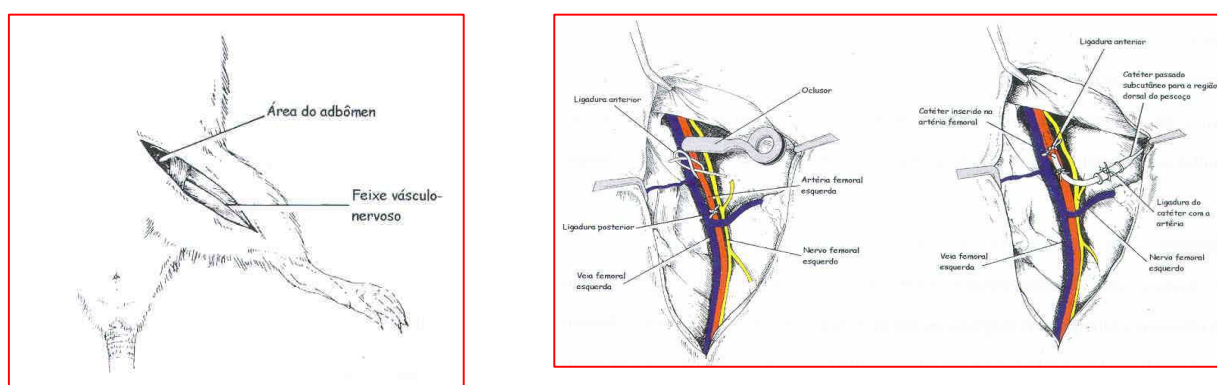


Figura 8: Esquema de incisão da região inguinal e canulação da artéria e veia femorais.

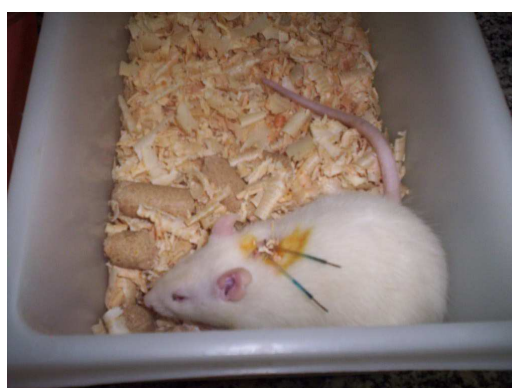


Figura 9: Foto ilustrando a exteriorização das cânulas.

Os animais foram mantidos em caixas individuais (Plexiglas, 25x15x10cm) durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas, iniciando-se no dia seguinte, após 24

horas, com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm (P50), permitindo livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético, (Blood Pressure XDCR, Kent[®] Scientific, Litchfield, CT, EUA) que, por sua vez, foi conectado a um pré-amplificador (STEMTECH BPMT-2, Quintron Instrument[®] Inc, Milwaukee, EUA) como mostra na figura 10.



Figura 10: Ilustração da conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético e do sistema de registro de pressão arterial.

Os sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments[®], Akron, OH, EUA), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 2000 Hz por canal.

A análise foi feita utilizando-se programa comercial associado ao sistema de aquisição. Este programa permite a detecção de máximos e mínimos da curva de pressão batimento a

batimento, fornecendo os valores de PAS, PAD e PAM, pela integral da área sob a curva no tempo. A FC foi determinada a partir do intervalo entre dois picos sistólicos.

As planilhas de dados obtidas foram analisadas em programa comercial para análise (Excel 5.0), onde foi calculada a média e desvio padrão de PAM, PAS, PAD e FC para cada animal.

3.7-Avaliação da Sensibilidade dos Pressorreceptores.

Após o registro da PA e da FC, uma extensão de aproximadamente 20 cm (P10) foi conectada na cânula venosa para posterior injeção de drogas vasoativas.

Fenilefrina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA) um potente estimulador α_1 cuja ação predominante se dá nas arteríolas periféricas causando vasoconstrição, foi usada para provocar aumento da PA. Esse aumento da PA é seguido de bradicardia reflexa comandada pelos pressorreceptores.

Nitroprussiato de sódio (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, UA) um potente vasodilatador tanto de arteríolas como de veias e cuja ação se dá por meio da ativação da guanilato ciclase e aumento da síntese de 3', 5'- guanosina monofosfato (GMP cíclico) na musculatura lisa de vasos e outros tecidos, foi usado para provocar queda da PA. Essa queda é seguida por uma resposta taquicárdica reflexa comandada pelos pressorreceptores.

Após os animais terem permanecido em condições de repouso por 15 minutos, a sensibilidade dos pressorreceptores foi testada através da injeção de fenilefrina (doses) e de nitroprussiato de sódio (doses). Fenilefrina e nitroprussiato foram injetados randomicamente entre os animais, iniciando-se a sessão com um ou outro fármaco como mostra na Figura 11.

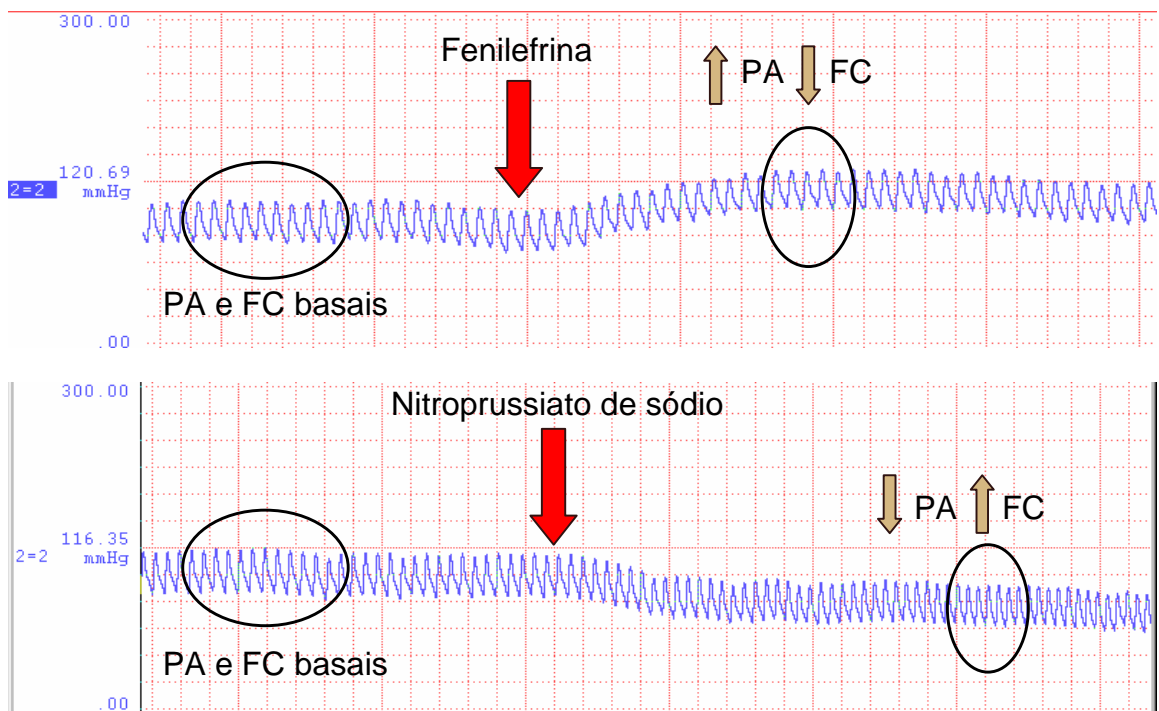


Figura 11: Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas. Observe a resposta reflexa dos pressorreceptores.

Para avaliação da sensibilidade dos pressorreceptores, o pico máximo ou mínimo da PAM foi comparado aos valores de PAM do período controle. Da mesma forma, a variação máxima da FC foi comparada com os valores de FC do período controle, imediatamente antes da injeção das drogas, para posterior quantificação das respostas. A sensibilidade barorreflexa foi avaliada pelo índice calculado através divisão da variação da FC pela variação da PAM.

3.8-Avaliação do Controle Autônomo.

O controle autonômico da FC no coração foi avaliado após o bloqueio farmacológico do sistema nervoso parassimpático e simpático com drogas anti-colinérgicas e beta-bloqueadoras. O bloqueio farmacológico do sistema nervoso parassimpático foi realizado com

administração endovenosa de um anti-colinérgico (MetilAtropina, 3mg/Kg, Sigma[®] –EUA), verificando-se a PA e a FC após 5 minutos. O bloqueio farmacológico do sistema nervoso simpático foi realizado com administração endovenosa de um beta-bloqueador (Propranolol, 4mg/Kg, Sigma[®] –EUA), verificando-se a PA e FC após 5 minutos.

A FC basal de cada rato foi considerada como sendo a média das frequências controle nos dois dias de experimento. Para o valor de FC atingido por cada droga foi considerada a resposta máxima de variação da FC após a administração de cada droga.

O efeito vagal (EV) foi calculado pela subtração da FC atingida após a metilatropina menos a FC em repouso no estado basal. O efeito do simpático (ES) representa a FC de repouso no estado basal menos a FC atingida após a administração do propranolol.

A FC intrínseca foi considerada como sendo a média das frequências cardíacas finais obtidas após o duplo bloqueio farmacológico nos dois dias de experimento.

3.9-Avaliações da Função Ventricular.

No dia seguinte as avaliações hemodinâmicas sistêmicas, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p.) e um cateter de polietileno P50 foi utilizado para a canulação do VE via artéria carótida direita. O cateter foi inserido até o ventrículo e sua posição determinada pela observação da característica onda de pressão ventricular.

Antes da colocação do cateter P50 no ventrículo, a PA da carótida foi registrada durante 5 minutos através da conexão da cânula arterial a um transdutor de pressão (Blood Pressure XDCR, Kent[®] Scientific, Litchfield, CT, EUA) que, por sua vez, estará conectado a um pré-amplificador (STEMTECH BPMT-2, Quintron Instrument[®] Inc, Milwaukee, EUA). Sinais de pressão ventricular esquerda foram gravados durante um período de 5 minutos em um

microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments[®], Akron, OH, EUA), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento a batimento com uma frequência de amostragem de 2000 Hz por canal, para estudo dos valores de máxima pressão sistólica ventricular, pressão diastólica final e derivada de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo, onde são demonstrados na Figura 12.

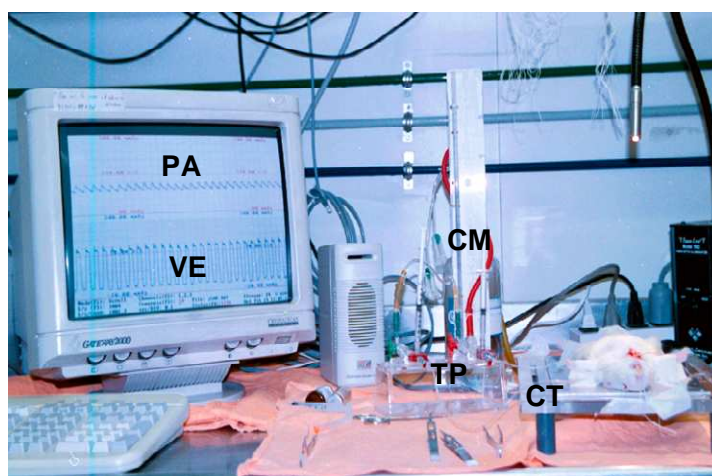


Figura 12 –Fotografia mostrando o sistema de registro de pressão arterial no rato. (PA) pressão arterial sistêmica; (VE) pressão ventricular esquerda; (TP) transdutores de pressão; (CM) coluna de mercúrio para calibração do sistema; (CT) cama térmica (direita).

Após o registro basal os animais foram submetidos a uma sobrecarga de volume (0,8 ml de salina/300 gramas de peso corporal e.v.) durante três minutos, sendo avaliados os parâmetros ventriculares acima citados nos minutos 1, 2 e 3 da sobrecarga de volume e da recuperação pós-sobrecarga de volume (1,2 e 3 minutos).

A análise da função ventricular foi feita utilizando-se programa comercial (Windaq, DATAQ Instruments, Akron, OH, EUA) associado ao sistema de aquisição. Este programa permite a derivação da onda de pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e detecção de

máximos e mínimos destas curvas batimento a batimento, fornecendo os valores das derivadas de contração (+ dP/dt) e de relaxamento (- dP/dt). As planilhas de dados obtidas foram analisadas em programa comercial para análise (Excel 5.0), onde foram calculados a média e desvio padrão da +dP/dt e da -dP/dt para cada animal. A PDF foi determinada pela detecção manual do ponto de inflexão no traçado da onda de pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Foram realizadas no mínimo 20 detecções por período do registro, ilustrada na Figura 13.

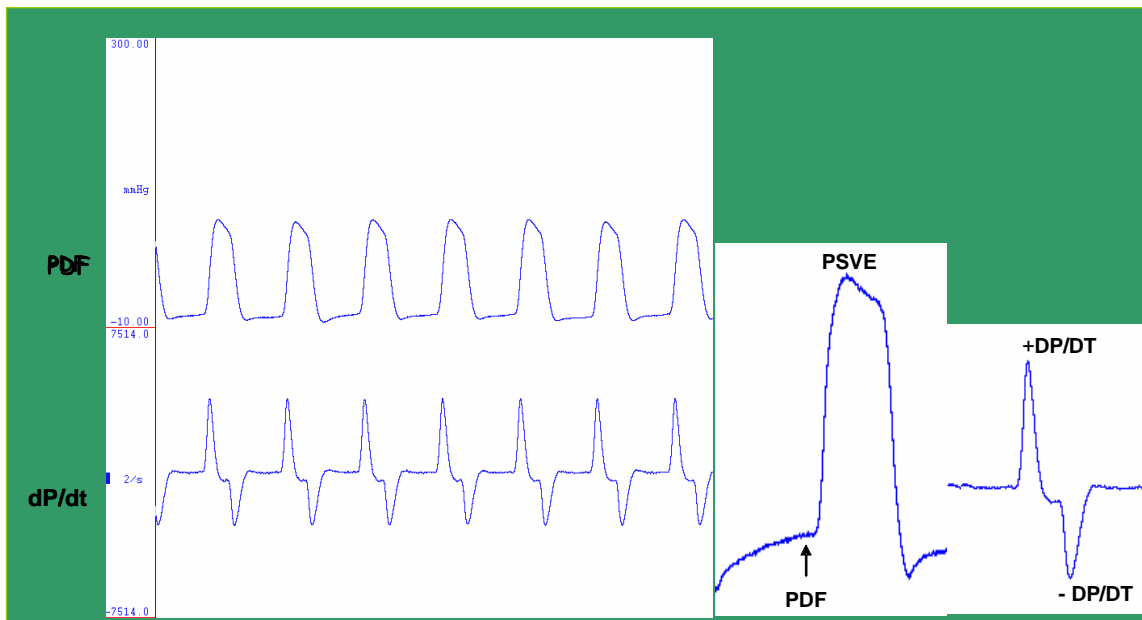


Figura 13: Registro da pressão ventricular e dp/dt de um animal do grupo OS.

