

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física

Nathalia Bernardes

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO ASSOCIADO AO TRATAMENTO COM
SINVASTATINA NO CONTROLE AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR APÓS A
PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS OVARIANOS**

SÃO PAULO

2009

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

Nathalia Bernardes

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO ASSOCIADO AO TRATAMENTO COM
SINVASTATINA NO CONTROLE AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR APÓS A
PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS OVARIANOS**

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

Linha de Pesquisa: Bases Biodinâmicas da Atividade Física

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis

SÃO PAULO

2009

Bernardes, Nathalia

Efeitos do treinamento físico associado ao tratamento com sinvastatina no controle autonômico cardiovascular após a privação dos hormônios ovarianos / Nathalia Bernardes. - São Paulo, 2009.

97 f.: il. ; 30 cm

Orientador: Kátia De Angelis

Dissertação (mestrado) - Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2009.

1. Menopausa 2. Treinamento Físico 3. Sinvastatina I. De Angelis, Kátia II. Universidade São Judas Tadeu, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física. III. Título

DEDICATÓRIA

São tantos a quem dedico...

Porém, hoje dedico as Ratas mais Lindas do Biotério, segundo a bioterista, Minhas Ratinhas!!!

A quem devo tudo o que estás prestes a ler...

Dedico porque os animais possuem algo fundamental à nos ensinar: como viver em harmonia com as outras espécies e como não destruir o mundo em que vivemos.

A todos que de alguma forma tiveram suas vidas profundamente afetadas pelas mãos do homem.

Dedico porque cada expressão de vida é divina

AGRADECIMENTOS

A minha família, pois sem eles eu nada seria...

À minha orientadora, que dispensa comentários, a qual não tenho palavras para descrever o que esse brilhante ser significa em minha vida.

Aos amigos do Laboratório do Movimento Humano da Universidade São Judas Tadeu, a quem expresso meu carinho e gratidão pelos momentos compartilhados diariamente...

Agradeço ainda à todos do Laboratório de Hipertensão Experimental do Incor que se fizeram presentes e dispostos.

À todos os amigos, professores, técnicos, coordenadores, secretários e funcionários que direta ou indiretamente contribuíram desde os tempos de criança até os dias de hoje, em especial aqueles que participaram ou participam de forma significativa em minha vida, acrescentando diariamente ensinamentos inestimáveis pessoais e profissionais.

Ao apoio da Universidade São Judas Tadeu, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

...transmito os mais sinceros agradecimentos.

O Senhor é o meu Pastor. *Isto é relacionamento!*
Nada me faltará. *Isto é suprimento!*
Caminhar me faz por verdes pastos. *Isto é descanso!*
Guia-me mansamente a águas tranquilas. *Isto é refrigério!*
Refrigera a minha alma. *Isto é cura!*
Guia-me pelas veredas da justiça. *Isto é direção!*
Por amor do Seu nome. *Isto é propósito!*
Ainda que eu caminhasse pelo vale das sombras da morte. *Isto é provação!*
Eu não temeria mal algum. *Isto é proteção!*
Porque Tu estás comigo. *Isto é fidelidade!*
A tua vara e o teu cajado me consolam. *Isto é disciplina!*
Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos. *Isto é esperança!*
Unge a minha cabeça com óleo. *Isto é consagração!*
E meu cálice transborda. *Isto é abundância!*
Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias de minha vida.
Isto é bênção!
E eu habitarei a casa do Senhor. *Isto é segurança!*
Por longos dias. *Isto é eternidade!*

“Não é mais valioso o que nós temos em nossas vidas, mas QUEM nós temos!”

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Velocidade máxima alcançada nos testes de esforço máximos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS) ao longo do protocolo.....	47
Tabela 02	Peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS) ao longo do protocolo.....	49
Tabela 03	Peso ventricular, peso do ventrículo direito, peso do ventrículo esquerdo e razão do peso ventricular/peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	51
Tabela 04	Peso dos pulmões, rim direito, rim esquerdo, fígado e tecido adiposo marrom dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	53
Tabela 05	Valores sanguíneos de glicose dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	54
Tabela 06	Valores sanguíneos de triglicerídeos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	55
Tabela 07	Pressão arterial e frequência cardíaca em repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	56
Tabela 08	Respostas bradicárdicas e taquicárdicas a alterações da pressão arterial dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	58
Tabela 09	Tônus vagal, tônus simpático e frequência cardíaca intrínseca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e	

ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	60
--	----

Tabela 10	Variabilidade da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	62
------------------	---	----

Tabela 11	Variabilidade da frequência cardíaca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	63
------------------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Sequência experimental do projeto.....	33
Figura 02	Etapas de realização da indução a menopausa experimental pela retirada bilateral dos ovários.....	34
Figura 03	Correlação entre o consumo de oxigênio e a velocidade no teste de esforço em ratas ooforectomizadas.....	36
Figura 04	Aparelho utilizado para análise dos níveis sanguíneos de glicose.....	36
Figura 05	Aparelho utilizado para análise dos níveis sanguíneos de triglicerídeos...	37
Figura 06	Administração de sinvastatina por gavagem.....	38
Figura 07	Aparelho e fitas utilizadas para análise dos níveis sanguíneos de glicose e injeção de insulina na veia caudal do animal.....	40
Figura 08	Esquema de incisão da região inguinal e localização da artéria e veia femorais.....	41
Figura 09	Exteriorização de cânulas no dorso da região cervical do animal.....	41
Figura 10	Ilustração da conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético e do sistema de registro de pressão arterial.....	42
Figura 11	Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas.....	43
Figura 12	Velocidade alcançada no teste de esforço final dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	48
Figura 13	Peso do tecido adiposo branco abdominal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	50
Figura 14	Peso do músculo sóleo dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	50
Figura 15	Peso ventricular dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	52

Figura 16	Peso do fígado dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	52
Figura 17	Valores de glicemia final nos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	54
Figura 18	Constante de decaimento da glicemia (KITT) durante o teste de tolerância à insulina nos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	56
Figura 19	Pressão arterial média dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	57
Figura 20	Frequência cardíaca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	57
Figura 21	Sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores avaliado através de respostas bradicárdicas dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	59
Figura 22	Sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores avaliado através de respostas taquicárdicas dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	59
Figura 23	Tônus vagal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	60
Figura 24	Tônus simpático dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	61

Figura 25	Variância da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	62
Figura 26	Banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	62
Figura 27	Variância do intervalo de pulso (VAR-IP) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	64
Figura 28	Índice alfa dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AE: Análise espectral

AF: Banda de alta frequência

BF: Banda de baixa frequência

BF/AF: Balanço simpato-vagal

CRP: Proteína C-c-reactive

DCV: Doença Cardiovascular

EPM: Erro padrão da média

FC: Frequência cardíaca

FCI: Frequência cardíaca intrínseca

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA: 3hidróxi-3metilglutaril CoA redutase

IC: Insuficiência cardíaca

IP: Intervalo de pulso

KITT: Constante de decaimento da glicemia

LDL: Lipoproteína de densidade baixa

OS: Ooforectomizadas sedentárias

OT: Ooforectomizadas treinadas

OSS: Ooforectomizadas sedentárias tratadas com sinvastatina

OTS: Ooforectomizadas treinadas e tratadas com sinvastatina

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

SHR: Ratos espontaneamente hipertensos

TE: Teste de esforço máximo

TS: Tônus simpático

TV: Tônus vagal

VAR-IP: Variância do intervalo de pulso

VAR-PAS: Variância da pressão arterial sistólica

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

VLDL: Lipoproteína de densidade muito baixa

VO₂: Consumo de oxigênio

VPAS: Variabilidade da pressão arterial sistólica

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1. Menopausa e Risco Cardiovascular.....	22
1.2. Sinvastatina.....	26
1.3. Treinamento Físico.....	28
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivo Geral.....	32
2.2. Objetivos Específicos.....	32
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1. Animais e Grupos.....	33
3.2. Sequência Experimental.....	33
3.3. Procedimentos.....	34
3.3.1. Ooforectomia Bilateral.....	34
3.3.2. Teste de Esforço Máximo.....	35
3.3.3. Determinação dos Níveis Sanguíneos de Glicose e Triglicerídeos Plasmáticos..	36
3.3.4. Administração de Sinvastatina.....	37
3.3.5. Treinamento Físico.....	38
3.3.6. Teste de Resistência à Insulina.....	39
3.3.7. Canulação.....	40

3.3.8. Registro de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	41
3.3.9. Avaliação da Sensibilidade Induzida do Reflexo Cardiovascular Comandado pelos Pressorreceptores.....	42
3.3.10. Avaliação do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca.....	44
3.3.11. Avaliação do Controle Autonômico Cardiovascular no Domínio do Tempo e da Frequência (análise espectral).....	45
3.3.11.1. Análise da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica.....	45
3.3.11.2. Análise da Variabilidade do Intervalo de Pulso.....	45
3.3.11.3. Análise da Sensibilidade Espontânea dos Pressorreceptores (índice alfa).....	45
3.3.12. Eutanásia dos Animais.....	46
3.4. Análise Estatística.....	46
4. RESULTADOS.....	47
4.1. Capacidade Física.....	47
4.2. Peso Corporal.....	48
4.3. Peso dos Tecidos.....	49
4.3.1. Tecido Adiposo Branco.....	49
4.3.2. Músculo Sóleo.....	50
4.3.3. Músculo Cardíaco.....	51
4.3.4. Fígado.....	52
4.3.5. Pulmões, Rins, e Tecido Adiposo Marrom.....	53
4.4. Avaliações Metabólicas.....	53

4.4.1. Glicemia.....	53
4.4.2. Triglicerídeos.....	55
4.4.3. Teste de Tolerância à Insulina.....	55
4.5. Avaliações Hemodinâmicas.....	56
4.5.1. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	56
4.5.2. Avaliação da Sensibilidade Induzida do Reflexo Comandado pelos Pressorreceptores.....	58
4.5.3. Avaliação do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca.....	59
4.6. Avaliação da Modulação Autonômica Cardiovascular	61
4.6.1. Modulação Autonômica Vascular.....	61
4.6.2. Modulação Autonômica Cardíaca.....	63
4.6.3. Avaliação da Sensibilidade Espontânea do Reflexo Comandado pelos Pressoreceptores.....	64
5. DISCUSSÃO	65
5.1. Alterações da Capacidade Física e Musculares.....	66
5.2. Alterações Metabólicas.....	70
5.3. Alterações Hemodinâmicas e Autonômicas.....	72
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do treinamento físico e/ou do tratamento com sinvastatina no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos após a privação dos hormônios ovarianos. Foram utilizadas 36 fêmeas Wistar (200 a 230) divididas em 4 grupos: ooforectomizadas sedentárias (OS, n=8), ooforectomizadas treinadas (OT, n=10), ooforectomizadas sedentárias tratadas com sinvastatina (OSS, n=8) e ooforectomizadas treinadas e tratadas com sinvastatina (OTS, n=10). A ooforectomia foi realizada através remoção bilateral dos ovários. A sinvastatina foi administrada por gavagem (1mg/kg/d, 7dias, 8 semanas). Os grupos treinados foram submetidos a um programa de treinamento físico em esteira ergométrica (1 hora/dia, 5 dias/semana, 8 semanas). A concentração sanguínea de glicose e de triglicerídeos e o teste de resistência à insulina foram utilizados para avaliar o perfil metabólico. Ao final do protocolo, foi realizado o registro direto de pressão arterial (PA), a avaliação da sensibilidade barorreflexa, através das respostas de taquicardia (RT) e bradicardia (RB) reflexas a alterações de PA induzidas pela injeção de doses crescentes de nitroprussiato de sódio e fenilefrina, e a avaliação dos tônus vagal (TV) e simpático (TS), através (i.v.) do bloqueio vagal (atropina, 3mg/Kg) e simpático (propranolol, 4mg/Kg). Além disso, avaliou-se a modulação autonômica cardiovascular nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral, FFT). Não houve diferença significativa no peso corporal entre os grupos ao longo do protocolo. Os grupos OSS ($5,14 \pm 0,5$ g), OT ($5,66 \pm 0,9$ g) e OTS ($4,85 \pm 0,2$ g) apresentaram redução no peso do tecido adiposo branco abdominal, quando comparados ao grupo OS ($8,17 \pm 0,9$ g). O peso do músculo sóleos e dos ventrículos foi maior nos grupos treinados (OT e OTS) em relação aos grupos sedentários (OS e OSS), enquanto que o peso do fígado foi menor no grupo OSS em comparação aos demais grupos avaliados. Os valores de glicemia, dentro da faixa de normalidade, foram menores no grupo OTS quando comparado ao grupos OS ao final do protocolo. Os valores de triglicerídeos sanguíneos não foram diferentes ao

longo do protocolo. Ambas abordagens terapêuticas, associadas ou não (grupos OSS: $5,4 \pm 0,3$; OT: $5,8 \pm 0,3$; e OTS: $5,1 \pm 0,4$ mg/dl/%) apresentaram aumento do KITT (constante de decaimento da glicose) no teste de tolerância à insulina quando comparado ao grupo somente ooforectomizado OS ($4,1 \pm 0,5$ mg/dl/%). No teste de esforço final observou-se aumento da capacidade física somente no grupo OT ($2,3 \pm 0,09$ km/h) quando comparado aos grupos OS ($1,8 \pm 0,09$ km/h), OSS ($1,6 \pm 0,1$ km/h), OTS ($1,8 \pm 0,1$ km/h). A PA foi semelhante entre os 4 grupos estudados ao final do protocolo. As duas abordagens, farmacológica e não farmacológica, induziram bradicardia de repouso (OSS: 343 ± 6 , OT: 339 ± 5 e OTS: 340 ± 5 bpm) quando comparadas ao grupo somente ooforectomizado (OS: 361 ± 6 bpm). A RB e a RT foram maiores nos grupos OSS ($-1,86 \pm 0,1$ e $3,30 \pm 0,2$ bpm/mmHg), OT ($-1,86 \pm 0,1$ e $3,35 \pm 0,3$ bpm/mmHg) e OTS ($-1,8 \pm 0,1$ e $3,15 \pm 0,2$ bpm/mmHg) em relação ao grupo OS ($-1,27 \pm 0,1$ e $2,42 \pm 0,1$ bpm/mmHg). Os grupos treinados (OT: 39 ± 2 e OTS: 47 ± 2 bpm) apresentaram maior TV quando comparados ao grupo OS (27 ± 4 bpm), somado a isso, o grupo OTS adicionalmente apresentou TV em relação ao grupo OSS (32 ± 2 bpm). O tratamento com sinvastatina ou o treinamento físico, associados (OTS: 63 ± 9 bpm) ou não (OSS: 58 ± 5 e OT: 60 ± 6 bpm) induziram redução do TS quando comparados ao grupo sedentário ooforectomizado (OS: 81 ± 5 bpm). A variância do intervalo de pulso foi maior nos grupos OSS ($73,1 \pm 12$ ms²), OT ($71,1 \pm 5,9$ ms²) e OTS ($67,4 \pm 8,8$ ms²) em relação ao grupo OS ($39,3 \pm 4,2$ ms²), no entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos nas bandas de baixa e alta frequência do intervalo de pulso. A variância da banda de baixa frequência da PA sistólica estavam reduzidas nos grupos OSS ($20,17 \pm 2,01$ e $4,16 \pm 0,47$ mmHg²), OT ($23,23 \pm 5,77$ e $5,83 \pm 0,60$ mmHg²), OTS ($18,79 \pm 1,73$ e $5,45 \pm 0,51$ mmHg²), quando comparada ao grupo OS ($41,04 \pm 6,51$ e $9,09 \pm 0,87$ mmHg²). A sensibilidade espontânea dos pressorreceptores, avaliada pelo índice alfa, foi maior nos grupos OSS ($1,19 \pm 0,15$ ms/mmHg), OT ($1,02 \pm 0,11$ ms/mmHg) e OTS ($0,91 \pm 0,03$ ms/mmHg) em comparação ao

grupo OS ($0,62 \pm 0,05$ ms/mmHg). Concluindo, os resultados demonstram que as abordagens farmacológica, tratamento com sinvastatina, ou não farmacológica, treinamento físico, associadas ou não, induziram melhora no controle autonômico cardíaco e vascular independente da redução da PA e dos triglicerídeos sanguíneos. Além disto, evidenciou-se que associação do treinamento físico ao tratamento com sinvastatina, apesar de não proporcionar melhora na capacidade física, impediu a redução do peso do fígado (observado no grupo tratado com sinvastatina) e induziu aumento no peso muscular e ventricular e no tônus vagal cardíaco, além de diminuição da glicemia. Tais achados em conjunto sugerem que o tratamento crônico com sinvastatina possa induzir benefícios cardiovasculares e autonômicos que vão além da melhora no perfil lipídico, e que sua associação com uma vida fisicamente ativa possa trazer benefícios adicionais no manejo do risco cardiovascular em mulheres no climatério.

ABSTRACT

The aim of the present study was to investigate the effects of exercise training associated or not with simvastatin treatment on the cardiovascular autonomic control and on metabolic parameters after the ovarian hormones deprivation. Female Wistar ovariectomized rats (n=36) were divided into the following groups: sedentary (SO, n= 8), sedentary treated with simvastatin (SSO, n=8), trained (TO, n=10) and trained treated with simvastatin (STO, n=10). The ovariectomy was realized by the bilateral ovary removal. The simvastatin treatment was performed by gavage (1mg/kg; 7 days/week; 8 weeks). Trained groups were submitted to an exercise training protocol on a treadmill (1 hour/day; 5 days/week; 8 weeks). The blood glucose and triglycerides levels and the insulin tolerance test were performed to evaluate the metabolic profile. At the end of the protocol, the arterial pressure (AP) direct recording was performed. The baroreflex sensitivity was also evaluated, by the tachycardic (TR) and bradycardic (BR) reflex responses to AP alterations induced by increasing doses of sodium nitroprusside and phenylephrine, respectively; and the vagal (VT) and the sympathetic tonus (ST) were measured, through vagal (atropine, 3mg/Kg, iv) and sympathetic blockades (propranolol, 4mg/Kg, iv). Moreover, the cardiovascular autonomic modulation was evaluated in the time and the frequency (spectral analysis) domains. There was no significant difference in body weight between groups during the protocol. The SSO (5.14 ± 0.5 g), TO (5.66 ± 0.9 g) and STO groups (4.85 ± 0.2 g) showed a reduction in abdominal adipose tissue weight when compared to the SO group (8.17 ± 0.9 g). The soleus and ventricular muscles weight were increased in trained groups (TO e STO) in relation to sedentary groups (SO e SSO), while liver weight was reduced in SSO group as compared to other evaluated groups. The blood glucose, besides in normal range, was lower in STO rats in relation to SO rats at the end of the protocol. The values of blood triglycerides were not different between groups during the protocol. Both therapeutic approaches, associated or not (SSO: 5.4 ± 0.3 ; OT: 5.8 ± 0.3 and STO: 5.1 ± 0.4 mg/dl/%), showed increase in KITT (rate of glucose decrease) in the insulin

tolerance test when compared to the group only ovariectomized (SO: 4.1 ± 0.5 mg/dl/%). In the final maximal exercise test it was observed an increase in physical capacity only in TO group (2.3 ± 0.09 km/h) when compared to the SO (1.8 ± 0.09 km/h), SSO (1.6 ± 0.1 km/h), STO groups (1.8 ± 0.1 km/h). The AP was similar among the studied groups at the end of the protocol. Both approaches, pharmacologic or non-pharmacologic, induced resting bradycardia (SSO: 343 ± 6 , TO: 339 ± 5 and STO: 340 ± 5 bpm) when compared to the ovariectomized group (SO: 361 ± 6 bpm). The BR and the TR were higher in SSO (-1.86 ± 0.1 and 3.30 ± 0.2 bpm/mmHg), TO (-1.86 ± 0.1 and 3.35 ± 0.3 bpm/mmHg) and STO groups (-1.8 ± 0.1 e 3.15 ± 0.2 bpm/mmHg), when compared to SO group (-1.27 ± 0.1 and 2.42 ± 0.1 bpm/mmHg). The trained groups (TO: 39 ± 2 and STO: 47 ± 2 bpm) showed increased VT when compared to SO group (27 ± 4 bpm). In addition to this, the STO group showed higher VT in relation to SSO group (32 ± 2 bpm). The simvastatin treatment or the exercise training, associated (STO: 63 ± 9 bpm) or not (SSO: 58 ± 5 and TO: 60 ± 6 bpm) induced a reduction in ST when compared to the sedentary group (SO: 81 ± 5 bpm). The pulse interval variance was increased in SSO (73.1 ± 12 ms²), TO (71.1 ± 5.9 ms²) and STO groups (67.4 ± 8.8 ms²) as compared to SO group (39.3 ± 4.2 ms²), however, no difference was observed between groups in pulse interval low and high frequency bands. The systolic AP total variance and low frequency band were reduced in SSO (20.17 ± 2.01 and 4.16 ± 0.47 mmHg²), TO (23.23 ± 5.77 and 5.83 ± 0.60 mmHg²), STO groups (18.79 ± 1.73 and 5.45 ± 0.51 mmHg²) when compared to SO group (41.04 ± 6.51 and 9.09 ± 0.87 mmHg²). The spontaneous baroreflex sensitivity, evaluated by alpha index, was increased in SSO (1.19 ± 0.15 ms/mmHg), TO (1.02 ± 0.11 ms/mmHg) and STO groups (0.91 ± 0.03 ms/mmHg) in relation to SO group (0.62 ± 0.05 ms/mmHg). In conclusion, the results demonstrated that the pharmacologic (simvastatin treatment) and the non pharmacologic (exercise training) approaches, associated or not, induced improvement on cardiac and vascular autonomic control independent of AP and blood triglycerides reductions. Moreover,

it was showed that the exercise training and simvastatin treatment association, despite did not promote enhancement on physical exercise capacity, abolished the liver weight loss (observed in simvastatin treated group) and induced increase in muscular and ventricular weights and in vagal tonus, as well as reduction in glycemia. These data suggest that simvastatin chronic treatment can induce cardiovascular and autonomic benefits that are independents of lipid profile improvement, and that it association with an physically active life can promote additional benefits on cardiovascular risk management in women during the climaterium.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Menopausa e Risco Cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das mais importantes causas de morte nos países ocidentais. Aproximadamente um milhão de pessoas por ano morrem de doenças cardiovasculares somente nos Estados Unidos (NAHAS, 2003). No Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 34% das mortes (TIMERMMAN et al., 2001). Em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de DCV atingindo 37% quando excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência (V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2007). Por essas razões, é de extrema importância compreender os mecanismos envolvidos nas alterações cardiovasculares, incluindo o controle da circulação e da pressão arterial (PA) que garantem a perfusão adequada de órgãos e tecidos, bem como as alterações metabólicas e bioquímicas que possam estar relacionados a tais disfunções.

A manutenção da função cardíaca normal é obtida através de vários mecanismos, entre eles, a regulação neural cardíaca através da integração da atividade nervosa do sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático. Além disso, o controle da homeostase cardiovascular é dependente da atuação dos reflexos originados nos pressoreceptores arteriais, cardiopulmonares e sua integração central (MANCIA et al., 1994).

A análise espectral (AE) dos sinais de PA e de frequência cardíaca (FC) tem alcançado considerável interesse por ser um método não invasivo que estima atividade neural e não neural para oscilações a curto e longo prazo dessas variáveis. Os algoritmos mais utilizados para o desenvolvimento da potência espectral são a transformada rápida de Fourier e a análise autorregressiva. Com esse tipo de análise podemos obter os espectros com suas respectivas potências a partir de bandas de frequência pré-determinadas, caracterizadas por modulação dos ramos simpáticos (oscilações de baixa frequência: BF) e parassimpático (oscilações de

alta frequência: AF) do sistema nervoso autônomo. Além da análise espectral da FC e da PA separadamente, o espectro cruzado destas variáveis pode indicar um acoplamento entre elas em determinadas frequências que usualmente é encontrada na BF (associado ao simpático e ao reflexo dos pressoreceptores) e na AF (respiração), representada pela análise de coerência entre a PA e FC. Hoje, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido aceita como um método funcional de avaliação da modulação autonômica cardiovascular, além de ser cada vez mais aceito como um fator de prognóstico de mortalidade, especialmente pós infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca congestiva (TASK FORCE, 1996).

Além da AE, a avaliação dos pressorreceptores é uma excelente medida da modulação autonômica cardiovascular. Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores sensíveis às deformações da parede vascular. Estes mecanorreceptores estão localizados principalmente na crossa da aorta e no seio carotídeo, e devido ao seu alto ganho constituem-se na forma mais importante de controle da pressão arterial em curto prazo, ou seja, momento a momento (IRIGOYEN et al., 2005a; DE ANGELIS et al., 2004a). 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 poderia 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., 2005a, 1995). Embora os receptores arteriais sejam capazes de se adaptar aguda e cronicamente a altos níveis de PA (KRIEGER, 1989), a disfunção dos pressoreceptores têm sido documentada em estudos clínicos e experimentais na hipertensão arterial e em outras doenças cardiovasculares. Há dados na literatura sugerindo que a atenuação dos pressoreceptores pode ser causa e/ou consequência da hipertensão (ZANCHETTI & MANCIA 1991). Nos últimos anos, o controle reflexo da circulação comandado pelos pressoreceptores têm sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular (LA ROVERE et al., 2002).

Dessa forma, intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade dos pressoreceptores e/ou da VFC tem sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares.

É importante enfatizar que o início da equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos coincide com o advento da menopausa e consequentemente da privação estrogênica (BRENNER, 1988). Assim, tem sido atribuído aos hormônios estrogênicos a proteção cardiovascular que as mulheres apresentam até a menopausa (STAMPFER et al., 1991). De fato, estudos vêm demonstrando que as mulheres menopausadas apresentam aumentado risco para doenças cardiovasculares, parte do qual tem sido atribuído à disfunções do endotélio vascular. Entre os fatores de risco associados à disfunção endotelial estão o tabagismo, a hipertensão arterial, a dislipidemia, a história familiar de doença coronária prematura e o diabetes melito (NCEP, 2001). Trabalhos experimentais vêm colaborando para o melhor entendimento dos processos envolvidos no aumento do risco cardiovascular após a menopausa (BERNARDES et al., 2007; FIGUEROA et al., 2007; IRIGOYEN et al., 2005b; SHAWAERY et al., 1997; ALDRIGHI et al., 1995; HANKE et al., 1994; ADAMS et al., 1981). Segundo Lazar (2001), os prováveis mecanismos para tal proteção na mulher em idade fértil seriam: melhora da função endotelial, devido a provável ação vasodilatadora por aumento na oferta de óxido nítrico; melhora do perfil lipídico, aumentando a lipoproteína de alta densidade (HDL) e diminuindo a lipoproteína de densidade baixa (LDL); redução da viscosidade do sangue e do armazenamento do ferro pela regularidade menstrual; menor resistência à insulina por causa da menor deposição de gordura visceral.