3.10-Avaliações Bioquímicas.

3.10.1-Determinação dos níveis plasmáticos de glicose e triglicerídeos.

Os níveis plasmáticos de glicose e triglicerídeos foram determinados em jejum (4 horas) após 2 meses de tratamento com frutose nos grupos FOS e FOT e ao final do protocolo nos 4 grupos estudados através do uso dos aparelhos ADVANTAGE e ACCUTREND[®] da Roche[®] e suas fitas reagentes, Figura 14.



Figura 14: Aparelhos que foram utilizados para análises de níveis plasmáticos de glicose e triglicerídeos.

3.10.2-Determinação dos níveis plasmáticos de estradiol.

Para dosagem dos níveis plasmáticos de estradiol foram coletados 0,5 ml de sangue ao final do protocolo hemodinâmico. O sangue foi centrifugado e o plasma separado para dosagem dos níveis de 17 β -estradiol através do kit comercial US ESTRADIOL RIA DSL-4800[®] (Diagnostic Systems Laboratories[®] Inc. Texas-EUA).

3.10.3-Gaiola Metabólica, volume urinário e análises bioquímicas da urina.

Os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais durante 24 horas para coleta da urina e do volume urinário (Figura 15). Os animais ficaram durante 24 horas nas gaiolas para um período de adaptação com o novo ambiente. Depois de estabelecida a adaptação, as gaiolas foram limpas e os animais foram recolocados e mantidos nas gaiolas metabólicas durante 24 horas. Após a medida do volume urinário, as amostras de urina foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas do Incor (HC-FMUSP) para medidas automatizadas da glicose, proteína e creatinina urinária.



Figura 15: Ilustração da gaiola metabólica para coleta da urina.

3.10.4- Dosagem bioquímica das urinas de 24 horas.

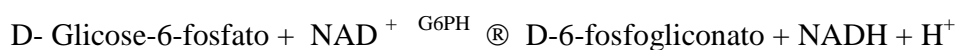
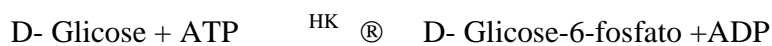
As dosagens bioquímicas, colorimétricas e enzimáticas das urinas foram feitas através do aparelho COBAS INTEGRA 700, utilizando métodos colorimétricos, enzimáticos, íons seletivos para a medida dos exames bioquímicos realizados. Cada um desses exames possui um Kit específico da Roche e, para cada reação um tempo, reagentes da Roche e medidas específicas.

Glicose

A glicose foi determinada através de método enzimático de referência automatizado com hexoquinase, utilizando a cassette Cobas Integra Glicose HK líquida que contém um sistema de reagentes para diagnóstico in vitro, para utilização nos sistemas Cobas Integra com vista à determinação quantitativa de glicose na urina.

Princípio do Teste

A hexoquinase (HK) catalisa a fosforilação da glicose pelo ATP, dando origem à glicose-6-fosfato e ADP. Para prosseguir a reação, uma segunda enzima, a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) catalisa a oxidação de glicose-6-fosfato pela NAD^+ dando origem ao NADH.



A concentração do NADH formado é diretamente proporcional à concentração de glicose. É determinada medindo o aumento da absorvância a 340nm.

Cálculo da glicose de 24 horas

Gramas de glicose/24 horas= Glicose na urina (g/dl) x volume total 24 horas/1000°

Creatinina

A dosagem de creatinina na urina foi determinada por reação cinética tamponada de Joffe sem desproteinização, utilizando a cassette Cobas Integra creatinina Jaffe contém um sistema de reagentes para diagnóstico in vitro, para utilização nos sistemas Cobas Integra, com vista à determinação quantitativa da concentração da creatinina na urina.

Princípio do Teste

Em solução alcalina, a creatinina reage com o picrato para formar um complexo amarelo-avermelhado.

Teste cinético colorimétrico: Amostra e adição do R1 (hidróxido de Na⁺); Adição do R2 (ácido pícrico) e início da reação creatinina + ácido pícrico complexo amarelo-avermelhado solução alcalina.

A taxa de formação do corante (intensidade de cor) é diretamente proporcional à concentração de creatinina da amostra. É determinada medindo o aumento da absorvância a 512nm.

Proteinúria

A medida de proteínas totais na urina foi determinada por método colorimétrico utilizando o complexo Molibdato-vermelho Piragalol, utilizando a cassete Cobas Integra de proteínas totais na urina, contém um sistema de reagentes para diagnóstico in vitro, para utilização nos sistemas Cobas Integra, com vista à determinação da concentração de proteínas totais na urina.

Princípio do Teste

O vermelho de pirogalol forma um complexo vermelho com molibdato com absorvância máxima a 470nm. A fixação de aminoácidos básicos de proteínas ao complexo molibdato-vermelho de piragalol induz um desvio espectral.

Teste colorimétrico: Amostra e adição do R1 (reativo para valor em branco); Adição alcalina, cobre bivalente reage com peptídeo das proteínas formando complexo púrpuro.

A intensidade cromática do complexo azul-púrpura, formado é diretamente proporcional à concentração de proteínas totais. É determinada medindo o aumento da absorvância a 583nm.

3.10.4-Teste de Tolerância à Insulina (ITT).

Os animais foram submetidos a jejum de 2 horas, foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg), e receberam uma injeção endovenosa de insulina (0,75 U/kg peso corporal) (Figura 16). A glicose plasmática foi medida a partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal utilizando-se de um glicosímetro (Accucheck, Roche) nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 minutos após a injeção de insulina. Os valores de glicemia dos minutos 4 a 16 foram usados para calcular a constante de queda da glicose plasmática (Kitt) de acordo com a descrição de Bonora et al. (1989). Este teste foi realizado após 2 meses de tratamento, (utilizando-se a veia caudal para injeção da insulina) nos grupos tratados com frutose e ao final do protocolo, após os registros hemodinâmicos em todos os grupos.



Figura 16: Ilustração da injeção de insulina através da veia caudal e aparelho utilizado para coleta de amostras de sangue.

3.11-Análise Estatística.

Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão. Para análise dos dados foi utilizado o software STATISTICS[®] 6.0 (Statsoft[®]). Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov, para verificar a normalidade das variáveis. O Teste *t* de *Student* e o teste de análise de variância (ANOVA) *two way*, seguido do teste complementar de Student Newman Keuls foram devidamente aplicados para análise dos dados. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

4-RESULTADOS

4.1-Peso Corporal.

A seguir são apresentados os resultados dos 4 grupos estudados com relação ao peso corporal. O desmame foi considerado como início do protocolo. Não houve diferença no peso corporal entre os grupos no início do protocolo ($66 \pm 1,4$ gramas). A partir da ooforectomia os animais foram pesados todas as semanas até as avaliações hemodinâmicas. No dia da ooforectomia (10ª semana), os grupos tratados com frutose (FOS e FOT) apresentaram peso corporal maior que os grupos OS e OT (Tabela 3).

Tabela 3-Peso corporal (gramas) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao longo do protocolo.

Semanas / Grupos	OS	OT	FOS	FOT
ooforectomia	$214 \pm 2,2$	$220 \pm 4,7$	$246 \pm 1,1^*$	$248 \pm 1,2^\ddagger$
1	$222 \pm 3,6$	$231 \pm 9,6$	$270 \pm 2,8^*$	$261 \pm 1,5^\ddagger$
2	$245 \pm 3,8$	$258 \pm 7,9$	$294 \pm 2,9^*$	$272 \pm 2,1^\ddagger$
3	$264 \pm 4,9^\#$	$272 \pm 4,5^\#$	$315 \pm 2,7^*$	$295 \pm 1,5^\ddagger$
4	$288 \pm 4,0^\#$	$285 \pm 5,7^\#$	$326 \pm 2,4^\#\#$	$306 \pm 1,5^\#\ddagger$
5	$300 \pm 4,5^\#$	$282 \pm 8,0^\#$	$336 \pm 2,5^\#\#$	$312 \pm 2,1^\#\ddagger$
6	$304 \pm 4,4^\#$	$285 \pm 8,6^\#$	$342 \pm 2,6^\#\#$	$313 \pm 1,9^\#\ddagger$
7	$306 \pm 3,2^\#$	$297 \pm 7,8^\#$	$349 \pm 2,5^\#\#$	$318 \pm 1,6^\#\ddagger$
8	$317 \pm 4,0^\#$	$298 \pm 8,0^\#^*$	$355 \pm 2,6^\#\#^*$	$319 \pm 1,1^\#\ddagger$
9	$329 \pm 4,3^\#$	$307 \pm 5,2^\#\#^*$	$365 \pm 3,4^\#\#^*$	$329 \pm 1,5^\#\ddagger^\ddagger$

Valores representam média \pm erro padrão médio (EPM). * $p < 0,05$ vs. OS; ‡ $p < 0,05$ vs. OT; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS, $^\#$ $p < 0,05$ vs. peso inicial no próprio grupo.

Todos os grupos apresentaram aumento de peso corporal ao final do protocolo quando comparado aos valores observados no dia da ooforectomia. As ratas do grupo OS apresentaram um maior ganho de peso quando comparadas ao grupo treinado OT. No final do protocolo, o grupo FOS apresentou maior ganho de peso corporal quando comparado aos grupos FOT, OS e OT.

A Figura 17 apresenta o peso corporal dos grupos no dia da ooforectomia e no final do protocolo.

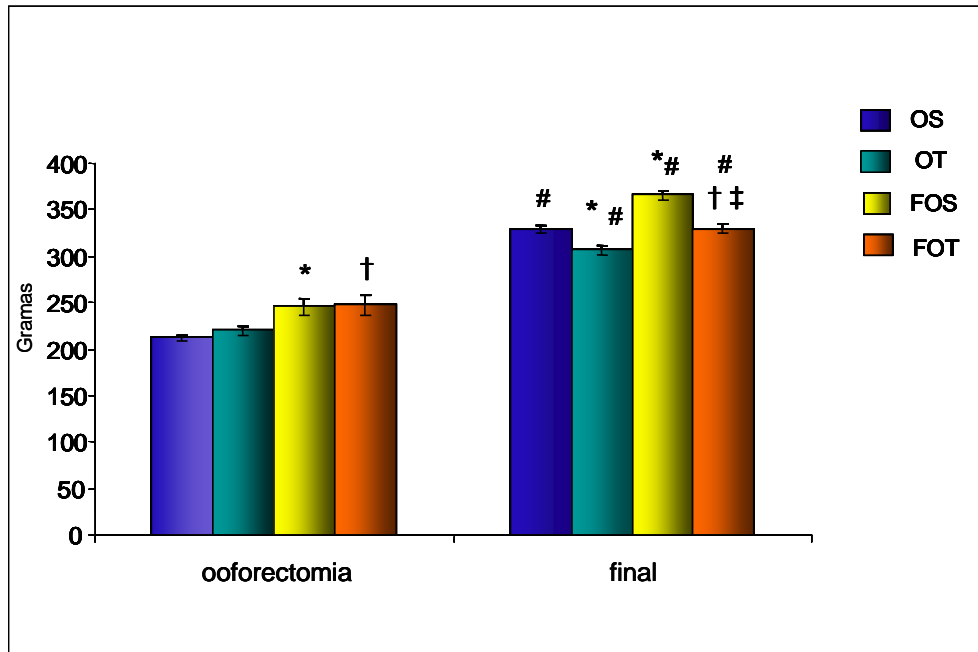


Figura 17-Peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no dia da ooforectomia e final do protocolo. * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OT; ‡ p< 0,05 vs. FOS; # p<0,05 vs. peso inicial no próprio grupo.

4.2-Consumo de Água (frutose) e Ração.

As Figuras 18 e 19 apresentam o consumo de água (frutose) e ração dos grupos estudados no final do protocolo. Os grupos FOS e FOT ($77,13 \pm 7,7$ ml FOS e $71,25 \pm 10,6$ ml FOT) aumentaram o consumo de água (frutose) quando comparado aos grupos OS e OT ($32,11 \pm 2,0$ ml OS e $28,86 \pm 2,2$ ml OT). O grupo FOS apresentou uma diminuição no consumo de ração entre os grupos estudados ($18,3 \pm 1,7$ g OS; $19,23 \pm 1,4$ g OT; $13,03 \pm 2,2$ g FOS e $18,72 \pm 1,3$ g FOT).

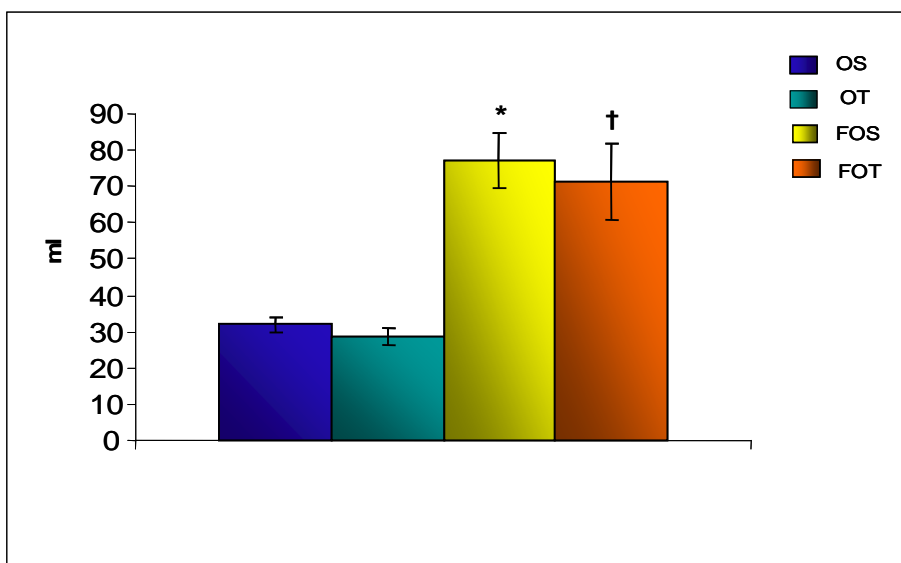


Figura 18-Consumo de água (frutose) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo. * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OT.

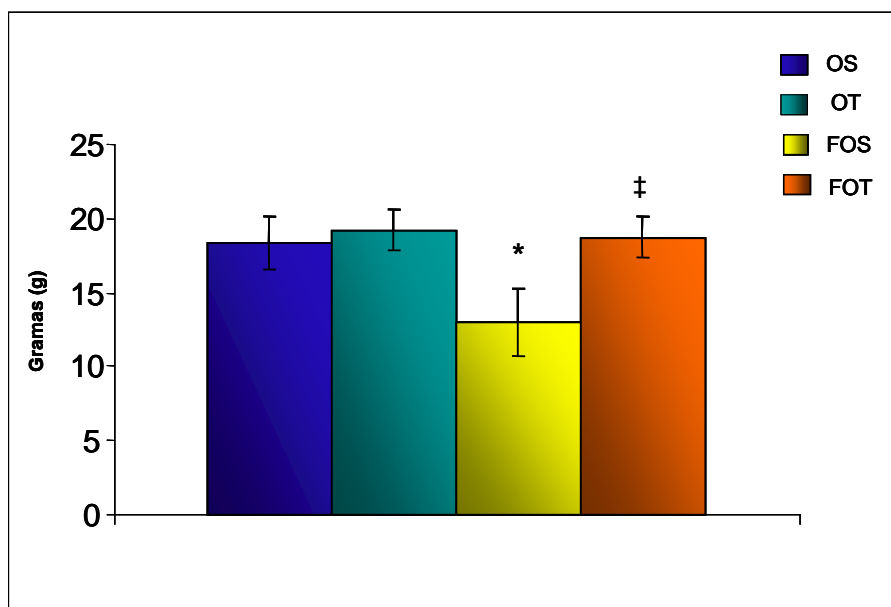


Figura 19-Consumo de ração dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo. ‡ $p < 0,05$ vs. FOS; * $p < 0,05$ vs. OS.