Está claramente demonstrado que, após a menopausa, a redução significativa dos estrogênios, principalmente o 17 β -estradiol, promove importantes alterações sobre as lipoproteínas, elevando a LDL, a chamada lipoproteína aterogênica e reduzindo a HDL, denominada protetora contra a aterosclerose, redundando na instalação da aterogênese (ALDRIGHI et al., 1995).

O risco de doença arterial coronária aumenta significativamente e progressivamente a partir dos valores limites do colesterol total e LDL. Em relação ao HDL, o risco aumenta à medida que seus valores diminuem e ao LDL quando seus valores aumentam (GIANNINI, 1992). Concentrações plasmáticas elevadas de triglicérides têm impacto de risco maior em mulheres do que em homens, resultando em uma grande probabilidade da mulher menopausada desenvolver hipercolesterolemia, pois a parada na produção estrogênica pelo ovário ocorrida na menopausa, promove alterações no perfil lipídico como a elevação de colesterol total, LDL e triglicérides (GEBARA, 2005). Mais recentemente, o aumento nos níveis de HDL acompanhou-se de menor ocorrência em eventos cardiovasculares na diminuição no risco trombótico e estabilização de placas ateromatosas, estando entre os mecanismos propostos no benefício demonstrado, sobretudo pelo uso de sinvastatina (KASINSKI & FONSECA, 2001).

Fatores hormonais, como os estrógenos, desempenham importante papel no perfil de risco para doenças cardiovasculares, pois promovem um perfil lipoprotéico antiaterogênico, tendo ação direta sobre os receptores e enzimas da parede arterial, diminuindo a PA e melhorando o fluxo sanguíneo, na estimulação dos prostanóides (prostaciclina) que atuam como vasodilatadores e antiagregantes plaquetários, e finalmente na estimulação de peptídeos vasodilatadores (ALDRIGHI et al., 1995). Fatores genéticos e ambientais, tais como obesidade, fumo e vida sedentária, têm importante efeito nos lipídios e na formação da placa aterosclerótica. Os mecanismos metabólicos, fisiopatológicos, a resposta vascular e o ganho clínico na modificação lipídica são nitidamente diferentes para ambos os sexos. Embora o risco de eventos cardiovasculares na mulher em idade fértil seja menor do que o do homem, com o avançar da idade o risco para doença aterosclerótica eleva-se sensivelmente. Segundo dados de Framingham, após os 65 anos a mulher passa a ter o dobro de possibilidades de evento cardiovascular, em relação ao homem (ALDRIGHI et al., 1995).

Nas mulheres após os 55 anos, os níveis de colesterol está aumentado em 40% delas. Os triglicérides, segundo dados de Framingham, são importante fator de risco para as mulheres na faixa de 50 a 69 anos (KASINSKI & FONSECA, 2001).

Além disto, 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 hipertensão 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 também pelo aumento da PA em mulheres menopausadas (STAESSEN et al., 1997; WEISS, 1972), resultados semelhantes foram também observados em animais inclusive em nosso grupo (IRIGOYEN et al., 2005b; RECKELHOFF et al., 2000). Somado a isso, o colesterol elevado tem sido apontado como um dos mais importantes determinantes de risco para doença cardiovascular (CASTANHO et al., 2001).

Assim abordagens como as dietas com restrição maior em gorduras e colesterol, restrição do consumo de álcool, interrupção do tabagismo e a prática regular de exercícios físicos aeróbicos são de grande relevância no manejo das disfunções cardiovasculares em ambos os sexos, pois podem melhorar o perfil lipídico, aumentar a sensibilidade à insulina, reduzir a pressão arterial e colaborar na adequação do peso corporal (KASINSKI & FONSECA, 2001; IZAR et al., 2005).

1.2. Sinvastatina

A sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado ao β -hidroxiácido ativo correspondente, que tem potente atividade inibitória sobre a 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA). Essa enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol. Esse medicamento reduz as concentrações normais e elevadas de LDL que é formado a partir da lipoproteína de

densidade muito baixa (VLDL) e seu catabolismo ocorre predominantemente pelo receptor de LDL de alta afinidade. O mecanismo do efeito redutor de LDL através da sinvastatina pode envolver a redução da concentração de colesterol VLDL e a indução do receptor de LDL, o que leva a redução da produção e ao aumento do catabolismo do LDL. A apolipoproteína B também diminui consideravelmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta a HDL e reduz os triglicerídeos plasmáticos. Como resultado dessas alterações, as razões de colesterol total para HDL e de LDL para HDL são reduzidas (IZAR et al., 2005; KOHLMANN, 2004; KASINSKI & FONSECA, 2001).

A sinvastatina é derivada sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus Terreus*, é a droga mais potente para o tratamento de hipercolesterolemia, podendo também ser empregada na dislipidemia mista e na elevação moderada dos triglicerídeos (KOHLMANN, 2004; KASINSKI & FONSECA, 2001). A ação esperada desse medicamento está indicada para a redução do colesterol, quando a dieta apenas for insuficiente, pois ele reduz efetivamente a mortalidade por eventos coronarianos, previne, controla e estabiliza a aterosclerose, protege o endotélio e reduz a oxidação lipídica, controlando as reações inflamatórias (JORGE et al., 2005).

Estudos demonstraram que o tratamento com sinvastatina reduziu significativamente o risco de morte por doença coronariana, a ocorrência de infarto do miocárdio não-fatal, bem como reduziu o risco de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio. Também se verificou o retardo da progressão da aterosclerose coronariana e redução do desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais (KASINSKI & FONSECA, 2001).

O tratamento com sinvastatina mostrou redução do risco cardiovascular em mulheres na menopausa que fazem o uso de estrógeno via oral, pois diminuiu os mecanismos que poderiam causar inflamação arterial, bem como redução nos níveis da proteína C-reativa que aumenta com o uso desses estrógenos trazendo consequências inflamatórias e trombóticas

(KOH et al., 2002). Somado a isso, a redução do estresse oxidativo também pode estar associado a melhora cardiovascular induzida pelo tratamento com sinvastatina (SOTOMAYOR et al., 2005).

Além disto, estudos experimentais comprovaram que a sinvastatina melhora a sensibilidade barorreflexa (BERNARDES et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2004). Gao e colaboradores (2005) demonstraram que o tratamento com sinvastatina por 3 semanas reduziu a atividade simpática renal e melhorou a sensibilidade do reflexo pressorreceptor em coelhos com insuficiência cardíaca, inibindo mecanismos de ação central da angiotensina II e da proteína NADPH oxidase com concomitante redução do ânion superóxido no bulbo. Recentemente demonstramos em nosso grupo que o tratamento com sinvastatina (15 dias) aumentou a sensibilidade do reflexo pressorreceptor em um modelo experimental de menopausa (BERNARDES et al., 2007), todavia os mecanismos envolvidos nesta melhora não foram esclarecidos.

1.3. Treinamento Físico

A prática regular de exercícios físicos aeróbicos aumenta o nível de HDL e a sensibilidade à insulina, reduz a pressão arterial e colabora na adequação do peso corporal, além de reduzir os triglicerídeos (KASINSKI & FONSECA, 2001). Por outro lado, a inatividade física 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, da hipertensão ou do colesterol alto (NIEMAN, 1999).

O treinamento físico contribui para a atenuação das disfunções da mulher no climatério, pois esta abordagem pode diminuir o ganho de peso corporal, a hipercolesterolemia e a PA, além de melhorar a sensibilidade dos pressorreceptores (IRIGOYEN et al., 2005b; TIPTON et al., 1991; WALLBERG et al., 1988). De fato, os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e

crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (LA ROVERE et al., 2002; NEGRÃO & BARRETO, 1998; TIPTON et al., 1991; WALLBERG et al., 1988).

O treinamento físico pode provocar alterações cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada em ratos e camundongos machos normotensos jovens ou velhos (NEGRÃO et al., 1992a; DE ANGELIS et al., 1997, 1999, 2004b), ratas ooforectomizadas (IRIGOYEN et al., 2005b) e em humanos (KATONA et al., 1982; FRICK, 1967), sendo que os mecanismos envolvidos nesta alteração parecem ser dependentes da espécie, idade, sexo e do tipo, duração e intensidade de treinamento físico. Estudos realizados em humanos (McDONALD et al., 1993; BARNEY et al., 1988) e animais (DE ANGELIS et al., 2004b; NEGRÃO et al., 1992b; BEDFORD & TIPTON, 1987) têm detectado importantes modificações no arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento físico, em normotensos, bem como em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (SILVA et al., 1997), ratos diabéticos (HARTHMANN et al., 2007) e fêmeas ooforectomizadas diabéticas (SOUZA et al., 2007).

Apesar dos benefícios do treinamento físico terem sido elucidados em vários trabalhos, a maioria dos estudos foram realizados em amostras do sexo masculino. Em um estudo recente 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 20 mulheres menopausadas. Latour e colaboradores (2001) evidenciaram que o treinamento físico por 8 semanas em ratas ooforectomizadas melhorou a resposta da insulina estimulada pelo teste de tolerância à 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), redução do estresse oxidativo (DE ANGELIS et al., 1997; BERTAGNOLLI et al., 2006) e melhora do balanço autonômico cardiovascular (DE ANGELIS et al., 2000, 2004b; BARNEY et al., 1988; SILVA et al., 1997; McDONALD et al., 1993; NEGRÃO et al., 1992b). Uma revisão recente de estudos aleatórios 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).

Um estudo recente de nosso laboratório evidenciou que o treinamento físico aeróbio em um modelo experimental de menopausa em ratas induziu aumento da capacidade aeróbia, redução do peso corporal e da PA, bradicardia de repouso e melhora na sensibilidade dos pressoreceptores. As alterações neste reflexo cardiovascular nas ratas treinadas foram associadas a redução no estresse oxidativo e nas defesas antioxidantes no tecido cardíaco (IRIGOYEN et al., 2005b). É interessante notar que em alguns trabalhos do nosso grupo, a redução do estresse oxidativo tem sido correlacionada com melhora em parâmetros cardiovasculares em trabalhos com ratos machos velhos ou com insuficiência cardíaca e em ratos fêmeas submetidos à privação dos hormônios ovarianos (DE ANGELIS et al., 1997; RABELO et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2005b; BERTAGNOLLI et al., 2006).

Apesar de trabalhos científicos demonstrarem melhora metabólica e no controle autonômico cardiovascular com o uso da sinvastatina ou após um período de treinamento físico, esses benefícios ainda não foram totalmente comprovados no sexo feminino, principalmente, no que se refere aos efeitos dessas abordagens após a privação dos hormônios ovarianos, fase na qual a prevalência de hipercolesterolemia e de disfunções cardiovasculares se acentua significativamente.

Evidências de um estudo conduzido em nosso laboratório demonstram que o tratamento com sinvastatina utilizando uma dose de 5mg/kg/dia por apenas duas semanas não alterou o perfil lipídico, mas reduziu a PA e melhorou o controle autonômico tônico e reflexo cardiovascular de ratas ooforectomizadas (BERNARDES et al., 2007). No entanto, nesse primeiro trabalho não foi possível determinar se a melhora do reflexo comandado pelos pressorreceptores foi devido ao tratamento com sinvastatina ou a redução da PA induzida por essa abordagem. Dessa forma, uma hipótese a ser testada é se o tratamento crônico com sinvastatina, como normalmente é realizado em mulheres hipercolesterolêmicas, poderia induzir benefícios no controle autonômico cardiovascular independente da melhora do perfil lipídico ou da redução da PA. Assim, no presente trabalho realizaremos um tratamento mais longo (8 semanas), como normalmente ocorre clinicamente, porém com uma dose de sinvastatina (1mg/kg/dia) menor que em nosso estudo anterior, na tentativa de evitar alterações significativas no perfil lipídico e na PA de ratas menopausadas. Dessa forma, se esse tratamento não induzir alterações metabólicas ou hemodinâmicas significativas nas ratas ooforectomizadas, os eventuais benefícios autonômicos induzidos observados após 8 semanas de tratamento com sinvastatina poderão ser associados à ação direta desse fármaco.

Além disto, deve-se lembrar que é muito comum que mulheres no climatério estejam sob tratamento farmacológico quando iniciam um programa de treinamento físico, ou mesmo quando adotam um estilo de vida menos sedentário. Assim, neste trabalho realizamos o tratamento com sinvastatina por 8 semanas associado ou não ao treinamento físico, buscando evidenciar benefícios fisiológicos adicionais em decorrência da associação dessas abordagens terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Investigar os efeitos do treinamento físico e/ou do tratamento com sinvastatina no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos após a privação dos hormônios ovarianos em ratas.

2.2. Objetivos Específicos

Verificar os efeitos do treinamento físico e/ou do tratamento crônico com sinvastatina em ratas ooforectomizadas nos seguintes parâmetros:

- capacidade física;
- peso corporal e de tecidos;
- níveis sanguíneos de glicose e triglicerídeos;
- resistência à insulina;
- pressão arterial e frequência cardíaca;
- sensibilidade espontânea e induzida do reflexo cardiovascular comandado pelos pressorreceptores;
- controle autonômico da frequência cardíaca;
- variabilidade da frequência cardíaca;
- variabilidade da pressão arterial.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Animais e Grupos

Foram utilizados ratos Wistar fêmeas, pesando entre 200 e 230g com aproximadamente 90 dias de vida (após a maturação sexual), provenientes do biotério da Universidade São Judas Tadeu de São Paulo. Os animais foram mantidos agrupados, em ambiente com temperatura controlada (22° - 24°C) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro/escuro). A ração e água foram administradas “ad libitum”. Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais:

OS: Ooforectomizadas Sedentárias (8 animais)

OT: Ooforectomizadas Treinadas (8 animais)

OSS: Ooforectomizadas Sedentárias tratadas com Sinvastatina (10 animais)

OTS: Ooforectomizadas Treinadas e tratadas com Sinvastatina (10 animais)

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu (COEP-USJT) de acordo com o seguinte protocolo: 058/2007.