4.3-Tecido Adiposo Branco Visceral.

A Figura 20 apresenta o peso do tecido adiposo branco dos 4 grupos ao final do protocolo. Entre os grupos OS e OT não houve diferença significativa no peso de tecido adiposo. O grupo FOS ($9,92 \pm 0,7g$) apresentou um aumento de peso do tecido adiposo branco visceral quando comparado ao grupo OS ($5,89 \pm 0,5g$). Já o grupo FOT ($5,04 \pm 0,6g$) teve uma redução do tecido adiposo branco visceral quando comparado ao grupo FOS ($9,92 \pm 0,7g$) demonstrando que o treinamento físico foi eficaz em reduzir este parâmetro, mesmo com a sobrecarga de frutose.

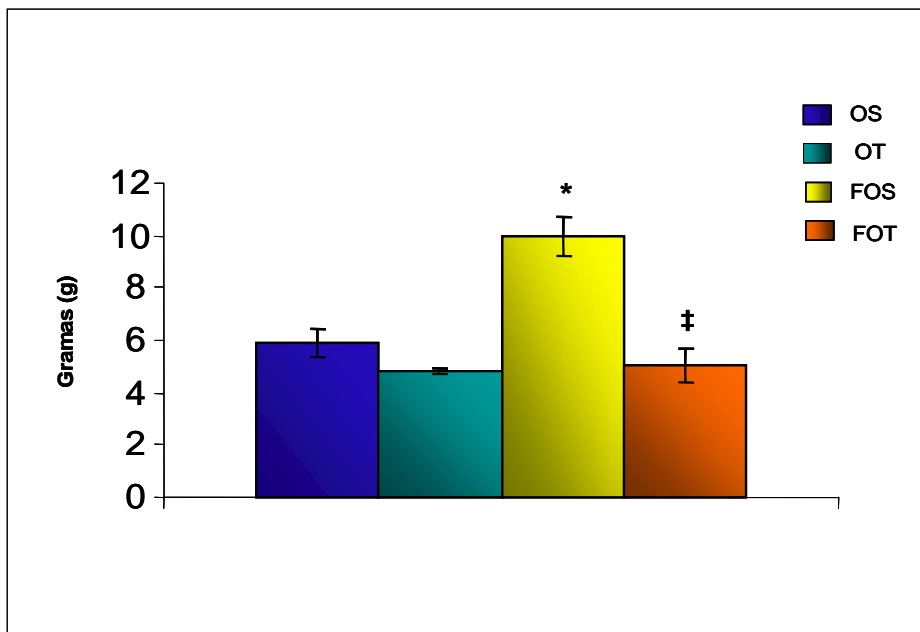


Figura 20-Tecido adiposo branco visceral dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) ao final do protocolo. * $p < 0,05$ vs. OS; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS.

4.4-Avaliações Bioquímicas.

Na Tabela 4 são apresentados os resultados de glicemia e triglicerídeos plasmáticos dos grupos FOS e FOT após 2 meses de protocolo (antes do início do período de treinamento físico). As ratas do grupo FOS e FOT apresentaram valores de glicemia e triglicerídeos plasmáticos semelhantes após 2 meses de tratamento com frutose.

Tabela 4-Valores plasmáticos de glicose e triglicerídeos dos grupos frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no início do protocolo, após 2 meses de tratamento com frutose.

Grupos Variáveis	Glicemia (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl)
FOS	85 ± 3,25	132 ± 3,25
FOT	85 ± 1,56	155 ± 9,75

Na Tabela 5 são apresentados os resultados de glicemia e triglicerídeos plasmáticos ao final do protocolo. As ratas do grupo OT e FOT apresentaram valores de glicemia inferiores aos das ratas do grupo FOS, evidenciando a eficácia do treinamento físico. Já o grupo OS apresentou valores de glicemia dentro da faixa de normalidade. O grupos FOS apresentou valores superiores de triglicerídeos plasmáticos quando comparados aos grupos OS, OT e FOT (Tabela 5, Figura 21).

Além disto, o grupo FOS aumentou os valores de triglicerídeos plasmáticos no final do protocolo (Tabela 5) quando comparado ao início do protocolo (Tabela 4). O treinamento físico foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de triglicerídeos no grupo FOT quando comparado ao grupo FOS e quando comparado aos seus valores iniciais (Tabela 4 e 5).

Tabela 5-Valores plasmáticos de glicose e triglicerídeos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT).

Grupos Variáveis	Glicemia (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl)
OS	81,26 ± 1,83	86,26 ± 3,02
OT	77,33 ± 1,88	81,83 ± 1,21
FOS	90,08 ± 0,85*	194,50 ± 5,11* #
FOT	81,20 ± 0,99‡	117,88 ± 4,86 ‡ #

Dados representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS; ‡ p< 0,05 vs FOS; # p< 0,05 vs. peso inicial no próprio grupo.

As Figuras 21 e 22 apresentam a glicemia e triglicerídeos plasmáticos dos grupos ao final do protocolo.

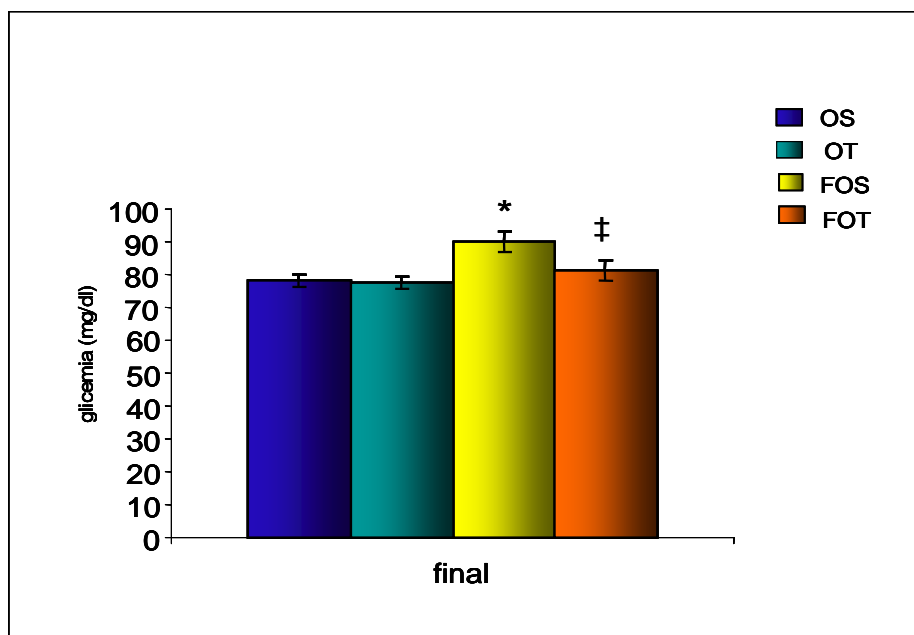


Figura 21-Glicemia dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo. * p< 0,05 vs. OS; ‡ p< 0,05 vs. FOS.

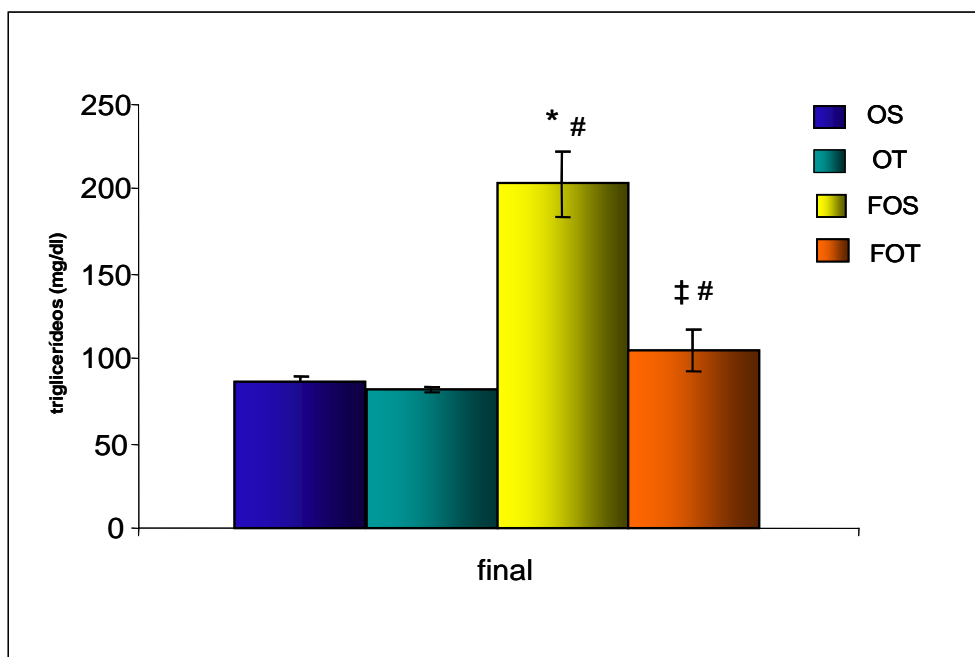


Figura 22-Triglicerídeos plasmáticos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo. * $p < 0,05$ vs. OS; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS; # $p < 0,05$ vs. triglicerídeos no próprio grupo.

Os animais foram submetidos ao teste de tolerância à insulina (ITT), no qual a glicose plasmática foi medida nos tempos basal e 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina no final do protocolo. No início do protocolo os grupos FOS e FOT apresentaram uma constante de decaimento da glicose (KITT) semelhante ($5,30 \pm 0,13$ mg/dl/min no grupo FOS vs $4,93 \pm 0,11$ mg/dl/min no grupo FOT). O grupo FOS apresentou menor sensibilidade à insulina ($3,23 \pm 0,12$ mg/dl/min) ao final do protocolo quando comparado aos seus valores iniciais. Observou-se que a constante de decaimento da glicose plasmática (KITT) entre os tempos de 4 a 16 min foi menor no grupo OS quando comparado ao grupo OT no final do protocolo ($3,85 \pm 0,50$ mg/dl/min OS vs $6,05 \pm 0,50$ mg/dl/min OT). O grupo FOT teve uma tendência de redução no KITT ($p < 0,1$) em relação ao grupo FOS ($3,23 \pm 0,12$ mg/dl/min no FOS vs $4,26 \pm$

0,44 mg/dl/min no FOT), porém o grupo FOT apresentou menor KITT quando comparado ao grupo OT. Os resultados são apresentados na Figura 23.

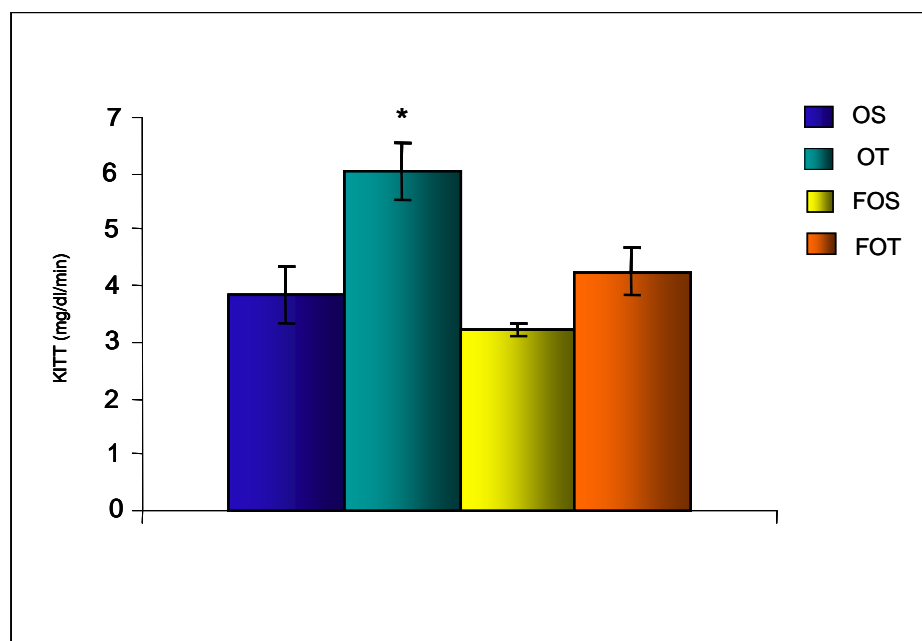


Figura 23-Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT) no final do protocolo. * $p < 0,05$ vs. OS.

Os níveis de estradiol dosados nos 4 grupos apresentaram valores abaixo da faixa de detecção do kit de radiomunoensaio, comprovando a eficácia da cirurgia de ooforectomia.

4.5-Capacidade Física.

Em relação à capacidade física, foram realizados testes de esforço máximo, 1 semana após a ooforectomia (TE1), na quarta semana (TE2) e ao final (TE3) do protocolo. No TE1 os grupos OS e OT apresentaram desempenhos semelhantes, mas melhores quando comparados aos grupos FOS e FOT (Tabela 6). No TE2 os grupos FOS e FOT apresentaram menor desempenho em relação aos grupos OS e OT, respectivamente. Todavia, no TE3 as ratas do

grupo OT e FOT mostraram aumento na velocidade máxima alcançada em relação aos grupos OS e FOS, respectivamente. Nos grupos OT e FOT observaram-se também diferenças significativas entre o TE1 e o TE3. O grupo OT apresentou uma maior velocidade quando comparado ao grupo FOT.

Tabela 6 - Velocidade máxima (km/h) alcançada nos testes de esforço máximos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e ooforectomizado treinado (FOT) ao longo do protocolo.

Grupos	TE1	TE2	TE3
OS	2,28 ± 0,08	2,01 ± 0,09	2,05 ± 0,09
OT	2,1 ± 0,15	2,38 ± 0,17	2,7 ± 0,13* #
FOS	1,7 ± 0,02*	1,6 ± 0,02*	1,6 ± 0,01*
FOT	1,7 ± 0,01†*	2,18 ± 0,01‡	2,05 ± 0,02† ‡ #

Valores representam média ± EPM. TE1: teste de esforço inicial; TE2: teste de esforço na quinta semana de protocolo; TE3: teste de esforço ao final do treinamento físico. * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OT; ‡ p< 0,05 vs. FOS; # p<0,05 vs. TE1 no próprio grupo.