3.2. Sequência Experimental

Os grupos experimentais seguiram a sequência experimental ilustrada abaixo:



Figura 01: Sequência experimental do projeto.

3.3. Procedimentos

3.3.1. Ooforectomia Bilateral

Com 2,5 meses (~10 semanas) de idade, todas as ratas foram anestesiadas intraperitoneal (i.p.) com cloridrato de ketamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis©) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer©) e colocadas em decúbito dorsal para que se realize uma pequena incisão (1cm) 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). Cada rato foi mantido em uma caixa (Plexiglas, 25x15x10cm) durante uma semana após o procedimento cirúrgico (IRIGOYEN et al., 2005b, LATOUR et al., 2001) (Figura 02).

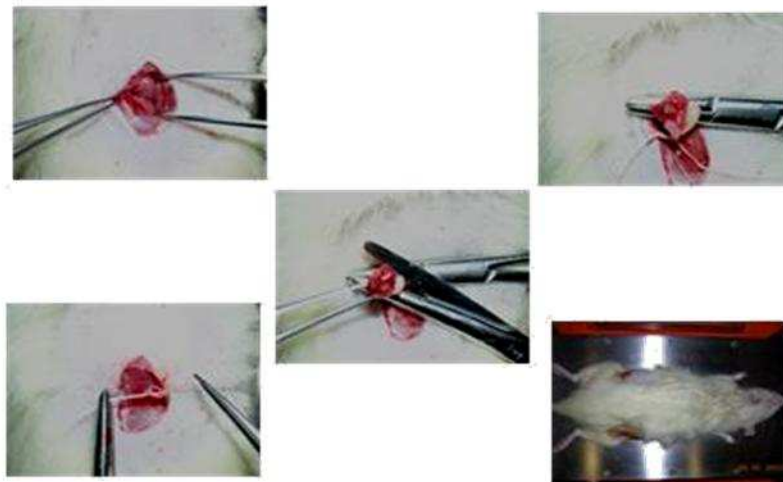


Figura 02: Etapas de realização da indução de menopausa experimental pela retirada bilateral dos ovários.

É importante ressaltar que dados preliminares do nosso grupo de estudos realizaram dosagem dos níveis plasmáticos de estradiol (17 β -estradiol - kit comercial US ESTRADIOL RIA DSL-4800[®] Diagnostic Systems Laboratories[®] Inc. Texas-EUA) em ratas ooforectomizadas, conferindo fidedignidade ao protocolo de indução a menopausa (LIMA et al., 2007).

3.3.2. 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 realizar 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 (BROOKS & WHITE, 1978). O tempo de teste e a velocidade da última carga de exercício foram utilizados para avaliar a capacidade de realizar exercício físico 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 et al. (2007) o que nos confere validade e fidedignidade para prescrição e controle do treinamento físico. A Figura 03 ilustra a correlação ($r= 0,9$ e $p<0,001$) entre a velocidade de corrida e o consumo de oxigênio (VO_2), durante a realização de teste de esforço máximo em ratas ooforectomizadas obtidas em um estudo piloto.

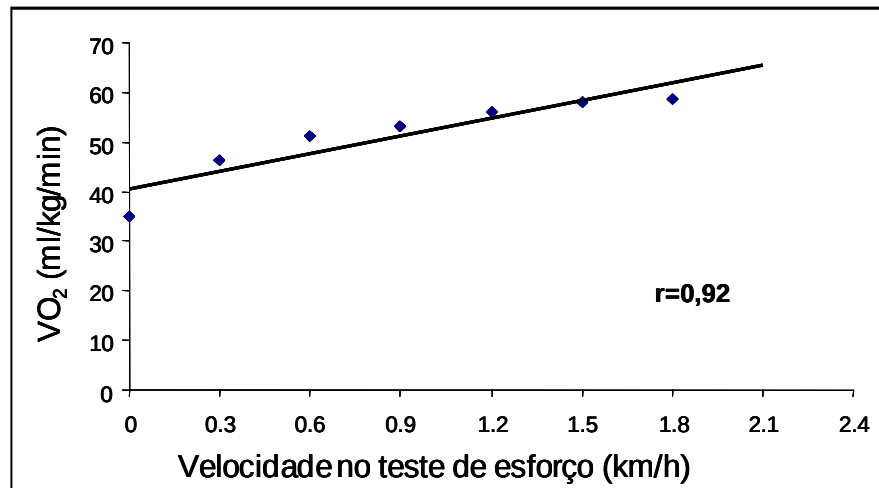


Figura 03: Correlação entre o consumo de oxigênio e a velocidade no teste de esforço em ratas ooforectomizadas.

3.3.3. Determinação dos Níveis Sanguíneos de Glicose e Triglicerídeos

No início (7 dias após a ooforectomia), na quarta semana e ao final do protocolo de treinamento físico todos os animais foram submetidos a jejum de 4 horas e, após isto foi retirada uma gota de sangue da cauda para cada análise realizada.

Os níveis sanguíneos de glicose plasmática foram obtidas utilizando-se o aparelho Accu-Chek® Advantage da Roche (Figura 04) e os de triglicerídeos sanguíneos utilizando-se o aparelho Accutrend GTC® da Roche (Figura 05).



Figura 04: Aparelho utilizado para análise dos níveis sanguíneos de glicose.

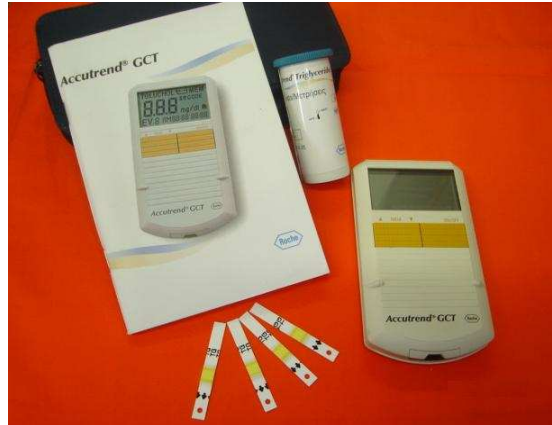


Figura 05: Aparelho utilizado para análise dos níveis sanguíneos de triglicerídeos.

3.3.4. Administração de Sinvastatina

Uma semana após a ooforectomia, o grupo OSS e OTS foram submetidos à ingestão diária de sinvastatina por gavagem (Figura 06). A dose utilizada foi de 1mg/kg durante 8 semanas (SOTOMAYOR et al., 2005). Cada cápsula de sinvastatina continha 6mg, e esta foi diluída em 12ml de solução salina. A dose administrada foi de 0,2ml dessa diluição para cada 100g de peso corporal dos animais. Essa diluição foi dissolvida em agitador Fisatom (modelo 502/ série 077400/ potência 660w230v) com imã magnetizado. A solução foi colocada em seringa de 3ml para ser infundida por sonda gástrica alojada no esôfago do animal. Os animais dos grupos OS e OT foram submetidos à gavagem de solução salina.

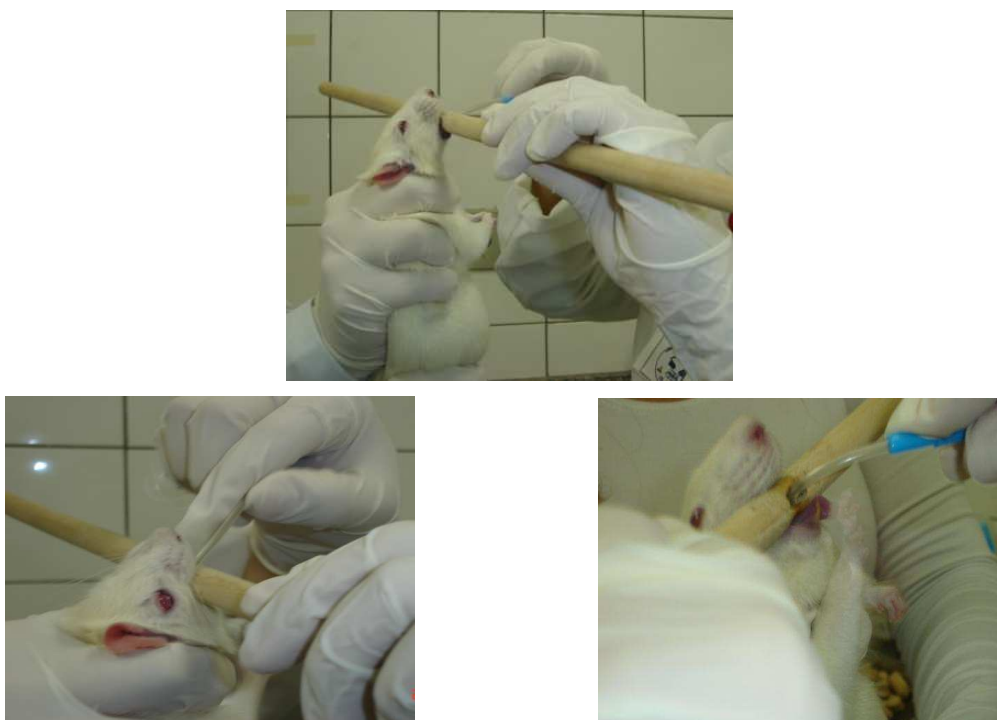


Figura 06: Administração de sinvastatina por gavagem.

3.3.5. Treinamento Físico

Uma semana após a ooforectomia, os grupos OT e OTS foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas (50-60% da velocidade máxima de corrida), 1 vez por dia, 5 dias por semana, conforme descrito ilustrado resumidamente no quadro abaixo (SOUZA et al., 2007; IRIGOYEN et al., 2005b, DE ANGELIS et al., 1999, 1997) (Quadro 01).

Quadro 01: Protocolo de treinamento físico

Semana	Duração (min)	Velocidade (km/h)
1 ^a	15 - 23	0,3 – 0,6
2 ^a	23 - 50	0,3 – 1,0
3 ^a	47 - 55	0,3 – 1,0
4 ^a	55 - 60	0,3 – 1,0
5 ^a	60	0,3 – 1,2
6 ^a	60	0,3 – 1,2
7 ^a	60	0,3 – 1,2
8 ^a	60	0,3 – 1,2

3.3.6. Teste de Resistência à Insulina

Ao final do protocolo os animais foram submetidos à 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). A glicose sanguínea foi medida à partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal através de um glicosímetro (Accu-Chek[®], Roche) nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina (Figura 07). 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 e colaboradores (1989).

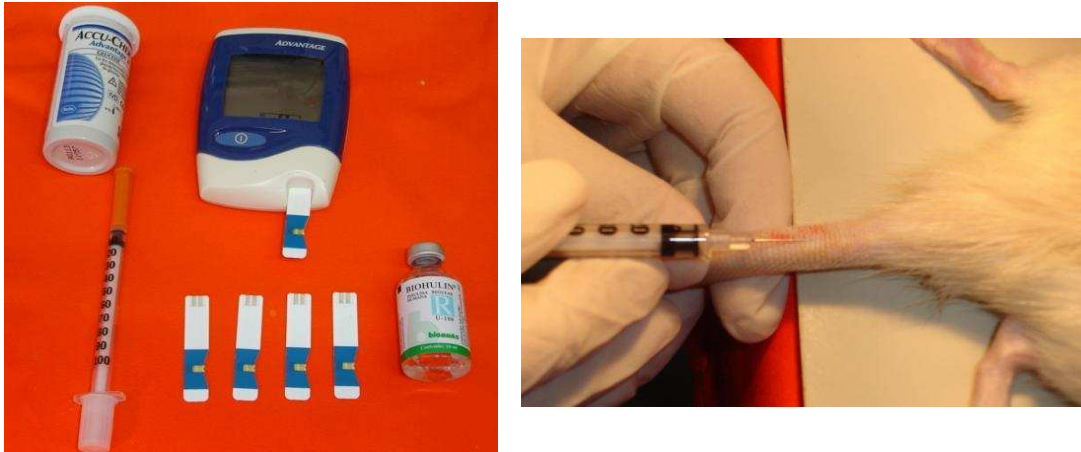


Figura 07: Aparelho e fitas utilizadas para análise dos níveis sanguíneos de glicose e injeção de insulina na veia caudal do animal.

3.3.7. Canulação

Nove semanas após a ooforectomia as ratas foram anestesiadas (i.p.) com uma solução de cloridrato de cetamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis[®]) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer[®]), e colocados em decúbito dorsal para que se realizasse uma pequena incisão na região inguinal por onde foram implantados cateteres (cânulas; tygon P10) preenchidos com soro fisiológico no interior da veia e artéria femoral (Figura 08) para injeção de drogas e registro de PA, respectivamente. Após a correta e firme implantação das cânulas, estas foram exteriorizadas no dorso do animal na região cervical e fixadas com fio de algodão na pele (Figura 09). Cada rato foi mantido em uma caixa (Plexiglas, 25x15x10cm) durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas no dia seguinte.

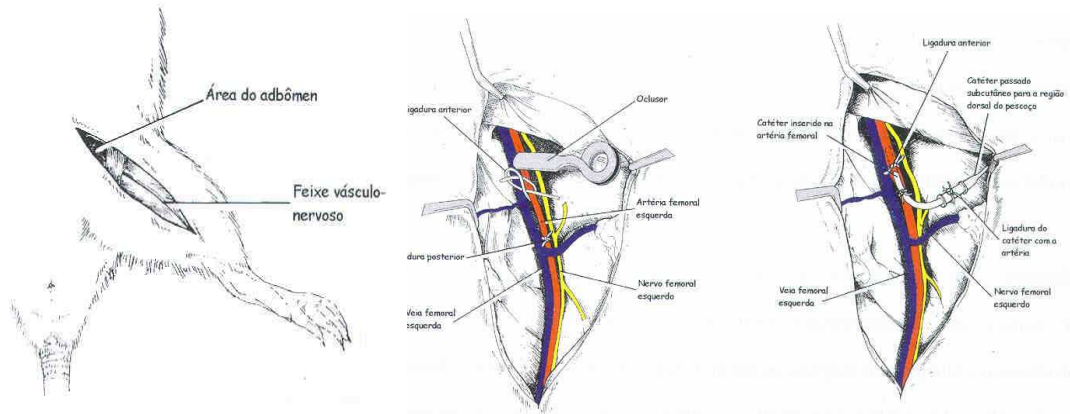


Figura 08: Esquema de incisão da região inguinal e localização da artéria e veia femorais.



Figura 09: Exteriorização de cânulas no dorso da região cervical do animal.

3.3.8. Registro de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

No dia seguinte, 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, estava conectada a um pré-amplificador (STEMTECH BPMT-2, Quintron Instrument© Inc, Milwaukee, EUA) (Figura 10). 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 pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). Os valores de FC foram derivados do sinal pulsátil da PA. As planilhas de dados obtidas foram analisadas em programa comercial para análise (Excel 5.0), onde foram calculados a média e desvio padrão de PAM, PAS, PAD e FC para cada animal (DE ANGELIS et al., 2004ab, 2000, 1999, 1997).

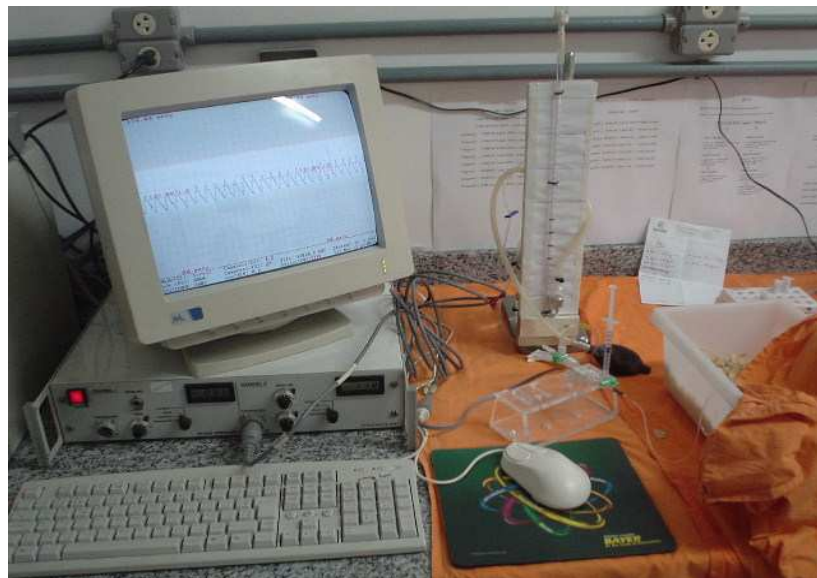


Figura 10: Ilustração da conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético e do sistema de registro de pressão arterial.

3.3.9. Avaliação da Sensibilidade Induzida do Reflexo Cardiovascular Comandado pelos Pressorreceptores

Terminado o registro basal da PA e da FC, uma extensão de aproximadamente 20 cm (P10) foi conectada na cânula venosa para injeção de doses crescentes de drogas vasoativas: fenilefrina e nitroprussiato de sódio (Figura 11).

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, EUA), 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

Essas drogas foram injetadas randomicamente entre os animais, iniciando-se a sessão com um ou outro fármaco. As doses utilizadas foram: fenilefrina- 1, 2, 4, 8 $\mu\text{g/ml}$; nitroprussiato de sódio- 10, 20, 40, 80 $\mu\text{g/ml}$. Quando a PA não apresentava uma diferença de 40mmHg entre o repouso e o efeito máximo da droga era aplicado então as doses 32 $\mu\text{g/ml}$ para fenilefrina e 100 $\mu\text{g/ml}$ para nitroprussiato de sódio.

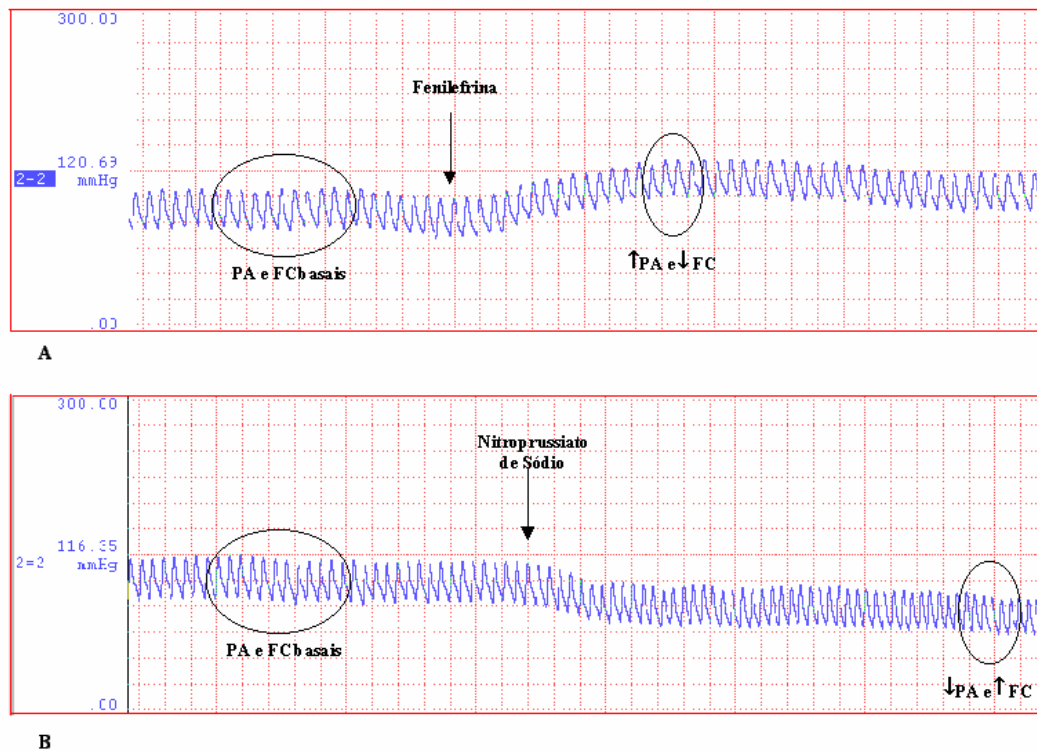


Figura 11: Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas. Observe a resposta reflexa dos pressorreceptores.

Para avaliação da sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores, o pico máximo ou mínimo da PA 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 infusão das drogas, para posterior quantificação das respostas. Então, a sensibilidade dos pressorreceptores foi avaliada pelo índice calculado através da divisão de variação da FC pela variação da PAM (DE ANGELIS et al., 1999, 1997).

3.3.10. Avaliação do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca

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 (Atropina, 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 tônus vagal foi calculado como a diferença entre a FC intrínseca (FCI) e a FC mínima atingida após o bloqueio com propranolol. Já o tônus simpático foi calculado a diferença entre a FC máxima obtida após o bloqueio com atropina e a FCI. A FCI foi obtida após o duplo bloqueio farmacológico.

3.3.11. Avaliação do Controle Autonômico Cardiovascular no Domínio do Tempo e da Frequência (análise espectral)

3.3.11.1. Análise da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica

A partir do registro basal dos animais acordados, foi possível utilizar a ferramenta de análise tempo-frequência da variabilidade da PAS (VPAS). Os parâmetros para análise no domínio do tempo consistiram em calcular os valores médios da PAS, sendo a sua variabilidade quantificada pela média do desvio padrão.

A análise no domínio da frequência constituiu da decomposição do sistograma pela Transformada Rápida de Fourier. Após esse remodelamento matemático, foram obtidas as potências absolutas da banda de BF (0,20-0,75 Hz) (SOARES et al., 2004).

3.3.11.2. Análise da Variabilidade do Intervalo de Pulso

A variabilidade do intervalo de pulso foi obtida pela análise do tacograma a partir do registro da PAS, onde a frequência dos batimentos foi determinada pelo intervalo entre dois picos sistólicos. Para essa análise foram utilizados registros estáveis, de no mínimo 5 minutos e com frequência de amostragem de 2.000 Hz. Além do componente de BF, outro componente foi obtido na análise espectral: AF (0,75-3,0 Hz). O componente BF foi usado como um índice da atividade simpática. O componente AF foi usado como um índice da atividade parassimpática. A relação BF/AF indica o balanço simpato-vagal (SOARES et al., 2004; ISHISE & ASANOI et al., 1998).

3.3.11.3. Análise da Sensibilidade Espontânea dos Pressoreceptores (índice alfa)

Os valores da PAS e intervalo RR foram utilizados para estimar a sensibilidade barorreflexa cardíaca pela análise espectral (índice alfa) na frequência de 0,20 – 0,75 Hz, o

que corresponde as faixas de frequência referentes a banda de BF. A coerência entre o intervalo RR e da variabilidade do sinal de PAS foi avaliada por meio da análise espectral cruzada. O índice alfa foi calculado apenas quando a magnitude do quadrado da coerência entre os intervalos RR e variabilidade do sinal de PAS for maior que 0,5. O cálculo do índice alfa foi obtido a partir da raiz quadrada da razão entre os valores da banda de BF do IP e da banda de BF da PAS. O índice alfa é expresso em ms/mmHg.

3.3.12. Eutanásia dos Animais

No dia seguinte ao término das avaliações hemodinâmicas, os animais de todos os grupos foram decapitados e os tecidos foram pesados e congelados para futuras avaliações.

3.3.13. Análise Estatística

Para análise dos dados foi utilizado o software STATISTICS® 6.0 (Statsoft©). O teste de Kolmogorv-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade das variáveis. O teste de análise de variância (ANOVA) dois caminhos para medidas repetidas, seguido do teste complementar de student Newman-Keuls foram devidamente aplicado para análise dos dados. Os resultados são apresentados como média $\pm$ erro padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1. Capacidade Física

Para avaliação da capacidade física, foram realizados TE no início, na quarta semana e ao final do protocolo de treinamento físico (Tabela 01, Figura 12). No TE inicial todos os grupos apresentaram desempenhos semelhantes. No TE intermediário, os grupos treinados apresentaram aumento da capacidade física quando comparados ao grupo OSS, além disso, o grupo OT apresentou aumento da capacidade física quando comparado ao seu TE inicial. No TE final observou-se aumento da capacidade física no grupo OT quando comparado aos grupos OS, OSS, OTS e ao seu TE inicial.

Tabela 01: Velocidade máxima alcançada nos testes de esforço máximos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS) ao longo do protocolo.

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
Teste de Esforço Inicial (km/h)	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,07	1,8 ± 0,1
Teste de Esforço Intermediário (km/h)	1,8 ± 0,05	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,07 † #	2,1 ± 0,1 †
Teste de Esforço Final (km/h)	1,8 ± 0,09	1,6 ± 0,1	2,3 ± 0,09 * † #	1,8 ± 0,1 ‡

Valores representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OSS; ‡ p< 0,05 vs. OT; # p< 0,05 vs. inicial no próprio grupo.

Para uma melhor visualização, a Figura 12 apresenta os resultados do teste de esforço final dos 4 grupos.

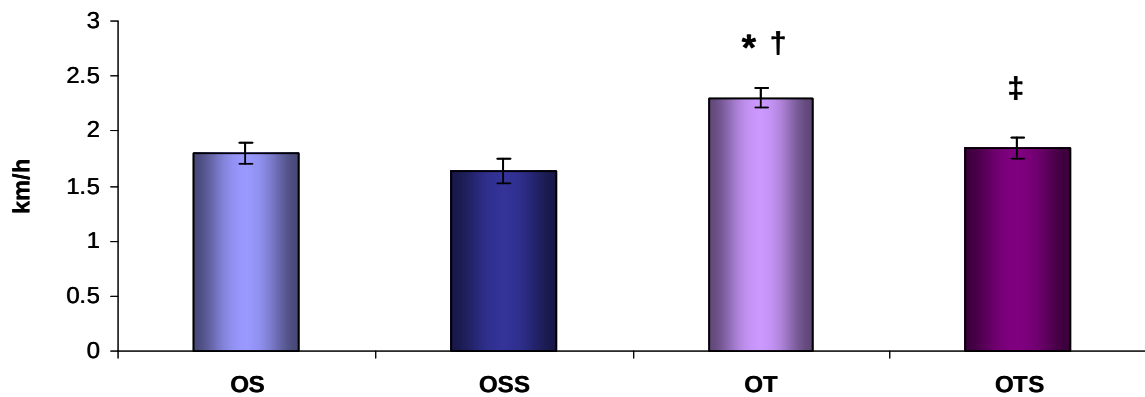


Figura 12: Velocidade alcançada no teste de esforço final dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OSS; ‡ $p < 0,05$ vs. OT.

4.2. Peso Corporal

A seguir são apresentados os resultados dos 4 grupos estudados com relação ao peso corporal (Tabela 02). O dia da ooforectomia foi considerado como início do protocolo, no qual foi realizada a pesagem inicial dos animais estudados. Não houve diferença significativa entre os grupos no início, na quarta semana e no final do protocolo. Todos os grupos apresentaram aumento de peso corporal ao longo do protocolo quando comparado aos valores observados no início do estudo.

Tabela 02: Peso corporal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS) ao longo do protocolo.