Dessa forma, observou-se manutenção e até mesmo redução nos valores da capacidade física dos grupos OS e FOS no TE1 quando comparado aos TE2 e TE3. Cabe salientar que o grupo FOS teve uma menor capacidade física nos TE1, TE2 e TE3 quando comparado ao grupo OS. No decorrer do protocolo, ao longo das oito semanas de acompanhamento, houve um gradativo aumento no condicionamento dos grupos OT e FOT, demonstrando a eficácia do treinamento físico aplicado. Para uma melhor visualização, a Figura 24 apresenta os resultados dos testes iniciais (TE1) e finais (TE3) dos 4 grupos.

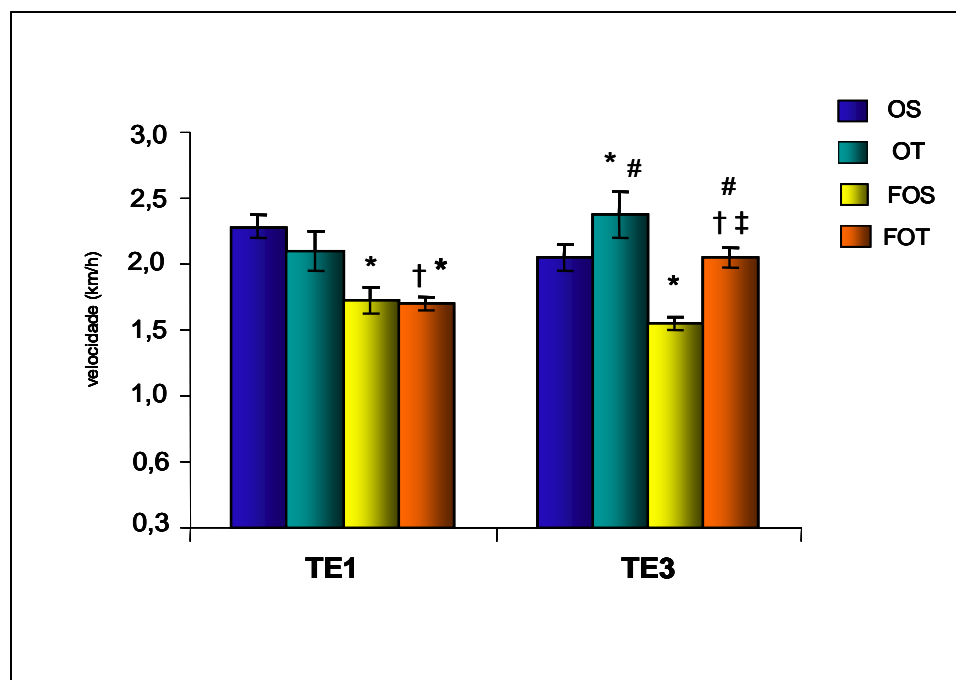


Figura 24 - Velocidade alcançada nos testes de esforço (TE1: inicial e TE3: final) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * $p < 0,05$ vs. OS; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS; † $p < 0,05$ vs. OT; # $p < 0,05$ vs. TE1 no próprio grupo.

4.6-Avaliações Hemodinâmicas Sistêmicas.

As avaliações hemodinâmicas sistêmicas (PAD, PAS, PAM e FC) em repouso podem ser observadas na Tabela 7.

Com relação aos dados do grupo OS, evidenciou-se valor pressórico médio de ~121 mmHg, sendo este um valor acima da faixa de normalidade. As ratas OT apresentaram valor pressórico médio de ~113 mmHg, este dentro dos padrões de normalidade. No grupo FOS, a pressão arterial média foi ~109 mmHg, e o grupo FOT apresentou valores médios de ~111 mmHg, também dentro da faixa de normalidade. Desta forma, observou-se que o treinamento físico foi eficiente em atenuar o aumento da PAM no grupo OT (Figura 25). Além disto,

ocorreram alterações semelhantes às observadas na PAM, tanto para PAD quanto para PAS nos grupos estudados (Tabela 7).

Tabela 7 - Pressão arterial e frequência cardíaca em repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT).

Grupos Variáveis	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
OS	104 ± 2,4	141 ± 3,7	121 ± 2,5	377 ± 5,5
OT	95 ± 1,5*	132 ± 2,2*	113 ± 1,5*	345 ± 8,4*
FOS	93 ± 2,2*	129 ± 1,5*	109 ± 1,7*	363 ± 5,4
FOT	95 ± 1,8	129 ± 2,5	111 ± 1,4*	339 ± 5,8‡

Valores representam média ± EPM. PAS: pressão arterial sistólica, PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca. * p < 0,05 vs. OS; ‡ p < 0,05 vs. FOS.

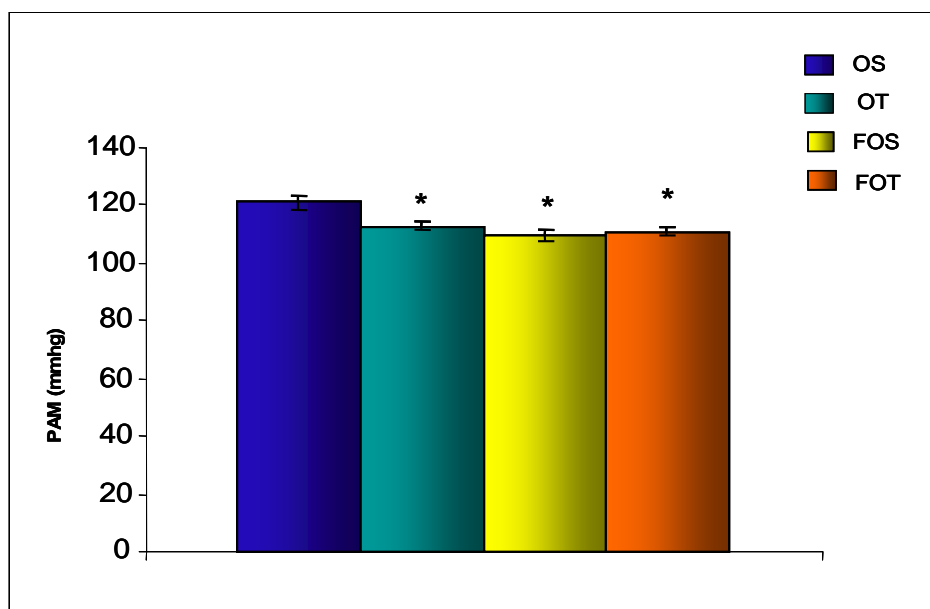


Figura 25-Pressão arterial média (PAM) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * p < 0,05 vs. OS.

Os animais do grupo OT e FOT apresentaram bradicardia de repouso quando comparados ao grupo OS e FOS, respectivamente, evidenciando a eficácia do treinamento físico (Tabela 7, Figura 26).

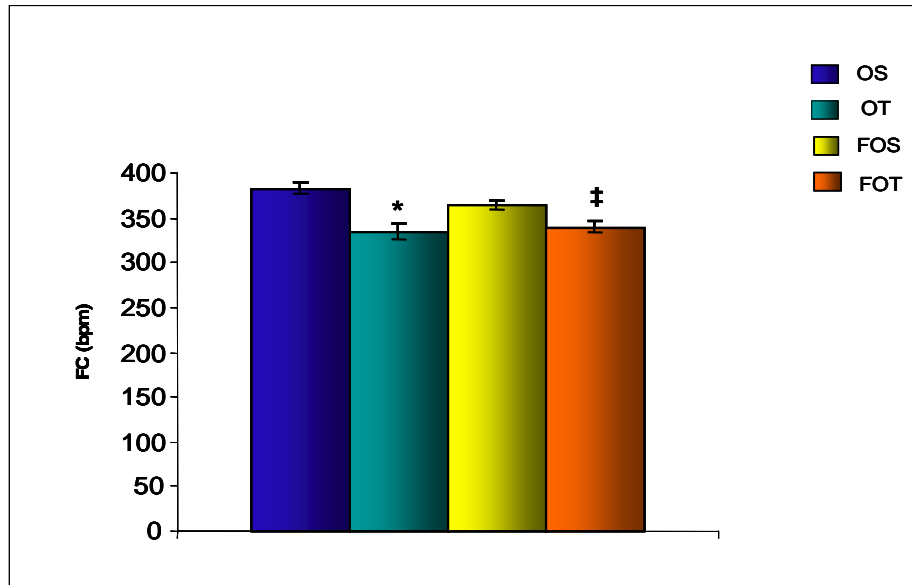


Figura 26-Frequência cardíaca (FC) de repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * $p < 0,05$ vs. OS; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS.

4.7-Avaliação da Sensibilidade dos Pressorreceptores.

Na Figura 27 observa-se a sensibilidade dos pressorreceptores dos 4 grupos estudados.

O treinamento físico aumentou a sensibilidade dos pressorreceptores nas ratas ooforectomizadas avaliada pelas respostas de taquicardia reflexa ($2,37 \pm 0,22$ no grupo OS vs $4,26 \pm 0,34$ bpm/mmHg no grupo OT) e bradicardia reflexa ($-1,31 \pm 0,18$ no grupo OS vs. $-1,88 \pm 0,13$ bpm/mmHg no grupo OT). De forma semelhante, o grupo FOT apresentou um aumento da sensibilidade dos pressorreceptores em relação ao grupo FOS nas respostas de

bradicárdica reflexa ($-1,42 \pm 0,07$ bpm/mmHg no grupo FOS vs. $-2,17 \pm 0,10$ bpm/mmHg no grupo FOT), induzidas por aumento da PA e resposta taquicárdica reflexa, induzidas por diminuição da PA ($-3,31 \pm 0,07$ bpm/mmHg no grupo FOS vs. $-3,72 \pm 0,08$ bpm/mmHg no grupo FOT) (Figura 22).

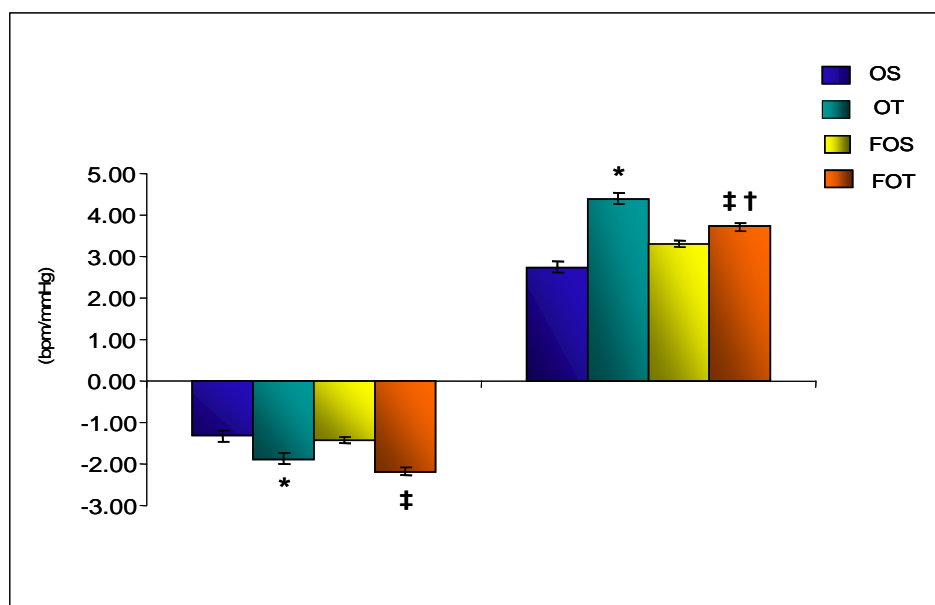


Figura 27 - Sensibilidade dos pressorreceptores avaliada pelos índices de bradicardia e taquicardia reflexa (bpm/mmHg) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * p < 0,05 vs. OS; † p < 0,05 vs. OT; ‡ p < 0,05 vs. FOS.

4.8-Avaliações do Controle Autônomo da Frequência Cardíaca.

A avaliação do controle autônomo realizado através do bloqueio parassimpático com atropina e do simpático com propranolol está apresentada na Tabela 8, Figuras 28 e 29. Nos grupos treinados OT e FOT o efeito vagal (EV) foi maior quando comparado aos grupos OS e FOS, respectivamente. O efeito simpático (ES) foi maior no grupo FOS em relação ao grupo OS. No grupo FOT foi observado uma diminuição do ES quando comparado ao grupo OT e FOS. Não houve diferença entre os grupos na frequência cardíaca intrínseca.

Tabela 8 - Efeitos vagal, simpático e frequência cardíaca intrínseca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT).

Grupos Variáveis	Efeito vagal (bpm)	Efeito simpático (bpm)	FCI (bpm)
OS	44 ± 2	31 ± 6	347 ± 9
OT	80 ± 13 *	40 ± 16	357 ± 7
FOS	45 ± 7	54 ± 10 *	358 ± 3
FOT	76 ± 12 ‡	20 ± 3 † ‡	365 ± 2

Dados representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS; ‡ p< 0,05 vs. FOS.

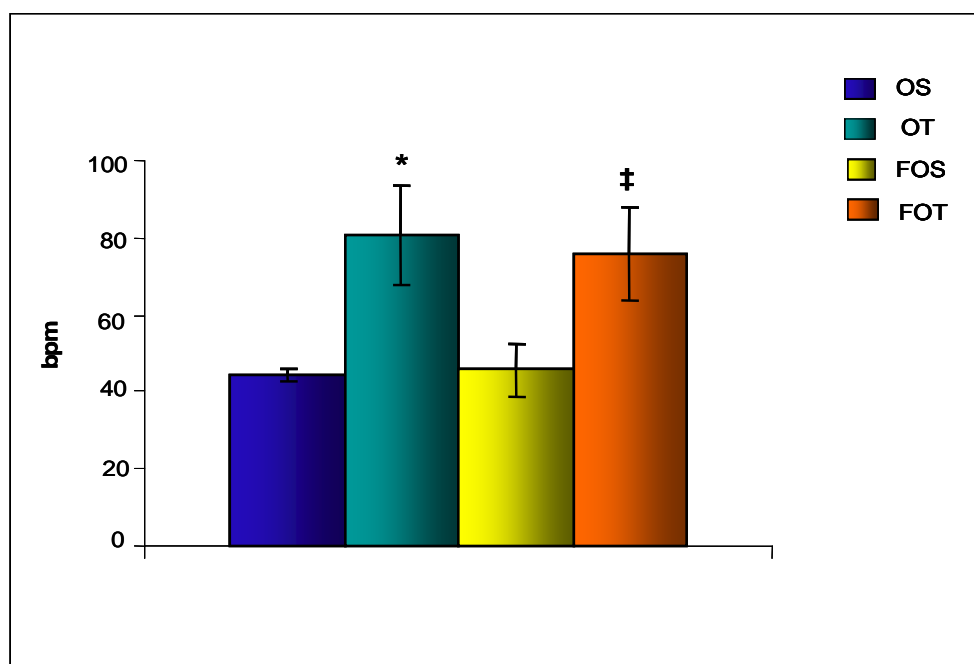


Figura 28 - Efeito vagal (bpm) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * p< 0,05 vs. OS; ‡ p< 0,05 vs. FOS.