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
Peso Corporal Inicial (gramas)	224 ± 3,0	221 ± 3,2	215 ± 1,4	224 ± 2,9
Peso Corporal Intermediário (gramas)	286 ± 7,2 #	292 ± 6,6 #	289 ± 7,2 #	291 ± 5,9 #
Peso Corporal Final (gramas)	300 ± 9,8 #	303 ± 7,5 #	305 ± 7,8 #	301 ± 4,2 #

Valores representam média ± EPM. # p< 0,05 vs. inicial no próprio grupo.

4.3. Peso dos Tecidos

4.3.1. Tecido Adiposo Branco

Os grupos OSS (5,14 ± 0,5g), OT (5,66 ± 0,9g) e OTS (4,85 ± 0,2g) apresentaram redução no peso do tecido adiposo branco abdominal, quando comparados ao grupo OS (8,17 ± 0,9g) (Figura 13).

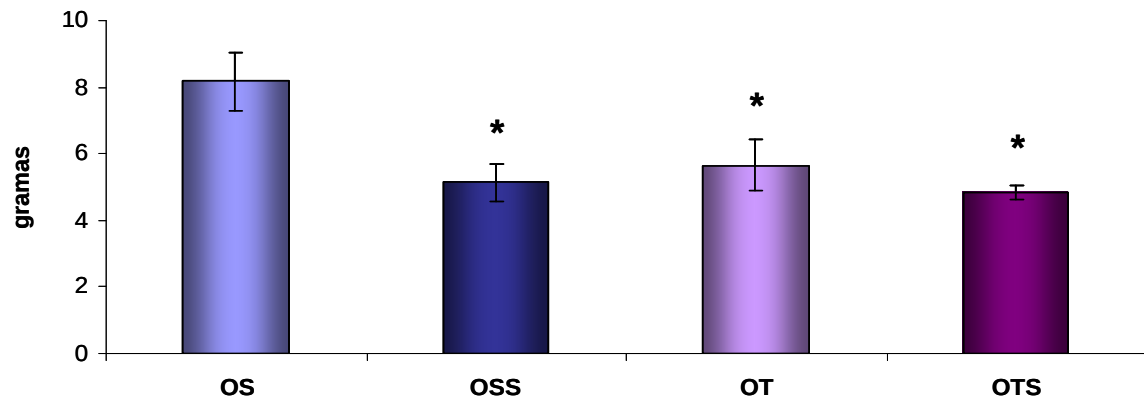


Figura 13: Peso do tecido adiposo branco abdominal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS.

4.3.2. Músculo Sóleo

Os grupos treinados (OT: $0,15 \pm 0,01g$; OTS: $0,16 \pm 0,004g$) apresentaram maior peso do músculo sóleo quando comparados aos grupos sedentários (OS: $0,13 \pm 0,01g$; OSS: $0,12 \pm 0,01g$) (Figura 14).

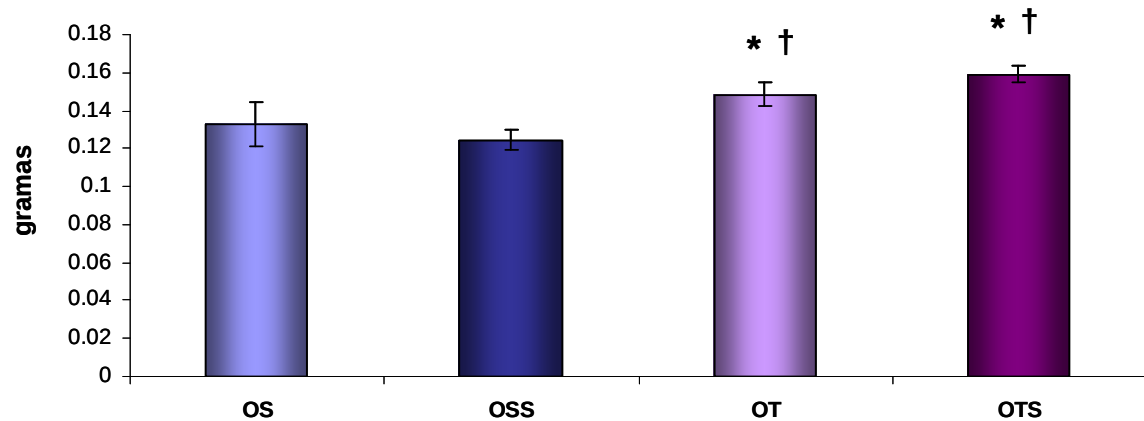


Figura 14: Peso do músculo sóleo dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OSS.

4.3.3. Músculo Cardíaco

A seguir são apresentados os resultados dos 4 grupos estudados com relação ao peso ventricular total, peso do ventrículo direito, peso do ventrículo esquerdo, além da razão do peso ventricular pelo peso corporal (Tabela 03).

Tabela 03: Peso ventricular, peso do ventrículo direito, peso do ventrículo esquerdo e razão do peso ventricular/peso corporal (PV/PC) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS)

Variáveis \ Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Peso Ventricular (gramas)	0,78 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,86 ± 0,01*	0,87 ± 0,02 *
Ventrículo Direito (gramas)	0,15 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01
Ventrículo Esquerdo (gramas)	0,63 ± 0,02	0,68 ± 0,02	0,70 ± 0,01*	0,72 ± 0,02 *
Razão PV/PC (miligramas/gramas)	2,59 ± 0,06	2,72 ± 0,06	2,76 ± 0,08	2,89 ± 0,08*

Valores representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS.

Os grupos treinados (OT, OTS) apresentaram aumento do peso ventricular total e do ventrículo esquerdo quando comparados aos grupos sedentários (OS, OSS). Somado a isso a razão entre peso ventricular/peso corporal foi maior no grupo associação (OTS) em relação aos demais grupos estudados (Tabela 03, Figura 15).

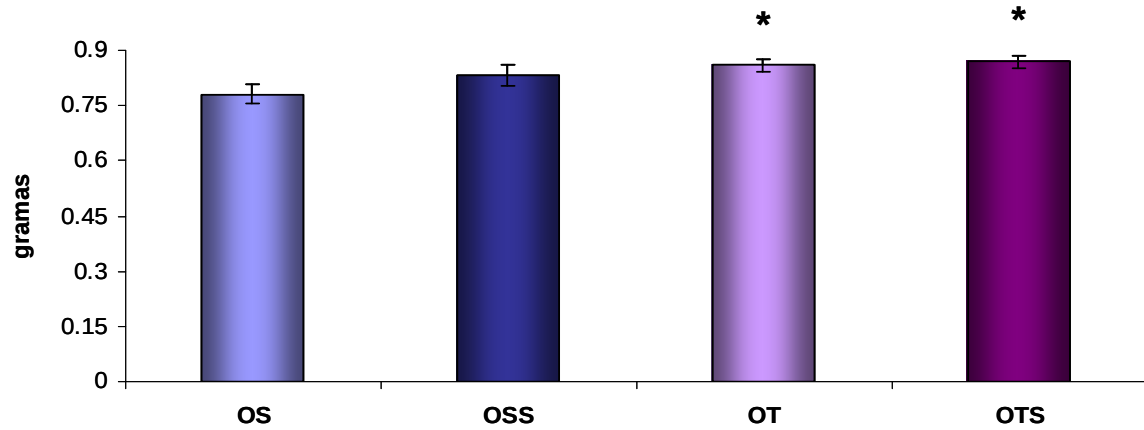


Figura 15: Peso ventricular dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OSS.

4.3.4. Fígado

O grupo tratado com sinvastatina apresentou redução no peso do fígado (OSS: $7,8 \pm 0,2$ g) em relação ao demais grupos estudados (OS: $8,8 \pm 0,3$; OT: $8,5 \pm 0,2$; OTS: $8,7 \pm 0,2$ g) (Figura 16).

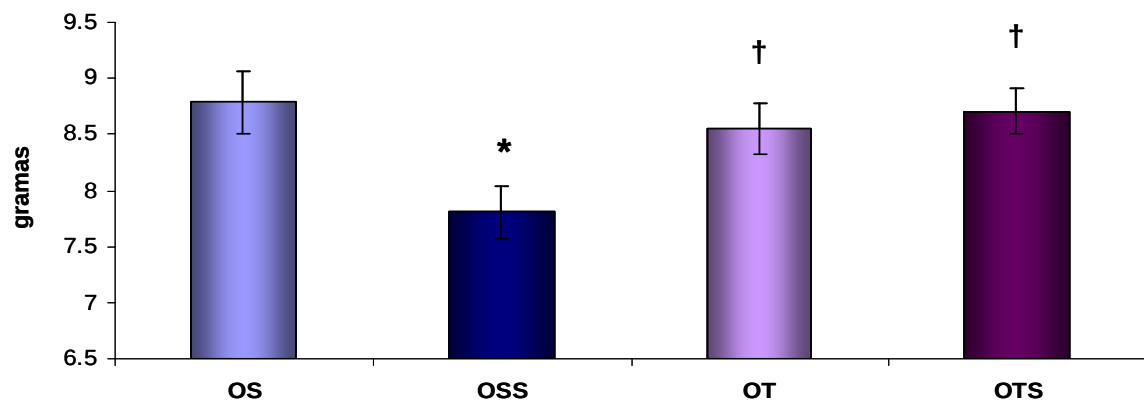


Figura 16: Peso do fígado dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS; † $p < 0,05$ vs. OSS.

4.3.5. Pulmões, Rins, e Tecido Adiposo Marrom

A seguir são apresentados o peso dos pulmões, rim direito e esquerdo e do tecido adiposo marrom dos 4 grupos estudados (Tabela 04). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no final do protocolo com relação ao peso desses tecidos.

Tabela 04 - Peso dos pulmões, direito, rim esquerdo e tecido adiposo marrom nos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos Variáveis	OS	OSS	OT	OTS
Pulmões	1,50 ± 0,03	1,56 ± 0,03	1,56 ± 0,04	1,49 ± 0,03
Rim Direito	0,84 ± 0,01	0,81 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,85 ± 0,02
Rim Esquerdo	0,81 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,84 ± 0,02
Tecido Adiposo Marrom	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01

Valores representam média ± EPM.

4.4. Avaliações Metabólicas

4.4.1. Glicemia

Os valores de glicemia não apresentaram diferença significativa na avaliação inicial e intermediária (4 semana do protocolo de treinamento físico e tratamento com sinvastatina). Ao final do protocolo o grupo OTS apresentou glicemia reduzida quando comparado ao grupo OS e ao seu valor de glicemia na avaliação inicial (Tabela 05, Figura 17).

Tabela 05 - Valores sanguíneos de glicose dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
Glicemia Inicial (mg/dl)	91 ± 2,2	91 ± 3,5	93 ± 2,6	91 ± 1,2
Glicemia Intermediário (mg/dl)	93 ± 3,5	91 ± 1,9	84 ± 2,1	86 ± 2
Glicemia Final (mg/dl)	92 ± 2,9	85 ± 2,8	83 ± 1,8	77 ± 3,6 * #

Valores representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS; # p< 0,05 vs. inicial no próprio grupo.

Para uma melhor visualização, a Figura 17 apresenta os resultados da avaliação final da glicemia dos 4 grupos.

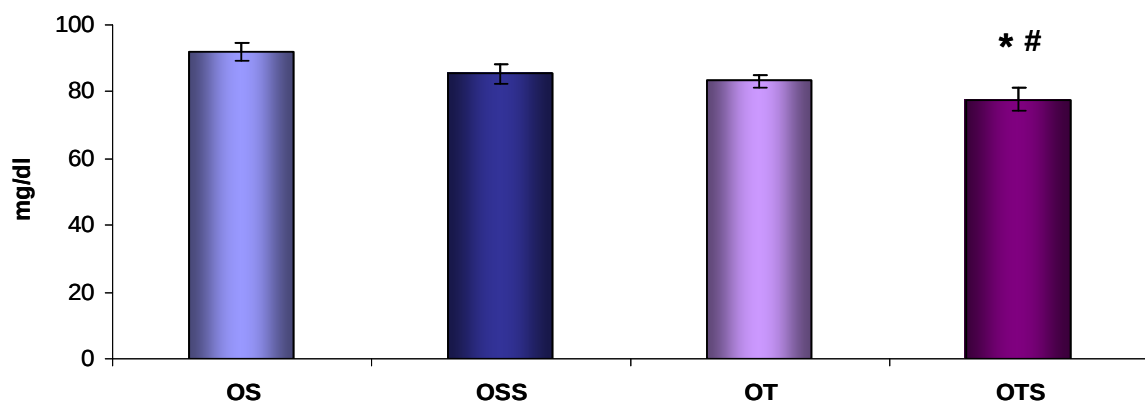


Figura 17: Valores de glicemia final nos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * p< 0,05 vs. OS.

4.4.2. Triglicerídeos

Os valores de triglicerídeos sanguíneos não foram diferentes nas avaliações inicial, intermediária e final entre os grupos estudados (Tabela 06).

Tabela 06 - Valores sanguíneos de triglicerídeos dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
Triglicerídeos Inicial (mg/dl)	108 ± 5,5	102 ± 3,3	102 ± 3,8	102 ± 5
Triglicerídeos Intermediário (mg/dl)	105 ± 9,3	95 ± 2,8	98 ± 3,7	100 ± 4,5
Triglicerídeos Final (mg/dl)	110 ± 6,5	94 ± 5,2	98 ± 3,9	104 ± 6,9

Valores representam média ± EPM.

4.4.3. Teste de Tolerância à Insulina

Ambas abordagens terapêuticas, associadas ou não (OSS: 5,4 ± 0,3; OT: 5,8 ± 0,3; OTS: 5,1 ± 0,4 mg/dl/%) induziram aumento do KITT (constante de decaimento da glicose) no teste de tolerância à insulina quando comparado ao grupo somente ooforectomizado (OS: 4,1 ± 0,5mg/dl/%) (Figura 18).