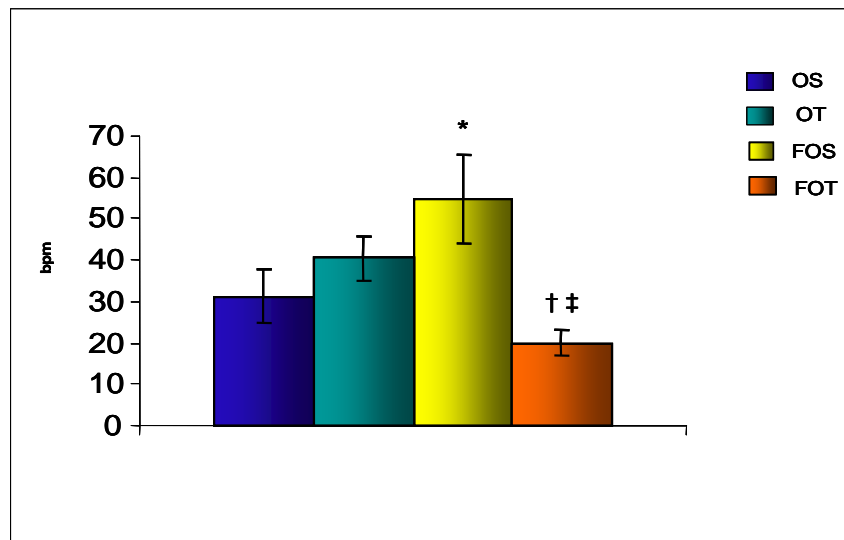


Figura 29 - Efeito simpático (bpm) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT). * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OT; ‡ $p < 0,05$ vs. FOS.

4.9-Avaliações da Função Ventricular.

Os resultados das medidas da função ventricular avaliada de forma direta pela cateterização do ventrículo esquerdo são apresentados na Tabela 9.

Os resultados das derivadas de relaxamento ($-dP/dt$) evidenciaram aumento da velocidade de relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) do grupo OT quando comparado ao grupo OS em todas as situações avaliadas neste trabalho. Os valores das derivadas de contração ($+dP/dt$) do VE, não apresentaram diferenças significativas na situação basal entre os grupos OS e OT. Já no 3º minuto de sobrecarga ocorreu aumento da velocidade de contração no grupo OT quando comparado ao grupo OS. O grupo OS apresentou redução da PSVE, da $+dp/dt$ e da $-dp/dt$ no 3º minuto da sobrecarga em relação à avaliação basal, o que não foi observado nos demais grupos estudados. O aumento da PDF foi observado no grupo OS e OT no 3º minuto de sobrecarga com relação à situação basal e no 3º minuto retorno.

Os grupos FOS e FOT não apresentaram diferença entre eles nos diferentes momentos de avaliação da função ventricular.

Tabela 9-Pressão sistólica ventricular (mmHg), pressão diastólica final (mmHg), derivadas de contração e de relaxamento do ventrículo esquerdo (mmHg/seg) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado treinado (OT), frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT).

Variáveis Grupos	OS	OT	FOS	FOT
PSVE basal	134 ± 4,9	130 ± 6,0	134 ± 5,4	128 ± 5,6
PDF basal	1,1 ± 1,1	-0,1 ± 0,5	-0,11 ± 0,7	0,67 ± 0,9
+ dP/dt basal	8.690 ± 634	10447 ± 584	9.690 ± 775	9.375 ± 634
- dP/dt basal	-7.399 ± 582	-9.733 ± 337*	- 8.002 ± 530	-7.414 ± 571†
PSVE sob1	132 ± 5,7	129 ± 5,4	132 ± 4,6	130 ± 6,0
PDF sob1	3,3 ± 1,49	1,6 ± 0,8	2,9 ± 0,3	1,3 ± 1,0
+ dP/dt sob1	7.560 ± 570	10.175 ± 591*	9.138 ± 300	9.356 ± 876
- dP/dt sob1	-6.634 ± 584	-9.183 ± 380*	-7.895 ± 168	-7.615 ± 726
PSVE sob2	120 ± 4,2	134 ± 5	130 ± 5,7	131 ± 6,0
PDF sob2	7,9 ± 0,62#	5,5 ± 2,5#	2,1 ± 0,4	2,4 ± 1,2
+ dP/dt sob2	6.909 ± 477	10.024 ± 546*	9.403 ± 286	9.148 ± 827
- dP/dt sob2	-6.150 ± 561	-8.937 ± 356*	-7.540 ± 173	-7.698 ± 774
PSVE sob3	120 ± 4,1	134 ± 4,1	128 ± 7,7	130 ± 6,4
PDF sob3	9,7 ± 0,79#	8,7 ± 2,5#	5,3 ± 0,9#	3,0 ± 0,9
+ dP/dt sob3	6.496 ± 529	9.655 ± 525*	9.538 ± 722	8.441 ± 815
- dP/dt sob3	-5.636 ± 588	-8.525 ± 373*	-7.390 ± 555	-7.047 ± 819
PSVE ret1	120 ± 3,7	135 ± 5,4	132 ± 6,1	129 ± 6,6
PDF ret1	9,5 ± 0,78#	8,5 ± 2,1#	5,6 ± 0,6#	3,5 ± 0,9
+ dP/dt ret1	7.280 ± 496	9.872 ± 480*	8.896 ± 238	7.979 ± 923
- dP/dt ret1	-6.128 ± 558	-8.530 ± 314*	-7.340 ± 160	-7.303 ± 777
PSVE ret2	119 ± 4,6	134 ± 5,1	130 ± 6,3	128 ± 6,2
PDF ret2	8,4 ± 0,81#	5,5 ± 1,6#	4,9 ± 0,6#	2,7 ± 1,0
+ dP/dt ret2	7.674 ± 510	10.010 ± 500*	8.780 ± 254	7.379 ± 964
- dP/dt ret2	-6.512 ± 498	-8.699 ± 328*	-6.770 ± 160	-6.500 ± 819‡
PVSE ret3	118 ± 5,3	132 ± 5,1	123 ± 8,1	127 ± 6,1
PDF ret3	6,8 ± 0,81#	4,5 ± 1	2,9 ± 0,6	2,9 ± 1,5
+ dP/dt ret3	7.482 ± 624	10.050 ± 515*	9.229 ± 807*	8.312 ± 831
- dP/dt ret3	-6.203 ± 584	-8.715 ± 373*	-6.885 ± 549	- 6.733 ± 857‡

Valores representam média ± EPM. Basal (basal), 1º minuto de sobrecarga (sob1), 2º minuto de sobrecarga (sob2), 3º minuto de sobrecarga (sob3), 1º minuto de retorno (ret1), 2º minuto de retorno (ret2), 3º minuto de retorno (ret3). * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OT; ‡ p< 0,05 vs. FOS; # p<0,05 vs. o próprio grupo no basal.

4.10-Função Renal.

A Tabela 10 apresenta diferenças do volume urinário e das avaliações bioquímicas da urina nos grupos FOS e FOT. Os grupos FOS e FOT apresentaram glicosúria e aumento do volume urinário em relação a padrão estabelecido para ratos, no entanto não houve diferença entre os grupos avaliados. A relação proteína/creatinina evidenciou redução significativa no grupo FOT em relação ao grupo FOS.

Tabela 10: Avaliação bioquímica da urina dos grupos frutose ooforectomizado sedentário (FOS) e frutose ooforectomizado treinado (FOT).

Variáveis	FOS	FOT
Grupos		
Volume urinário (ml)	41,27 ± 4,5	28,00 ± 3,8
Glicose (g/l)	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,01
Proteína/Creatinina (g/l)	1,10 ± 0,13	0,30 ± 0,05 ‡

Valores representam média ± EPM. ‡ p < 0,05 vs. FOS.

5-Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico no controle autonômico da circulação, na função cardíaca e renal nas alterações metabólicas induzidas pelo consumo crônico de frutose em ratas submetidas à privação estrogênica.

Os resultados demonstraram prejuízos na capacidade física, no perfil metabólico, hemodinâmico e autonômico em ratas ooforectomizadas sedentárias e ratas ooforectomizadas sedentárias submetidas à sobrecarga de frutose. Entretanto, o achado mais importante de nosso trabalho foi que o treinamento físico atenuou a maioria das disfunções decorrentes da privação estrogênica nos grupos submetidos (FOT) ou não a ingestão de frutose (OT).

5.1-Avaliação do Peso Corporal e Parâmetros Metabólicos.

Várias alterações fisiológicas têm sido associadas ao advento da menopausa, entre elas, a redução da massa corporal magra, da densidade óssea, da taxa metabólica de repouso, da capacidade física e o aumento dos depósitos de gordura corporal, marcado por grande aumento da gordura abdominal. Em conjunto, essas alterações normalmente induzem aumento do peso corporal total e maior incidência de doenças cardiovasculares e metabólicas, as quais têm sido relacionadas à restrição hormonal observada no climatério (Sowers e Pietra, 1995; Hernández et al., 2000; Teixeira et al., 2003; Peixoto et al., 2006). Em ratos fêmeas a retirada dos ovários, leva a restrição dos hormônios ovarianos semelhante à observada em mulheres após a menopausa, e induz aumento da ingestão de alimentos, do peso corporal e da resistência à insulina (Wattanapernpool e Reiser, 1999; Hernández et al., 2000; Latour et al., 2001; Irigoyen et al., 2005). Além disto, estas mudanças podem ficar mais acentuadas em presença

de sedentarismo tanto em mulheres quanto em animais de experimentação (Hassager e Christiansen, 1989; Dawson-Huges e Harris, 1992).

Confirmando estes achados, em nosso laboratório verificamos que ratas ooforectomizadas sedentárias apresentam maior peso corporal do que ratas controles após 9 semanas de privação dos hormônios ovarianos (Flores et al., 2005). Neste aspecto, o treinamento físico pode ser uma abordagem favorável para redução e/ou controle do aumento de peso corporal, tanto em humanos (Bouchard, 2003; Shangold, 1990; Teixeira et al., 2003) quanto em animais de experimentação (De Angelis et al., 1997; Melo et al., 2003). Latour e colaboradores (2001) avaliaram o efeito do treinamento físico em ratas ooforectomizadas e não verificaram redução do peso corporal.

No presente trabalho os grupos OS e OT apresentaram diferenças do peso corporal a partir da terceira semana do protocolo quando comparados aos seus valores no dia da ooforectomia do estudo. Já nos animais que foram submetidos à sobrecarga de frutose (FOS e FOT) a diferença no peso corporal foi observada a partir da quarta semana, em relação aos valores observados no dia da ooforectomia. Vale ressaltar ainda que os grupos FOS e FOT já tinham um peso corporal elevado no dia da ooforectomia, sugerindo uma desordem metabólica induzida pela sobrecarga de frutose iniciada após o desmame. Os grupos OS e FOS apresentaram maior ganho de peso corporal quando comparados aos grupos OT e FOT. Além disso, o grupo FOS apresentou aumento de peso do tecido adiposo visceral em comparação aos grupos OS e FOT, o exercício físico regular é benéfico na modulação do ganho de peso corporal mesmo em presença da sobrecarga de frutose em ratas ooforectomizadas. Reforçando nossos achados Richard e colaboradores (1987) sugerem que a melhora metabólica em ratas ooforectomizadas está provavelmente associada a uma redução do peso corporal, principalmente ligado à diminuição da massa gorda. As avaliações de glicose e triglicerídeos

plasmáticos e a resposta do teste de tolerância à insulina após 2 meses de ingestão de frutose não mostraram diferenças entre os grupos FOS e FOT antes do período de treinamento físico. Este dado confirma que os grupos frutose (FOS e FOT) apresentavam perfil metabólico (peso corporal, glicose, triglicerídeos plasmáticos e resposta ao teste de tolerância à insulina) semelhantes, sendo portanto, as diferenças observadas ao final do protocolo atribuídas aos procedimentos (treinamento físico) após estas avaliações. O treinamento físico proporcionou a redução da glicemia plasmática nas ratas OT e FOT quando comparadas ao grupo FOS, reforçando o papel desta intervenção na melhora do perfil metabólico em presença da privação dos hormônios associados ou não a sobrecarga de frutose. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos estavam aumentados nos grupos FOS e FOT quando comparados aos grupos OS e OT ao final do estudo. Entretanto, houve redução deste parâmetro metabólico no grupo FOT em relação ao grupo FOS após o treinamento físico. Estes achados corroboram os resultados do trabalho de Giannopoulou e colaboradores (2005), no qual o treinamento físico reduziu parâmetros metabólicos e o peso corporal em mulheres pós-menopausa com diabetes tipo 2. Além disto um estudo que avaliou mulheres pré e pós menopausa e homens observou que o treinamento físico associado com a dieta teve resultados favoráveis na concentração plasmática de LDL-colesterol quando comparado ao grupo controle, mesmo sem alteração do peso corporal (Stefanick et al., 1998).

No presente estudo o grupo ooforectomizado treinado (OT) apresentou aumento da sensibilidade à insulina quando comparado ao grupo ooforectomizado sedentário (OS). De forma semelhante, as ratas ooforectomizadas frutose treinada (FOT) apresentaram atenuação à resistência à insulina em relação às ratas ooforectomizadas frutose sedentárias (FOS) ($p < 0,05$ pelo Teste t Student; $p = 0,1$ pela ANOVA). De forma semelhante, Latour e colaboradores

(2001) observaram melhora na resposta da insulina após estimulação pelo teste de tolerância de glicose após treinamento físico de oito semanas em ratas ooforectomizadas.

Dessa forma, os resultados parciais do presente estudo demonstraram que a sobrecarga de frutose induz maior ganho de peso corporal, aumento do tecido do tecido adiposo visceral e aumento da glicemia, dos triglicerídeos plasmáticos e da resistência à insulina, alterações comuns na síndrome metabólica. Além disto, as reduções destes parâmetros citados acima observados no grupo FOT, demonstram a eficácia do treinamento físico e um papel favorável desta abordagem não farmacológica na atenuação e/ou prevenção das disfunções associadas à saúde, o qual é bastante acentuado em mulheres menopausadas.

5.2-Avaliação da Capacidade Física

O teste de esforço (TE) é um dos exames não invasivos mais usados para avaliar pacientes com doença cardiovascular. O TE tem por objetivo submeter o paciente a estresse físico, com a finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço. Essa avaliação possibilita detectar isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e distúrbios hemodinâmicos esforço-induzidos, avaliar a capacidade funcional, avaliar o diagnóstico e o prognóstico das doenças cardiovasculares, prescrever exercícios (Negrão & Barreto, 2005).

Nosso trabalho evidenciou melhora na capacidade física nos grupos que foram submetidos ao treinamento físico. O grupo OT alcançou maior velocidade nos testes de esforço (TE2 e TE3) quando comparado ao início do estudo, já o grupo FOT alcançou maior velocidade no TE3 quando comparado ao TE inicial. O grupo OS apresentou manutenção da velocidade alcançada ao longo do estudo em relação ao TE inicial. Os grupos OT e FOT

apresentaram melhora significativa ao final do estudo quando comparado aos grupos OS e FOS. Recentemente, foi demonstrado por nosso grupo que se pode estimar o $VO_{2m\acute{a}x}$, ou seja, o transporte, consumo e utilização de oxigênio, a partir dos resultados do teste de esforço máximo utilizando-se a equação de regressão linear entre $VO_{2m\acute{a}x}$ e teste de esforço. Além disto, diferenças de desempenho físico podem ser detectadas pelo teste de esforço uma vez que a velocidade máxima obtida no teste de esforço foi correlacionada com o $VO_{2m\acute{a}x}$ em ratos machos saudáveis (Rodrigues et al., 2006). De fato estudos em ratas fêmeas ooforectomizadas também demonstraram relação entre VO_2 e velocidade do teste de esforço (Figura 06). Vale salientar que a medida do $VO_{2m\acute{a}x}$ tem sido amplamente utilizada na prática clínica no diagnóstico de doenças pulmonares e cardiopatias, principalmente a IC para a melhor orientação e classificação funcional dos sujeitos.

Na literatura a melhora da capacidade física tem sido considerada um marcador da eficiência do protocolo de treinamento físico, sendo um achado comum pós treinamento em ratos controles, diabéticos, velhos, infartados e hipertensos (De Angelis et al., 1997; De Angelis et al., 1999; De Angelis et al., 2000; Musch, et al., 1989; Melo et al., 2003), bem como em humanos saudáveis (Blair et al., 1989), homens hipertensos (Kokkinos et al., 1995) e em indivíduos pós-IM (La Rovere et al., 2002). Recentemente demonstramos melhora da capacidade física em ratas ooforectomizadas após oito semanas de treinamento (Irigoyen et al., 2005). Resultados semelhantes foram obtidos em mulheres pré-menopausa (Green et al., 2002), menopausadas sem (Green et al., 2002; Kirwan et al., 2003; Irving et al., 2003; Aiello et al., 2004) e com reposição hormonal (Green et al., 2002; Teixeira et al., 2003). Protocolos com dieta e treinamento físico, realizando ou não a reposição hormonal, também evidenciaram melhora de capacidade física (Stefanick et al., 1998).

5.3-Avaliação do Perfil Hemodinâmico e do Controle Autonômico Cardiovascular.

O início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com o advento da menopausa e conseqüentemente da privação estrogênica. Estudos vêm demonstrando que mulheres menopausadas com mais de 55 anos apresentam aumentado risco para doenças cardiovasculares, parte do qual tem sido atribuído a disfunções do endotélio vascular, o qual parece estar ligado ao aumento da pressão arterial. Em nosso trabalho, as ratas ooforectomizadas sedentárias apresentaram aumento da PA quando comparados a ratos controles previamente publicados por nosso grupo (De Angelis et al., 1999; De Angelis et al., 2002), corroborando dados descritos na literatura (Hernandez et al., 2000). De fato, alguns estudos têm associado à privação ovariana ao aumento da PA e de eventos cardiovasculares em mulheres (Staessen et al., 1989; Staessen et al., 1997; Weiss, 1972) e em ratos SHR e Dahl sal sensíveis (Reckelhoff et al., 2000; Crofton et al., 1993). Em contraposição, outro estudo com ratas ooforectomizadas não observou aumento na PA, provavelmente devido ao fato das avaliações hemodinâmicas terem sido realizadas cinco semanas após a ooforectomia (Nickening et al., 1998) contra as nove semanas no presente estudo.

A avaliação das respostas hemodinâmicas produzidas pelo exercício agudo e/ou crônico, de forma semelhante ao realizado em humanos, tem sido uma prática comum na investigação de modelos animais (Negrão et al., 1992a; Negrão et al., 1992b; Gava et al., 1995; De Angelis et al., 1997; De Angelis et al., 1999; De Angelis et al., 2000; Latour et al., 2001; Melo et al., 2003; De Angelis et al., 2004; Irigoyen et al., 2005).

Resultados obtidos em ratos machos SHR evidenciaram a redução da PA após treinamento físico aeróbio de baixa-moderada intensidade (Gava et al., 1995). Além de redução da PA, Melo e colaboradores (2003) demonstraram alterações benéficas na

microcirculação de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de treinamento físico de moderada intensidade. Estudos prévios indicam o treinamento físico de intensidade leve-moderada como uma abordagem não farmacológica eficiente para o tratamento da hipertensão e redução da utilização das dosagens de medicamentos anti-hipertensivos (Hagberg et al., 1989a; Pagani et al., 1988; Jennings et al., 1991; Kokkinos et al., 1995; Brum et al., 2000).

Recentemente em nosso grupo foi verificado redução da PAM em ratas ooforectomizadas treinadas associado com redução do estresse oxidativo (Irigoyen et al., 2005). Este achado de redução da PA a níveis de normalização também tem sido documentada em humanos hipertensos treinados (Whelton et al., 2002; Kokkinos et al., 1995) e em mulheres normotensas pós menopausa, que participaram de um protocolo de treinamento físico durante 15 semanas (~65% do consumo máximo de oxigênio) (Asikainen et al., 2003). Resultados de redução da PA em mulheres pré e pós menopausa na presença ou não de terapia de reposição hormonal foram descritas por Green et al. (2002) após treinamento físico com intensidade de 60% do VO₂ de pico, apontando para a redução da resistência periférica como mecanismo principal para a redução da PA. Todavia, vale destacar que nem todos os estudos demonstram diminuição da PA em mulheres menopausadas após treinamento físico (Asikainen et al., 2004).

Estudos transversais e prospectivos evidenciaram que a obesidade está associada a níveis pressóricos mais elevados e que o ganho de peso que acompanha o envelhecimento é um importante preditor para o desenvolvimento de hipertensão (Hubert et al., 1983; Stevens et al., 1998; Mikhail et al., 1999). De fato, trabalhos demonstram que a redução de peso corporal está frequentemente associada à redução dos níveis pressóricos (MacMahon e MacDonald, 1987; Gordon et al., 1997) confirmando a importância da obesidade na fisiopatologia da hipertensão. No presente trabalho, a redução da PAM no grupo OT pode estar associada à

melhora do controle autonômico, evidenciada pelo aumento da atividade vagal, provavelmente associada à bradicardia de repouso o que poderia induzir uma redução do débito cardíaco. A bradicardia de repouso tem sido utilizada como um marcador cardiovascular da eficácia do treinamento físico. Vários estudos têm demonstrado bradicardia de repouso em ratos machos normotensos jovens (Negrão et al., 1992a), ou velhos (De Angelis et al., 1997), em camundongos (De Angelis et al., 2004) e em humanos (Frick, 1967; Katona et al., 1982) treinados. Corroborando com estes estudos, no presente trabalho foi observado bradicardia de repouso nas ratas ooforectomizadas submetidas ou não à sobrecarga de frutose após o período de treinamento. Este fato pode estar associado ao aumento do efeito vagal sobre a FC pós-treinamento físico nas ratas ooforectomizadas, o que já foi descrito na literatura neste e em outros modelos experimentais (Musch et al. 1989; De Angelis et al., 2004; Irigoyen et al., 2005). De fato o grupo OT apresentou aumento do efeito vagal (associado a inalteração do tônus simpático e da FCI) quando comparado ao grupo OS. De forma semelhante, o grupo FOT também apresentou aumento do efeito vagal e diminuição do efeito simpático (associado a inalteração da FCI), fatos que podem ter contribuído para a bradicardia de repouso.

Interessantemente, os grupos submetidos à sobrecarga de frutose, não apresentaram aumento da pressão arterial no presente estudo. Existem evidências na literatura de um papel importante do simpático e do SRA nas alterações cardiovasculares induzidas pelo tratamento com frutose. A simpatectomia atenuou o desenvolvimento da hipertensão em ratos tratados com frutose (Verma et al., 1999). O tratamento com frutose também aumentou a excreção urinária de catecolaminas e expressão de receptores adrenérgicos (Kamide et al., 2002). Somado a isto, estudos demonstraram aumento na expressão de receptores de Angiotensina na vasculatura e no efeito depressor de antagonistas do receptor de Angiotensina em ratos (Katovich et al., 2001; Hsieh, 2005) e ativação do SRA em camundongos (Shinozaki et al.,

2004). Farah e colaboradores (2004) evidenciaram níveis aumentados de Angiotensina II em camundongos que consumiram frutose (60 dias).

Além da ingestão de frutose induzir à ativação do sistema SRA, estudo de nosso laboratório demonstrou que ratas submetidas à ooforectomia também apresentaram ativação deste sistema. Assim é possível que os animais dos grupos FOS e FOT apresentassem um aumento expressivo do sistema SRA, com conseqüente maior atividade da ECA2 levando à maior produção da angiotensina 1-7, cujo efeito é vasodilatador. Esta hipótese poderia explicar a não alteração da PA nos grupos FOS e FOT. Corroborando esta hipótese Farah e colaboradores (2004) observaram atividade da ECA2 aumentada em animais AT1 knockout submetidos à sobrecarga de frutose.

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida da função autonômica. Além disto, o prejuízo no controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular (La Rovere et al., 1998). Estudos em mulheres pré-menopausa apresentam resultados conflitantes em relação à influência do ciclo menstrual e da ação dos hormônios ovarianos na sensibilidade barorreflexa. Estudos demonstraram inalteração da sensibilidade barorreflexa nas diferentes fases do ciclo menstrual de mulheres (Cooke et al., 2002), aumento da sensibilidade deste reflexo em mulheres na fase luteína quando comparada à fase folicular (Minson et al., 2000) e maior resposta do barorreflexo em mulheres na fase folicular quando comparada a fase luteína (Tanaka et al., 2003). Já em mulheres pós-menopausa foi evidenciada redução da sensibilidade dos pressorreceptores, associada à elevação pressão arterial e ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares (Hunt et al., 2001). Em nosso laboratório demonstramos que fêmeas parecem ter sensibilidade dos pressorreceptores para a resposta bradicárdica (CS: $-1,47 \pm 0,30$ bpm/mmHg) semelhante a de machos ($-1,3 \pm 0,1$

bpm/mmHg). Ao compararmos a resposta taquicárdica dos ratos machos sedentários ($2,15 \pm 0,1$ bpm/mmHg) com os observados nas ratas fêmeas, sedentárias ou treinadas (~ 4 bpm/mmHg), verifica-se que a sensibilidade barorreflexa para quedas de pressão arterial parece ser melhor em fêmeas do que em machos. Vale observar ainda que após o treinamento físico os ratos machos atingem valores de respostas taquicárdica (~ 4 bpm/mmHg) semelhantes aos observados em fêmeas saudáveis (Sanches et al., 2006; De Angelis et al., 1999). Comparando-se esses dados obtidos no presente estudo verifica-se que a sensibilidade barorreflexa para quedas da PA parece reduzida após a privação dos hormônios ovarianos.

Em um estudo recente de nosso grupo além da melhora da sensibilidade dos pressorreceptores para a bradicardia quanto para a taquicardia em ratas menopausadas treinadas, foi encontrado diminuição da produção de radicais livres, isto é redução do estresse oxidativo e correlação importante entre a melhora da sensibilidade barorreflexa (Irigoyen et al., 2005). Os resultados obtidos no presente projeto demonstraram que o treinamento físico por 8 semanas induziu melhora na sensibilidade dos pressorreceptores nas ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos submetidos (FOT) ou não (OT) a ingestão de frutose. A melhora das respostas taquicárdicas e bradicárdicas desencadeadas pelos pressorreceptores nestes animais sugerem que o aumento do efeito vagal nos grupos OT e FOT e diminuição no efeito simpático no grupo FOT possa ter colaborado para melhora da sensibilidade dos pressorreceptores induzido pelo treinamento físico nestes grupos.

A melhora na sensibilidade dos pressorreceptores nos grupos treinado, observadas no presente estudo reforça o importante papel da prática de exercícios físicos regulares como forma de tratamento não-farmacológico nas disfunções cardiovasculares induzidas pela privação estrogênica e/ ou pelo consumo de frutose.

5.4-Avaliação da Função Ventricular

Os resultados do presente estudo demonstram que a derivada de relaxamento ($-dP/dt$) estava aumentada no grupo OT quando comparado ao grupo OS em todas as situações avaliadas neste trabalho. Os valores da derivada de contração ($+ dP/dt$) do VE, não apresentaram diferenças significativas na situação basal entre os grupos OS e OT. Entretanto, na sobrecarga de volume e no retorno ocorreu aumento da velocidade de contração no grupo OT quando comparado ao grupo OS. O aumento da PDF foi observado nos grupos OS e OT nos 2º e 3º minutos de sobrecarga com relação à situação basal. No retorno a PDF foi maior nos grupos OS, OT e FOS em relação aos seus respectivos valores no basal. Paroo e colaboradores (2002) evidenciaram reduzida elevação da PDF e maior velocidade de relaxamento ($-dP/dt$), em um protocolo de isquemia-reperusão, durante a avaliação de corações isolados de ratos machos e fêmeas ooforectomizadas após uma sessão de exercício em comparação a ratos não exercitados. No presente trabalho a $-dP/dt$ mostrou-se aumentada no grupo OT em relação ao grupo OS no basal e em resposta à sobrecarga de volume, sugerindo melhora diastólica neste grupo. Além disto, durante a sobrecarga de volume a $+ dp/dt$ estava aumentada no grupo OT em relação ao grupo OS, sugerindo melhora na resposta a sobrecarga fisiológica no grupo ooforectomizado treinado ou mesmo disfunção no grupo ooforectomizado sedentário.

Os grupos FOS e FOT não apresentaram diferença entre eles nos diferentes momentos de avaliação da função ventricular. Dessa forma, pode-se concluir que o consumo de frutose não induz alterações adicionais na função cardíaca. Todavia, vale destacar que o fato do grupo FOT não ter apresentado melhora na função cardíaca como o grupo OT, sugere que a

sobrecarga de frutose possa atenuar os efeitos benéficos do treinamento físico na função ventricular de ratas ooforectomizadas.

5.5- Função Renal.

Em condições normoglicêmicas, a glicose presente no ultrafiltrado glomerular é praticamente totalmente reabsorvida no túbulo proximal. No presente estudo, o consumo crônico de frutose induziu glicosúria, a qual não foi alterada pelo treinamento físico. Interessantemente, observou-se glicosúria nos grupos frutose mesmo em presença de glicemia normal (Figura 21). Este achado poderia ser explicado pelo fato da coleta de urina ter sido realizada durante 24 horas e em ausência de jejum, enquanto que a medida da glicemia foi realizada pós 4 horas de jejum, sempre em torno da 12hs. Ou seja, é possível que ocorressem variações da glicose plasmática durante o dia que não foram detectadas na medida pontual da glicemia.