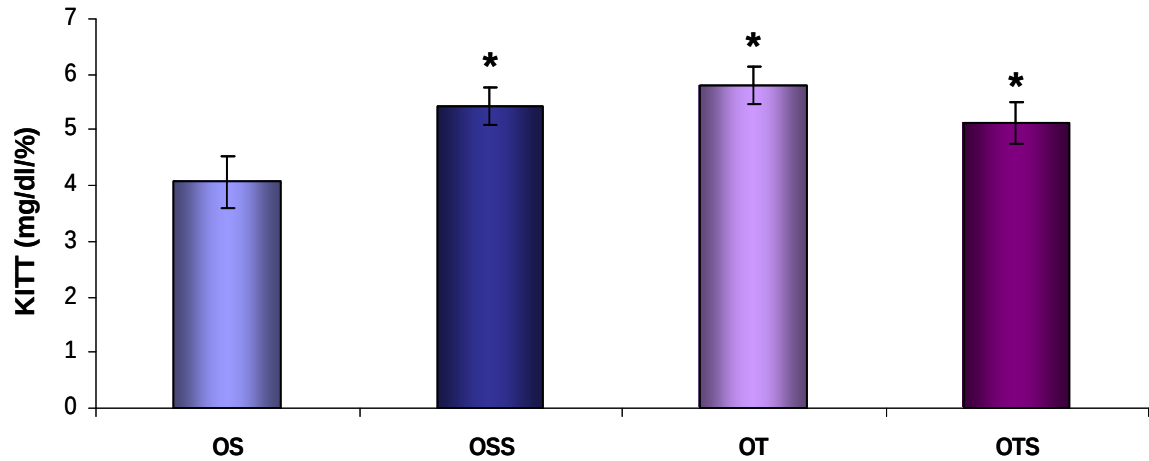


Figura 18: Constante de decaimento da glicemia (KITT) durante o teste de tolerância à insulina nos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs OS.

4.5. Avaliações Hemodinâmicas

4.5.1. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

As avaliações hemodinâmicas sistêmicas, PAD, PAS, PAM e FC em repouso podem ser observadas na Tabela 07.

Tabela 07 - Pressão arterial e frequência cardíaca em repouso dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
PAD (mmHg)	103 ± 1,8	99 ± 4	99 ± 1,3	96 ± 1,4
PAS (mmHg)	134 ± 2,6	130 ± 4,5	131 ± 2,5	130 ± 1,9
PAM (mmHg)	119 ± 1,8	114 ± 4,0	114 ± 1,4	112 ± 1,1
FC (bpm)	361 ± 6	343 ± 6 *	339 ± 5 *	340 ± 5 *

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

A PAS, a PAD e a PAM foram semelhantes nos 4 grupos estudados ao final do protocolo (Tabela 07, Figura 19).

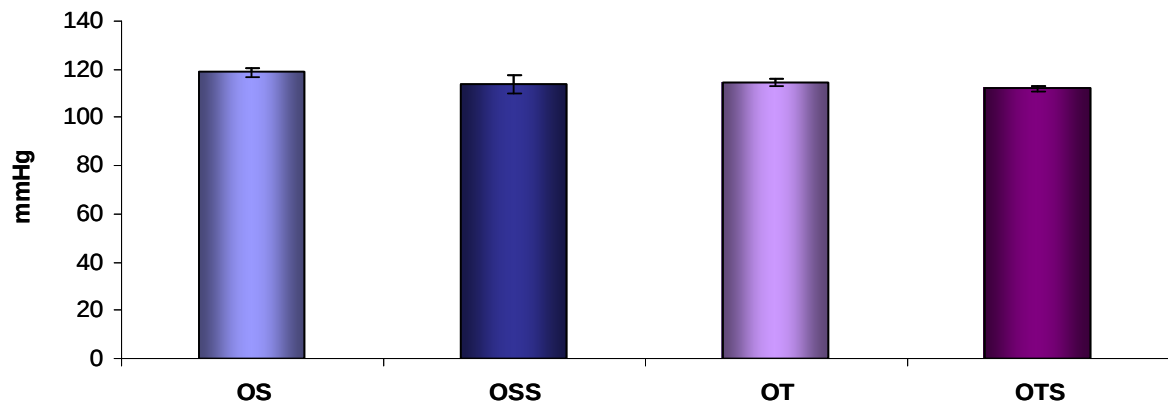


Figura 19: Pressão arterial média dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Na Figura 20 pode-se observar a FC dos grupos estudados. As duas abordagens, farmacológica e não farmacológica, induziram bradicardia de repouso quando comparados ao grupo somente ooforectomizado (OS).

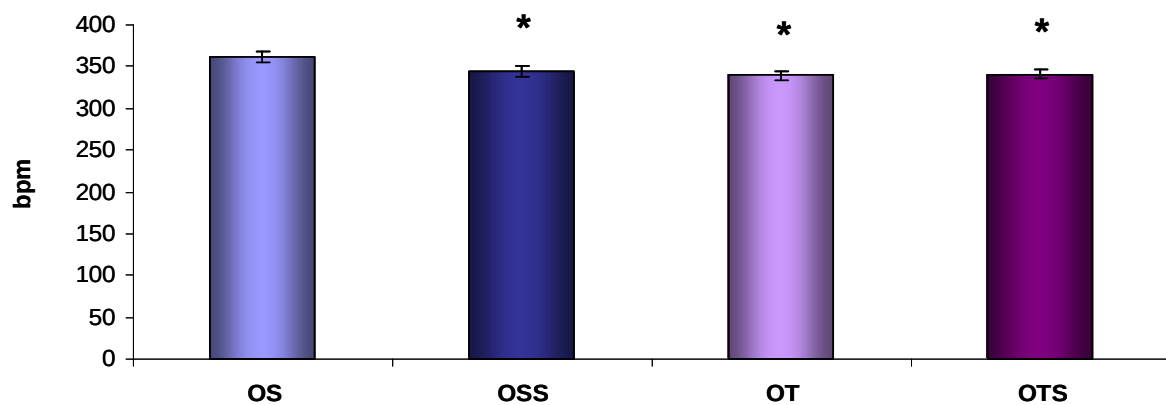


Figura 20: Frequência cardíaca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS.

4.5.2. Avaliação da Sensibilidade Induzida do Reflexo Comandado pelos Pressorreceptores

A sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores induzidas por drogas vasoativas foi avaliada através de repostas bradicárdicas e taquicárdicas reflexas, induzidas por aumentos e quedas da PA, respectivamente (Tabela 08, Figuras 21 e 22).

Tabela 08 - Respostas bradicárdicas e taquicárdicas a alterações da pressão arterial dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Variáveis	Grupos			
	OS	OSS	OT	OTS
Resposta Bradicárdica (bpm/mmHg)	-1,27 ± 0,1	-1,86 ± 0,1 *	-1,86 ± 0,1 *	-180 ± 0,1*
Resposta Taquicárdica (bpm/mmHg)	2,42 ± 0,1	3,30 ± 0,2 *	3,35 ± 0,3 *	3,15 ± 0,2 *

Valores representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS

A sensibilidade barorreflexa nos grupos OSS, OT e OTS, avaliada pelas respostas de bradicardia e taquicardia reflexas, foram maiores quando comparadas as do grupo OS.

Para uma melhor visualização, as Figuras 21 e 22 apresentam os resultados da sensibilidade dos pressorreceptores dos 4 grupos estudados.

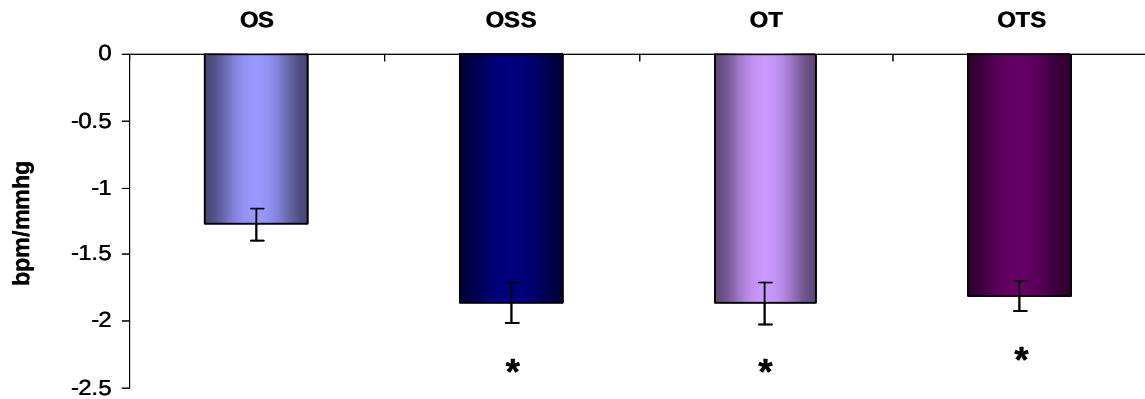


Figura 21: Sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores avaliado através das respostas bradicárdicas dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS

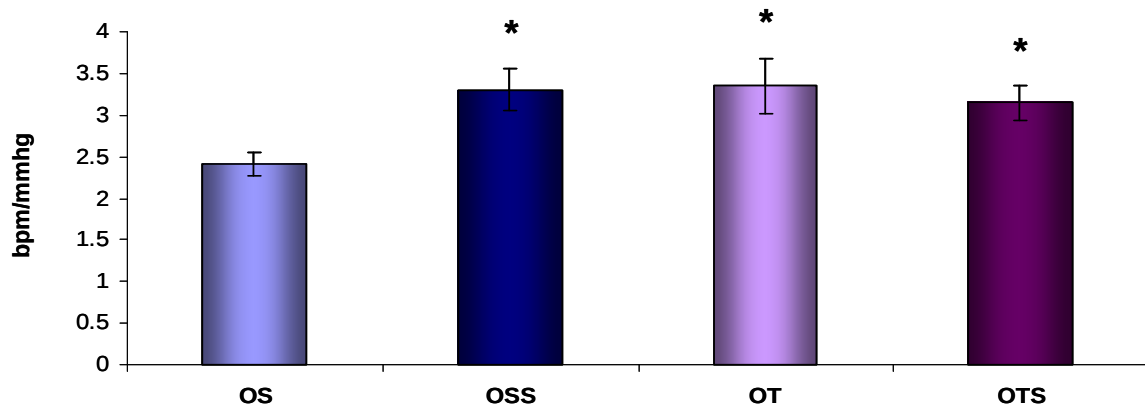


Figura 22: Sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores avaliado através das respostas taquicárdicas dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS

4.5.3. Avaliação do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca

As avaliações do controle autonômico da FC podem ser observadas na Tabela 09 e nas Figuras 23 e 24.

Tabela 09 - Tônus vagal, tônus simpático e frequência cardíaca intrínseca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos	OS	OSS	OT	OTS
Variáveis				
Tônus Vagal (bpm)	27 ± 4	32 ± 2	39 ± 2 *	47 ± 2 * †
Tônus Simpático (bpm)	81 ± 5	58 ± 5 *	60 ± 6 *	63 ± 9 *
Frequência Cardíaca Intrínseca (bpm)	347 ± 7	333 ± 2	338 ± 2	337 ± 6

Valores representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OSS.

Os grupos treinados (OT e OTS) apresentaram maior tônus vagal quando comparados ao grupo OS, somado a isso, o grupo OTS adicionalmente apresentou maior tônus vagal em relação ao grupo OSS. O tratamento com sinvastatina (OSS) não induziu alteração do tônus vagal após a privação dos hormônios ovarianos (Figura 23).

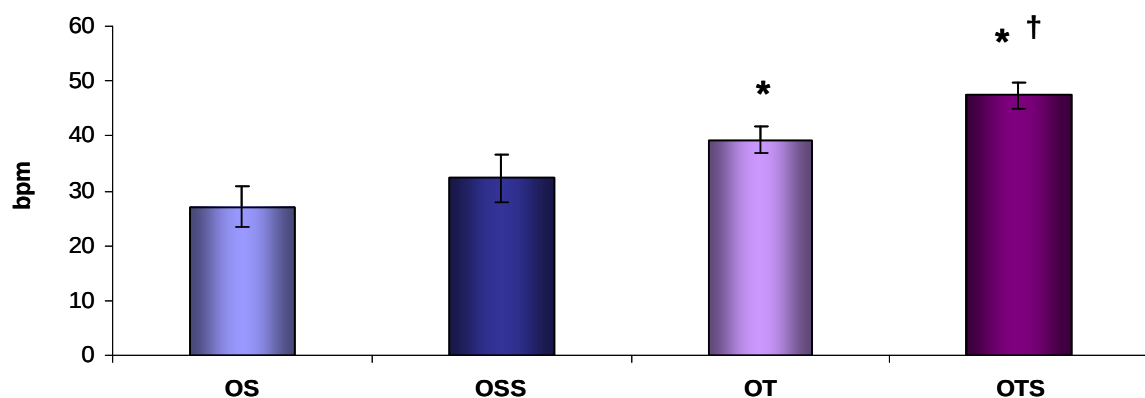


Figura 23: Tônus vagal dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * p< 0,05 vs. OS; † p< 0,05 vs. OSS.

As abordagens terapêuticas farmacológicas, tratamento com sinvastatina, ou não farmacológicas, treinamento físico, associadas (OTS) ou não (OSS e OT), induziram redução do tônus simpático quando comparados ao grupo sedentário (OS) (Figura 24).