Além disto, considerando o volume urinário descrito na literatura para ratos (~10ml em 24 horas) poderíamos inferir que as ratas que ingeriram cronicamente frutose (sedentárias ou treinadas) apresentaram poliúria (~20-30 ml urina/24 horas: aumento de 200% vs. ratos normais).

Todavia, o achado mais importante deste trabalho no que se refere à função renal foi que a excreção de proteínas (relação proteína/creatinina) foi maior no grupo frutose sedentário em relação ao grupo frutose treinado. Nosso grupo recentemente demonstrou que a sobrecarga de frutose em camundongos induziu disfunção renal caracterizada por aumento do volume urinário, da excreção de proteínas (relação proteína/creatinina) e alterações histopatológicas indicativas de um estágio inicial de lesão renal, evidenciadas por vacuolização no epitélio do túbulo proximal (Cunha et al., in press).

Outros estudos em camundongos demonstraram aumento da excreção de proteínas em animais alimentados com dietas ricas em gorduras e carboidratos (Noonan e Banks, 2000). Em camundongos geneticamente obesos (db/db) observou-se um aumento de 3 vezes na excreção de albumina (Teixeira et al., 2003) e resultados semelhantes foram também verificados em ratos diabéticos por estreptozotocina (Menne et al., 2003).

Estudos sugerem que a hiperatividade da via dos poliois está envolvida no dano renal em ratos tratados com frutose (Bernobich et al., 2004). Além disto, a disfunção renal pode estar associada à ativação do sistema renina angiotensina nos animais tratados com frutose (Farah et al., 2006), a qual tem sido relacionada a mudanças tanto na função glomerular quanto tubular (Wolf. G, 2004). Deve-se destacar que tem sido observado benefício do tratamento com bloqueadores da enzima de conversão da angiotensina no sentido de retardar a progressão da nefropatia diabética (The EUCLID Study Group, 1997). Por fim, não pode-se deixar de destacar que a participação do sistema simpático (evidenciada no presente estudo pelo aumento do efeito simpático para o coração) poderia contribuir para a disfunção renal neste modelo (Adamczak et al., 2002).

Baseado nestes achados que o consumo crônico de frutose pode induzir alterações na função renal, os resultados do presente estudo fornecem evidências funcionais (redução da excreção de proteínas) de que o treinamento físico possa atenuar as lesões renais induzidas pela sobrecarga de frutose em ratas ooforectomizadas. É possível que a redução da atividade simpática observada no grupo FOT em relação ao grupo FOS tenha colaborado para reduzir a excreção de proteínas. De fato, em nosso estudo (Cunha et al., in press) observamos correlação positiva entre a excreção de proteína e a banda de baixa frequência da PAS (um índice de modulação simpática periférica).

6.0- CONSIDERAÇÕES FINAIS.

Em conjunto os resultados do presente estudo permitem concluir que ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos e ao consumo crônico de frutose apresentam disfunções metabólicas, cardiovasculares, renais e na modulação autonômica cardíaca que são em grande parte atenuadas pelo treinamento físico, sugerindo um importante papel desta abordagem não farmacológica no manejo de fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica em mulheres menopausadas.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIELLO E.J., YASUI Y., TWOROGER S.S., ULRICH C.M., IRWIN M.L., BOWEN D., SCHWARTZ R.S., KUMAL C., POTTER J.D. e McTIERNAN A. Effect of yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2004 11(4):382-388.
- ADAMCZAK M., ZEIER M., DIKOW R., RITZ E. Kidney and hypertension. *Kidney Int Suppl*. 2002: 62-67.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2003 6ª ed. Cap. 1 3-7.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Treatment on hypertension adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 26(1):S80-S82.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION: Heart and stroke facts. Dallas, Texas. AHA, 1998.
- ANAND S.S., M.S.C OY., GERSTEIN H., LONN E., JACOBS R., VUKSAN V., TEO K., DAVIS B., MONTAGUE P., YUSUF S., Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003 (108): 420-425.
- ASTRUP A., RABEN A., VASILARAS T.H., MOLLER A.C. Sucrose in soft drinks is fattening: a randomized 10 week study in overweight subjects. *American Journal Clinical Nutrition* 2002 (75): 405 (abstr).
- ASIKAINEN T.M., KUKKONEN H.K., MIILUNPALO S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med*. 2004 34(11):753-78.

- BARNEY J.A., EBERT T.J., GORBAN L., FARREL P.A., HUGHES C.V., SMITH J.J. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *Journal of Applied Physiology*. 1998 65: 2190-2194.
- BASCIANO H., FEDERICO L., ADELI, K. Fructose, Insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*. 2005 2-35.
- BATISTA M., RODRIGUES J.O. Alterações metabólicas. *Journal Bras. De Nefrologia*, 2004, 26 (3): 15-19.
- BEDFORD T.G. & TIPTON C.M. Exercise training and the arterial baroreflex. *Journal of Applied Physiology*. 1987 63: 1926-1932.
- BERNOBICH E., COSENZI A., CAMPA C., ZENNARO C., SASSO F., PAOLETTI S., BELLINI G. Antihypertensive treatment and renal damage: amlodipine exerts protective effect through the polyol pathway. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2004 44:401-406.
- BONORA E., MOGUETTI P., ZANCANARO C., CIGOLINI M., QUERENA M., CACCIATONI V., CORGNATI A., MUGGEO M. Estimates in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1989 68: 374-378.
- BOUCHARD C. Atividade física e obesidade. Barueri-Sp: Editora Manole, 2003.
- BURT, V.I., WHELTON, P., ROCELLA, E.J., et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*; 25:305-313, 1995.
- BUSSEROLLES J., MAZUR A., GUEUX E., ROCK E., RAYSSIGUIER Y. Metabolic syndrome in the rat: females are protected against the pro-oxidant effect of a high sucrose diet. *Exp Biol Med*. 2002 (227) 837-842.

- BLAIR, S.H., KOHL III, H.W., PAFFENBARGER Jr, R.S., CLARK, D.G., COOPER, K.H. e GIBBONS, L.W. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA. 1989 262:2395-2401.
- BRANDÃO A.P., BRANDÃO A.A., MAGALHÃES M.E.C., POZZAN R. Epidemiologia da hipertensão arterial. Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2003 (1): 7-19.
- BRUM P.C., SILVA G.J., MOREIRA E.D., IDA F., NEGRÃO C.E. e KRIEGER E.M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. Hypertension. 2000 36:1018-1022.
- CARR M.C & BRUNZELL J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003 89(6):2601–2607.
- CARNEIRO G., FARIA A.N., FILHO F.F.R., GUIMARÃES A., LERÁRIO D., FERREIRA S.R.G., ZANELLA M.T. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovasculares em indivíduos obesos. Rev. Assoc. Med. Brasil. 2003 49(3): 306-311.
- CASTANHO V.S., OLIVEIRA L.S., PINHEIRO H.P., OLIVEIRA H.C.F., FARIA EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease. a study in a brazilian population. BMC Public Health. 2001 (1): nº 3.
- CIOLAC E.G., GUIMARÃES G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2004 10 (4): 319-324.
- COOKE, W.H., LUDWING, D.A., HOGG, P.S., ECKBERGS, D.L. e CONVERTINO, V.A. Does the menstrual cycle influence the sensitivity of vagally mediated baroreflexes? Clinical Science. 2002 102:639–644.

CONSOLIM-COLOMBO F.M., ATALA M.M. Síndrome metabólica como fator de risco para insuficiência cardíaca. Revista Da Sociedade Cardiologia Do Estado De São Paulo. 2004 (14): 616-619.

CONSENSO BRASILEIRO MULTIDISCIPLINAR DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE DA MULHER CLIMATÉRICA. Sociedade Brasileira de Climatério.s/d.

CUNHA T.S., FARAH V., PAULINI J., PAZZINE M., ELASED K.M., MARCONDES F.K., IRIGOYEN M.C., DE ANGELIS K., MIRKIN L.D., MORRIS M. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. Elsevier. *in press* 2006.

CROFTON, J.T., OTA, M., SHARE, L. Role of vasopressin, the renin-angiotensin system, and Sex in Dahl salt-sensitive hypertension. J Hypertens. 1993 11: 1031-1038.

CZARNECKA D., JASZCZ K.K., OLSZANECKA A., DEMBINSKA K.A., MALCZEWSKA M.M., ZDZIENICKA A., GUEVARA I. The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension. Med Sci Monit. 2004 10 (2): CR55-61.

DASKALOPOULOU S.S., MIKHAILIDIS D.P., ELISAF M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. Angiology. 2004 (55): 589-612.

DAWSON-HUHGES B & HARRIS S. Regional changes in body composition by time of year in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutri. 1992 56(2): 307-313.

DE ANGELIS K.L.D, OLIVEIRA A.R, DALL'AGO P. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. Brazilian Journal of Medical Biological Research. 2000 33: 635-641.

DE ANGELIS K., WICHI R.B., JESUS W.R, MOREIRA E.D, MORRIS M., KRIEGER E.M., IRIGOYEN M.C. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. Journal of Applied Physiology. 2004a (6):2174-8.

- DE ANGELIS K., BRASILEIRO-SANTOS MS., IRIGOYEN M.C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. Revista Da Sociedade De Cardiologia Do Estado Do Rio Grande Do Sul. 2004b (3):1-7.
- DE ANGELIS KLD, OLIVEIRA R, WERNER, BOCK P, BELLÓ-KLEIN A, FERNANDES TG, BELLÓ AA, IRIGOYEN MC. Exercise training in aging hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. Hipertension. 1997 30: 767-771.
- DE ANGELIS K.L.D., GADONSKI G, FANG J., DALL'AGO P, ALBUQUERQUE V.L., PEIXOTO L.R.A., FERNANDES T.G., IRIGOYEN M.C. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained l-name-hipertensive rats. Hipertension. 1999 34: 768-772.
- DE ANGELIS K., SCHAAN B.D, MAEDA C.Y., DALL'AGO P, WICHI R.B, IRIGOYEN M.C. Cardiovascular control in experimental diabetes. Brazilian Journal Of Medical Biogical Research. 2002a 35(9):1091-1100.
- DE LORENZI D.R.S., DANELON C., SACIOTO B., PADILHA I Jr. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. Revista Bras.Ginecolog. Obstet. 2005 27(1): 12-19.
- ELLIOTT S.S., KEIM N.L., STERN J.S., TEFF K., HAVEL P.J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. The American Journal Of Clinical Nutrition. 2002 (76): 911-922.
- FARAH V., ELASED K.M., CHEN Y., KEY M.P., CUNHA T.S., IRIGOYEN M.C., MORRIS M. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. Autonomic Neuro Science Basic and Clinical 2006, 1-10.
- FORD E.S., GILES W.H., MOKDAD A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. adults. Diabetes Care. 2004 (27): 2444-2449.
- FLORES L.J.F., SANCHES, I., AGUIAR, J., FLUES, K., JORGE, L., PUREZA, D.Y., IRIGOYEN, M.C., DE ANGELIS, K. Privação estrogênica induz disautonomia cardiovascular em ratas. In:

XX Reunião Anual da Fesbe, 2005, Águas de Lindóia. Anais da XX Reunião Anual da Fesbe. 2005 (15): 056.

FRANCHINI K.G & KRIEGER E.M. Bradycardic responses to vagal stimulation and methacholine injection in sino-aortic denervated rats. Brazilian Journal Of Medical Biological Research. 1989 22:757-60.

FRANK L.L., SORENSEN B.E., YASUI Y., TWOROGER S.S., SCHWARTZ R.S., ULRICH C.M., IRWIN M.L., RUDOLPH R.E., RAJAN K.B., STANCZYK F., BOWEN D., WEIGLE D.S., POTTER J.J., McTIERNAN A. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Obes Res.* 2005 13: 615-625.

FRICK M.H. The mechanisms of bradycardia evoked by physical training. *Cardiologia* 1967 51: 46-54.

GAVA, N.S., VERÁS-SILVA, A.S., NEGRÃO, C.E. e KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995 26: 1129-1133.

GORDON, N.F., SCOTT, C.B. e LEVINE BD. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? *Am J Cardiol.* 1997 79:763-767.

GRAY A., CLARKE P, FARMER A, HOLMAN R. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in england: cost analysis (UKPDS 63). *Brazilian Journal Of Medical Biological Research.* 2002 325:860-865.

GREEN J.S., STANFORTH P.R., GAGNON J., LEON A.S., RAO D.C., SKINNER J.S., BOUCHARD C., RANKINEN T. WILMORE J.H. Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics the HERITAGE study. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 34 (2): 74-82.

- GRODSTEIN F., STAMPFER M.J., MANSON J.E., COLDITZ G.A., WILLET W.C., ROSNER B., SPEIZER F.E., HENNEKENS C. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 1996 335(18): 453-461.
- HARATI M., ANI M., MESSRIPOUR M. Effect of vanadyl sulfate on fructose-induced insulin resistance rat. *Iranian Biomedical Journal*. 2003 4: 179-182.
- HAGBERG, J.M., MONTAIN, S.J. e MARIN, W.H.III. Effect of exercise training in 60 to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1989a 64:348-353.
- HASSAGER C. & CHRISTIANSEN C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. *Metabolism*. 1989 38(7):662-665.
- HÉRNANDEZ I., DELGADO J.L, DIAZ J., QUESADA T., TERUEL M.J.G., CARMEN-Llanos M., CARBONELL L.F. 17 β -Estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000 279:R1599-R1605.
- HODIS H.N., MACK W.J., AZEN S.P., LOBO R.A., SHOUBE D., MAHRER P.R., FAXON D.P., HEMPHILL-CASHIN L., SANMARCO M.E., FRENCH W.J., SHOOK T.L., GAARDER T.D., MEHRA A.O., RABBANI R., SEVANIAN A., SHIL A.B., TORRES M., VOGELBACH K.H., SELZER R.H. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*. 2003 349:535-545.
- HUBERT H.B., FEINLEIB M., McNAMARA P.M. e CASTELLI W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up participants in the Framingham Herats Study. *Circulation*. 1983 96:968-77.

- HUIKURI H.V.; PIKKUJAMSA S.M.; AIRAKSINEN J.; IKAHEIMO M.J.; RANTALA A.O.; KAUMA H.; LILJA M.; KESANIEMI Y.A. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996 94: 122-125.
- HUNT, B.E., TAYLOR, J.A., HAMNER, J.W., GAGNON, M. e LIPSITZ, L.A. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. *Circulation*. 2001 103(24):2909-14.
- HSIEH, P.S. Reversal of fructose-induced hypertension and insulin resistance by chronic losartan treatment is independent of AT2 receptor activation in rats. *J.Hypertens*. 2005 23: 2209-2217.
- I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. *ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA*.2005 (84): Suplemento I, 03-28.
- IRIGOYEN M.C & KRIEGER E.M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Brazilian Journal Of Medical Biological Research*. 1998 31:1213-20.
- IRIGOYEN M.C., LACCHINI S., DE ANGELIS K., MICHELINI L.C. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado De São Paulo*. 2003 1: 20-45.
- IRIGOYEN M.C., MOREIRA E.D., IDA F., PIRES M., CESTARI I.A, KRIEGER E.M. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension*. 1995 26(6 Pt 2):1111-6.
- IRWING M.L., YASUI Y., ULRICH C.M., BOWEN D., RUDOLPH R.E., SCHWARTZ R.S., YUKAWA M., AIELLO E., POTTER J.D., e MCTIERNAN A. Effects of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 289:323-330.

- JENNINGS, G.L., DART, A., MEREDITH, I., KORNER, P., LAUFER, E., DEWAR, E. Effects of exercise and other nonpharmacological measures on blood pressure and cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991 17:S70–S74.
- KAMIDE K, RAKUGI H, HIGAKI J, OKAMURA A, NAGAI M, MORIGUSHI K et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens.* 2002 (15): 66-71.
- KAMITANI A., KAWAMOTO R., TOMITA H., OKA Y., KODAMA A. Metabolic syndrome amplifies de LDL –cholesterol associated increases in carotidatherosclerosis. *Internal Medicine.* 2005 44(12):
- KANNEL W.B & MCGEE D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama.* 1979 241:2035-2038.
- KATONA P.G, M.C LEAN M., DIGHTON D.H., GUZ A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and non athletes ate rest. *Journal of Applied Physiology.* 1982 52: 1652-1657.
- KATOVICH,M.J., REAVES,P.Y., FRANCIS,S.C. ET AL. Gene therapy attenuates the elevated blood pressure and glucose intolerance in an insulin-resistant model of hypertension. *J Hypertens.* 2001 19: 1553-1558.
- KIP, K.E., MARROQUIN, O.C., KELLEY, D.E., JOHNSON, B.D., KELSEY, S.F., SHAW, L.J., ROGERS, W.J., REIS, S.E. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. *Circulation.*2004 (109): 703-713.
- KIRWAN, L.D., MERTENS, D.J., KAVANAGH, T. THOMAS S.G. e GOODMAN, J.M. Exercise training in women with heart disease: influence of hormone replacement therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 35(2):185-192.

- KOKKINOS P.F., NARAYAN P., COLLERAN J.A., PITTARAS A., NOTARGIACOMO, A., REDA, D. e PAPADEMETRIOU, V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med.* 1995 333(22):1462-7.
- KUO T.B., LIN T., YANG C.C., LI C.L., CHEN C.F. CHOU, P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 1999 v.277, (46) p.H2233-2239.
- LAITINEN T., HARTIKAINEN J., VANNINEN E., NISKANEN L., GEELEN G., LANSIMIES, E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in health subjects. *J Appl Physiol.* 1998 84 (2): 576-583.
- LA ROVERE M.T., BIGGER J.T.J.R, MARCUS F.I., MORTARA A., SCHWARTZ P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Atrami (Autonomic Tone And Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Lancet.* 1998 351 (9101): 478-84.
- LATOUR M.G., SHINODA M., LAVOIE J.M. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. *Journal of Applied Physiology.* 2001 90(1): 235-41.
- LOTUFO, P.A. Doenças cardiovasculares no Brasil. In: Nobre, F. e Serrano Jr, C.V. ed. *Tratado de Cardiologia da SOCESP.* Barueri, Sp: Manole. 2005 7-15.
- LOTUFO P.A. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia.* 1998 70 (5): 321-325.
- MACMAHON S, e MACDONALD G. Treatment of high blood pressure in overweight patients. *Nephron.* 1987 47:8-12.
- MAEDA C.Y, FERNANDES T.G., TIMM H.B, IRIGOYEN M.C. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension.* 1995 26(6):[part 2]:1000-1004.

- MANCIA G., GIANNATTASIO C., PARATI G., FAILLA M., STELLA M.L. Hemodynamics and pressure variability in isolated systolic hypertension. *Cardiologia*. 1994 39 (12 Suppl 1):247-50.
- MANSON J.E., GREELAND P., LaCROIX A.Z., STEFANICK M.L., MOUTON C.P., OBERMAN A., PERRI M.G., SHEPS D.S., PETTINGER M.B., SISCOVICK D.S. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *The New England Journal of Medicine*. 2002 (347): 716-725.
- MATSUZAWA Y. Metabolic syndrome-definition and diagnostic criteria in Japan. *J JPN Soc. Int. Med*. 2005 (850): 188-203.
- MELO R.M., MARTINHO Jr., MICHELINI L.C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR wide effects on circulatory profile of exercise and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003 42[part 2]:851-857.
- MENNE J., PARK J.K., BOEHNE M., ELGER M., LINDSCHAU C., KIRSCH T., MEIER M., GUELER F., FIEBELER A., BAHLMANN F.H., LEITGES M., HALLER H. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C-alpha-deficient diabetic mice. *Diabetes*. 2004 53: 2101-2019.
- MIKHAIL, N., GOLUB, M.S. e TUCK, M.L. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999 42:39-58.
- MINSON, C.T., HALLIWILL, J.R., YOUNG, T.M. e JOYNER, M.J. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation*. 2000 101:862-868.
- MUIR A., SCHATZ D.A., MACLAREN N.K. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinology Metabolism Clinic North American*. 1992 21 (2):199-219. Review.

MUSCH, T.I., MOORE, R.L., SMALDONE, P.G., RIEDY, M. e ZELIS, R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol*. 1989 66(2):712-719.

MCDONALD P.M., SANFILIPPO A.J., SAVARD G.K. Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. *Journal of Applied Physiology*. 1993 4: 2469-2477.

NAHAS, M.V. Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo. Londrina: 2001 Midiograf.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. STATISTICAL ABSTRACT OF THE UNITED STATES. 117th edition. US Bureau of the Census. Washington, DC, USA, 83p., 1997, <http://www.census.gov/prod/www/statistical-abstract-us.html>. Acessado em 18/11/2005.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. The sixth report of the national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Bethesda, Md: National Institutes Of Health. 1997 98-4080.

NEGRÃO C.E, MOREIRA E.D, BRUM P.C, DENADAI M.L.D.R., KRIEGER E.M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1992b 25: 1045-1052.

NEGRÃO C.E., BARRETO A.C.P. *Cardiologia do exercício – Do atleta ao cardiopata*. Editora Manole. 2005 (1): 1-8.

NEGRÃO C.E., MOREIRA E.D., SANTOS M.C.L.M., FARAH V.M.A, KRIEGER EM. Vagal function impairment after exercise training. *Journal of Applied Physiology*. 1992a 72(5): 1749-1753.

NIEMAN D.C. *Exercício e saúde*. Editora Manole. 1999 1: 85-103.

- NOONAN W.T., & BANKS R.O. Renal function and glucose transport in male and female mice with diet-induced type II diabetes mellitus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000 225: 221-2230.
- NCEP- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) *JAMA.* 2001 285: 2486-2497.
- OEHLSCHLAEGER M.H.K., PINHEIRO R.T., HORTA B., GELLATI C., SAN'TANA P. Prevalência e fatores associados ao sedentarismo em adolescentes da área urbana. *Ver Saúde Pública.* 2004 38(2): 157-163.
- PAGANI, M., SOMERS, V., FURLAN, R., DELL ORTO, S., CONWAY, J., BASELLI, G., GERUTTI, S., SLEIGHT, P. e MALLIANI, A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension.* 1988 12:600-610.
- PAROO, Z., HAIST, J.V., KARMAZYN, M. e NOBLE, E.G. Exercise improves postischemic cardiac function in males but not females: consequences of a Novel sex-specific heat shock protein 70 response. *Circ Res.* 2002 90:911-9172.
- PEIXOTO, R.T., PEIXOTO, E.C., SENA, M.A., TEDESCHI, A.L., BORGES, I.P. e RACHID, M.B. Gender influence on the immediate and medium-term progression after primary percutaneous coronary intervention and analysis of independent risk factors for death or events. *Arq Bras Cardiol.* 2006 86(3):211-8.
- RABELO, E., DE ANGELIS, K., BOCK, P., FERNANDES, T.G., CERVO, F., BELLÓ KLEIN, A., CLAUSELL, N., IRIGOYEN, M.C. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. *Hipertension.* 2001 (38): 576-580.
- REAVEN, G.M., HO, H., HOFFMAN, B.B. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension.* 1988 (12): 129-132.

- RECCKELHOFF J.F, ZHANG H, SRIVASTAVA K. Gender differences in the development of hypertension in SHR: role of the renin angiotensin system. *Hypertension*. 2000 35: 480-483.
- REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. 2004 (7): 130-153.
- RICHARD D., ROCHON L. e DESHAIES Y. Effects of exercise training on energy balance of ovariectomized rats. *Am J Physiol*. 1987 253:R740-R745.
- RODRIGUES, B., IRIGOYEN, M.C. e DE ANGELIS, K. Correlation between speed and oxygen consumption (VO₂) in rats submitted to maximum exercise test. *Fiep Bulletin*. 2006 76:231-233.
- SANCHES Í.C., JORGE L., PONCIANO K.R., YAMAGUCHI D.P., DE ANGELIS K. Doença Cardiovascular na mulher. *Revista Integração*. 2005 ano XII (44): 41-48.
- SILVA G.J.J., BRUM P.C., NEGRÃO C.E., KRIEGER E.M. Acute and chronic effect of exercise or baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997 30: 714-719.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. *Arquivos Brasileiro de Cardiologia*. Iv guideline for ambulatory blood pressure monitoring ii guideline for home blood pressure monitoring iv abpm/ii hbpm. 2005 (85).
- SOWERS M.R., LA PIETRA M. Menopause its epidemiology and potencial association with chronic diseases. *Epidemiol Rev*. 1995 17: 287-302.
- SU D.F & MIAO C.Y. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exper Pharmac Physiol*. 2001 28: 709-715.
- SUZUKI M., NOMURA C., ODAKA H., IKEDA H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol*. 1997 74(4):297-302.

- SUZUKI T & HIROSHI H. Ingestion of guar gum hydrolysate, a soluble and fermentable nondigestible saccharide, improves glucose intolerance and prevents hypertriglyceridemia in rats fed fructose. *American Society For Nutritional Sciences*. 2004 (134): 1942-1947.
- SCHAAN B.D., HARZHEIN E., GUS I. Fatores de risco para doença arterial coronariana em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose no Rio grande do Sul (RS). *Arq. Brás. Endocrinol Metab*. 2002 46 (Suppl 1): S 394.
- SHINOZAKI K., AYAJIKI K., NISHIO Y., SUGARA T., KASHIWAGI A., OKAMURA T. Evidence for causal role of renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension*. 2004 (43): 255-262.
- STAMLER J., VACCARO O., NEATON J.D., WENTWORTH D. Diabetes, other factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993 16: (2) 434-442.
- STEFANICK M.L., MACKAY S., SHEEHAN M., ELLSWORTH N., HASKELL W., e WOOD P.D. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL-cholesterol and high levels of LDL-cholesterol. *N Engl J Med*. 1998 339:12-20.
- STEVENS J., CAI J., PAMUK E.R., WILLIANSO D.F., THUN M.J., WOOD J.L. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998 338: 1-7.
- SHANGOLD, M.M. Exercise in the menopausal woman. *Obstet Gynecol*. 1990 75: 52s.
- STAMPFER M.J, COLDITZ G.A, WILL W.T.W.C. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the nurses health study. *N Engl J Med*. 1991 325: 756-762.
- STAESSEN J.Á., GINNOCHIO G., THIJS L., FAGARD R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *Journal of Human Hypertension*. 1997 11: 507-514.

- STAMLER J., STAMLER R., RIEDLINGER W.F., ALGERA G., ROBERTS R.H. Hypertension screening of 1 million americans. community hypertension evaluation clinic (CHEC) program, 1973-1975. *J Am Med Assoc.* 1976 235: 2299-2306.
- TANAKA M., SATO M., UMEHARA S. e NISHIKAWA, T. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003 285(5):R1091-7.
- TATIANA S. C., FARAH V., PAULINI J., PAZZINE M., ELASED K.M., MARCONDES F.K., IRIGOYEN M.C., DE ANGELIS K., MIRKIN L.D., MORRIS M. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. Elsevier
- TEFF K.L., ELLIOTT S.S., TSCHOP M., KIEFFER T.J., RADER D., HEIMAN M., TOWNSEND R.R., KEIM N.L., D'ALESSIO D., HAVEL P.J. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89(6):2963-72.
- TEIXEIRA, P.J., GOING, S.B., HOUTKOOPEL, L.B., METCALFE, L.L., BLEW, R.M., FLINT-WAGNER, H.G., CUSSLER, E.C., SARDINHA, L.B. e LOHMAN, T.G. Resistance training in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 35(4):555-562.
- TEIXEIRA S.R., TAPPENDEN K.A., ERDMAN Jr.J.W. Altering dietary protein type and quantify reduces urinary albumin excretion without affecting plasma glucose concentrations in BKS.cg-m + Lepr db/+Lepr db (db/db) mice. *J Nutr.* 2003 133: 673-678.
- TEFF K.L., ELLIOTT S.S., TSCHOP M., KIEFFER T.J., RADER D., HEIMAN M., TOWNSEND R.R., KEIM N.L., D'ALESSIO D., HAVEL P.J. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89(6):2963-72.

- TIMERMAN A., SANTOS R.D., SOUZA M.F.M. SERRANO Jr. Aspectos epidemiológicos das doenças cardiovasculares em nosso meio: tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração no Brasil de 1979 a 1996. *Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo*. 2001 (4):715-23.
- TORDOFF M.G., ALLEVA A.M. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *American Journal Clinical Nutrition* 1990, (51): 963-969.
- THE EUCLID STUDY GROUP. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*. 1997 349: 1787-1792.
- VERMA S, BHANOT S, MCNEILL JH. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension. *Eur J Pharmacol*.1999 (373): p.R1-R4.
- YOSHIDA K., KAWAMURA T., XU H.L., JI L., MORI N., KOHZUKI, M. Effects Of Exercise Training On Glomerular Structure In Fructose-Fed Spontaneously Hypertensive Rats. *Hipertension*. 2003 (26): 907-914.
- WATTANAPERMPOOL J. & REISER P.J. Differential effects of ovariectomy on calcium activation of cardiac and soleus myofilaments. *Am J Physiol*. 1999 277(46):H467-H473.
- WEGGE J.K., ROBERTS C.K., NGO T.H, BARNARD R.J. Effect os diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism*. Mar. 2004 53(3): 377-81.
- WEISS N.S. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial pressure. The United States Health Examination Survey of Adults. *Am J Epidemiol*. 1972 96: 237-241.
- WOLF G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from hemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest*. 2004 34: 785-796.

WHELTON, S.P., CHIN, A., XIN, X., e JIANG, H.E. Effect of aerobic exercise on blood pressure. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Inter Med.* 2002 136:493-503.

WHORWOOD C.B., DONOVAN S.J., FLANAGAN D., PHILLIPS D.I.W., BYRNE, C.D. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2002 (51): 1066-1075.

ZANCHETTI A & MANCIA G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension.* 1991 18:III13-III21.

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](#)