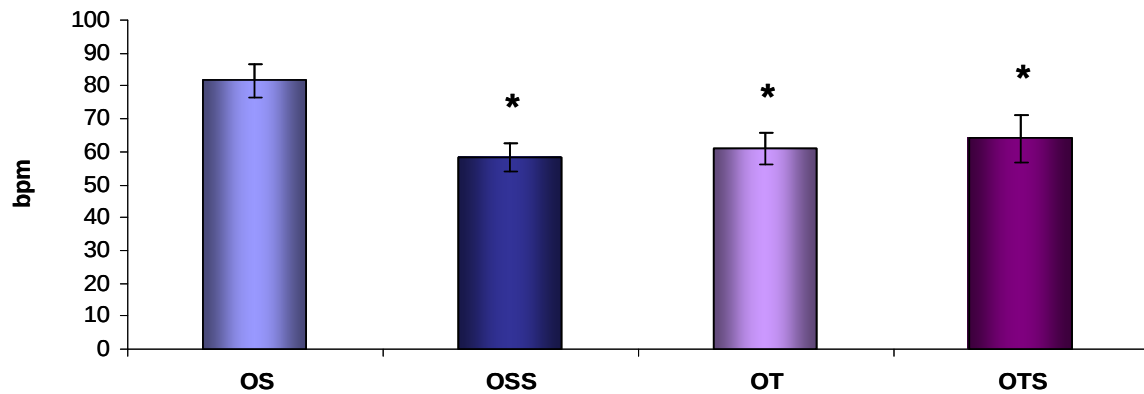


Figura 24: Tônus simpático dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS.

A FCI não foi diferente entre os grupos estudados ao final do protocolo (Tabela 09).

4.6. Avaliação da Modulação Autonômica Cardiovascular

4.6.1. Modulação Autonômica Vascular

A variabilidade da pressão arterial sistólica é apresentada na Tabela 10. A variância da pressão arterial sistólica (Figura 25) foi menor nos grupos submetidos ao treinamento físico e/ou ao tratamento com sinvastatina (OSS, OT; OTS) em relação ao grupo somente ooforectomizado (OS). Somado a isso, as abordagens terapêuticas, tratamento com sinvastatina (OSS) e treinamento físico (OT) associados (OTS) ou não, induziram uma diminuição na banda BF da pressão arterial sistólica quando comparadas as ratas ooforectomizadas sedentárias (OS) (Figura 26).

Tabela 10: Variabilidade da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Variáveis	Grupos			
	OS	OSS	OT	OTS
VAR-PAS (mmHg ²)	41,04 ± 6,51	20,17 ± 2,01 *	23,23 ± 5,77 *	18,79 ± 1,73 *
BF (mmHg ²)	9,09 ± 0,87	4,16 ± 0,47 *	5,83 ± 0,60 *	5,45 ± 0,51 *

Dados representam média±erro padrão. VARPAS: variância da pressão arterial sistólica; BF: banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica. * p< 0,05 vs. OS, † p< 0,05 vs. OSS.

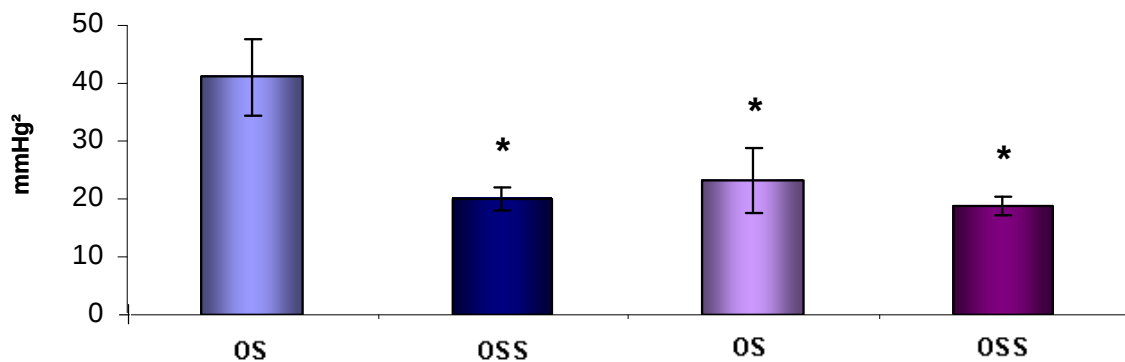


Figura 25: Variância da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * p< 0,05 vs. OS.

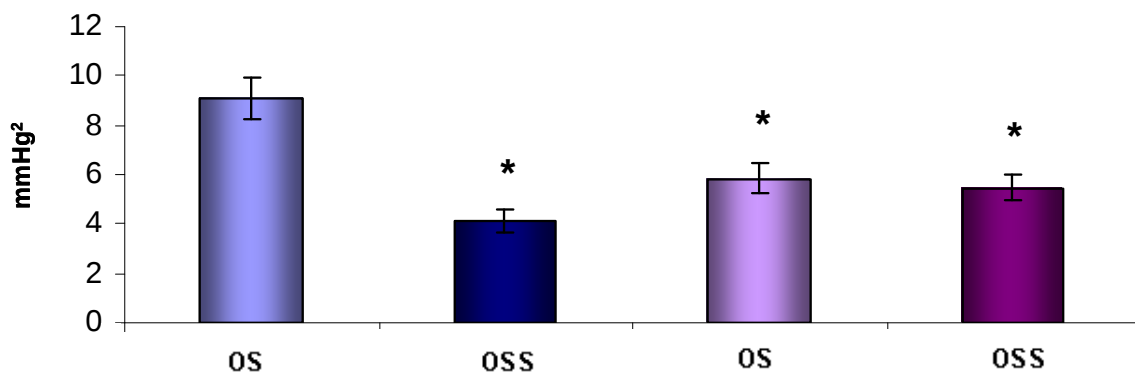


Figura 26: Banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * p< 0,05 vs. OS.

4.6.2. Modulação Autonômica Cardíaca

As avaliações da modulação autonômica cardíaca no domínio do tempo e da frequência são apresentadas na Tabela 11. A variância do intervalo de pulso (VAR- IP) foi maior nos grupos submetidos ao treinamento físico associado ou não ao tratamento com sinvastatina em relação ao grupo somente ooforectomizado (Figura 27). Não foram observadas diferenças entre os grupos na modulação cardíaca no domínio da frequência entre os grupos estudados neste protocolo.

Tabela 11: Variabilidade da frequência cardíaca dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

Grupos Variáveis	OS	OSS	OT	OTS
VAR-IP (ms ²)	39,3 ± 4,2	73,1 ± 12 *	71,1 ± 5,9 *	67,4 ± 8,8 *
BF (ms ²)	3,8 ± 0,8	4,6 ± 1,1	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,5
AF (ms ²)	9,1 ± 1,0	11,7 ± 3,8	7,9 ± 1,04	7,2 ± 1,1
%BF (%)	26,8 ± 2,2	32,9 ± 3,9	28,4 ± 3	29,3 ± 1,4
%AF (%)	73,2 ± 2,2	67,0 ± 3,8	70,1 ± 4	70,7 ± 1,4
BF/AF	0,39 ± 0,04	0,40 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,50 ± 0,05

Dados representam média ± erro padrão. VAR-IP: variância do intervalo de pulso; BF: banda de baixa frequência do intervalo de pulso; AF: banda de alta frequência do intervalo de pulso; BF/AF: balanço simpato-vagal. *p<0,05 vs. OS.

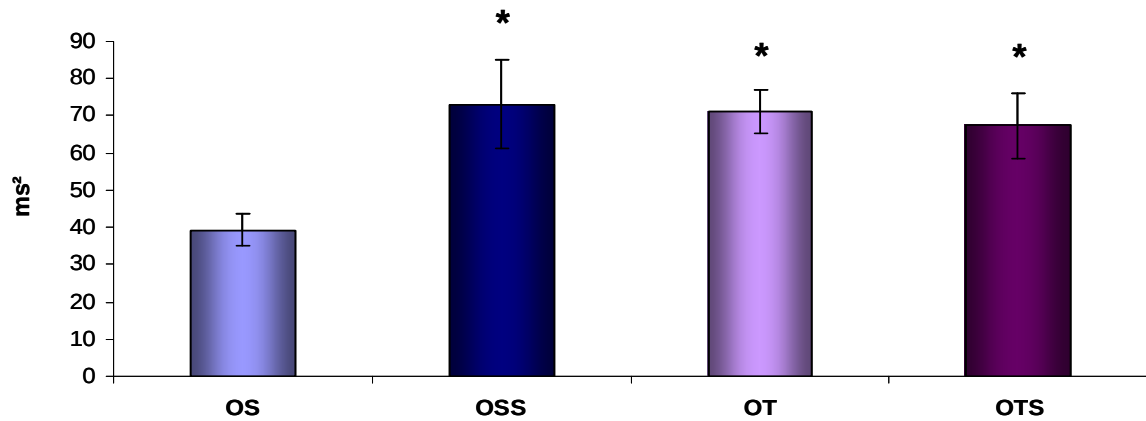


Figura 27: Variância do intervalo de pulso (VAR-IP) dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS). * $p < 0,05$ vs. OS.

4.6.3. Avaliação da Sensibilidade Espontânea do Reflexo Comandado pelos Pressorreceptores (índice alfa)

O índice alfa foi maior nos grupos OSS ($1,19 \pm 0,15$ ms/mmHg), OT ($1,02 \pm 0,11$ ms/mmHg) e OTS ($0,91 \pm 0,03$ ms/mmHg) em comparação ao grupo OS ($0,62 \pm 0,05$ ms/mmHg), indicando maior sensibilidade espontânea dos pressorreceptores.

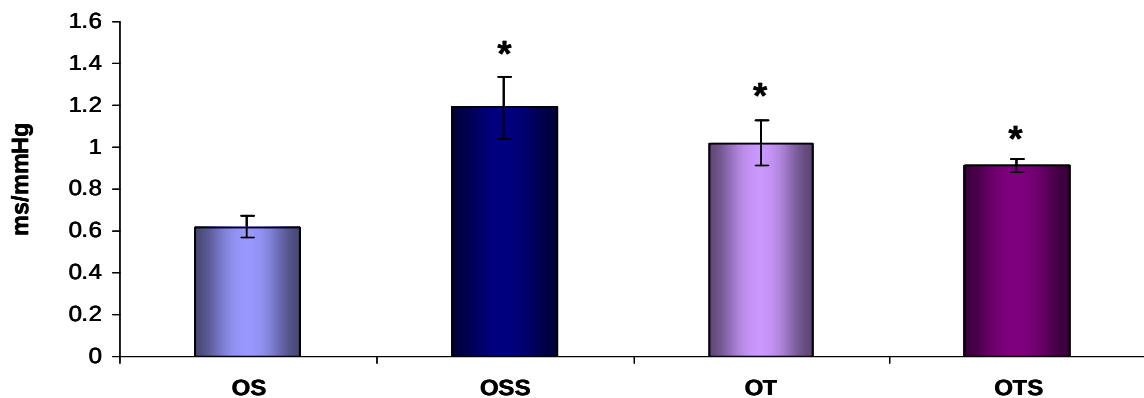


Figura 28: Sensibilidade barorreflexa espontânea avaliada pelo índice alfa dos grupos ooforectomizado sedentário (OS), ooforectomizado sedentário tratado com sinvastatina (OSS), ooforectomizado treinado (OT) e ooforectomizado treinado tratado com sinvastatina (OTS).

5. DISCUSSÃO

Avanços significativos têm ocorrido nos últimos anos nas diferentes intervenções farmacológicas e não farmacológicas para prevenir a doença cardiovascular na mulher. Nos últimos anos, o American Heart Association (2005) publicou um guia para prevenção da doença cardiovascular na mulher, no qual apresentou recomendações importantes para o tratamento farmacológico e a prática da atividade física regular como forma de prevenção e controle dos efeitos adversos dessas patologias (MOSCA et al., 2004).

Neste aspecto, estudos evidenciam que as estatinas tem sido vista como importante fármaco na redução dos riscos cardiovasculares (GAO, 2005; IZAR et al., 2005; KOHLMANN 2004; KWANG et al., 2002; KASINSKI et al., 2001). Esses fármacos são inibidores da HMG-CoA redutase, sendo uma notável classe de medicamentos redutores de colesterol que têm sido associados com uma expressiva diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular para pacientes em prevenção primária ou secundária da doença coronariana (BALLANTYNE, 1998). As estatinas fazem parte da relação de medicamentos da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) desde 1995 e a sua indicação para o tratamento de dislipidemia deveria seguir as metas da III Diretriz de Dislipidemias, com uso de escores de risco de Framingham para estratificação de risco.

A escolha do uso da sinvastatina no presente estudo se deu em função desta estatina ser a padronizada pela SMS na dose de 20mg. Além disto, a sinvastatina faz parte da primeira geração de estatinas, tendo, portanto, maior número de estudos que embasam sua utilização na melhora do perfil lipídico (FONSECA, 2005). No entanto, sem dúvida, a principal razão para a escolha desta estatina em nosso trabalho, se deve ao fato de estudos do grupo do Professor Irving Zucker terem evidenciado que este fármaco poderia induzir melhora autonômica em coelhos com insuficiência cardíaca (GAO et al., 2005; PLIQUETT et al., 2003ab). Em nosso grupo evidenciamos melhora da sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores

em ratos SHR após tratamento por 7 dias com sinvastatina (OLIVEIRA et al., 2004). Mais recentemente, obtivemos resultados semelhantes após 15 dias de tratamento com sinvastatina na dose de 5mg/kg/dia em ratas ooforectomizadas (BERNARDES et al., 2007), no entanto, neste estudo observamos adicionalmente redução da PA, não sendo possível avaliar se a melhora autonômica se devia ao efeito hemodinâmico ou autonômico desse fármaco. Assim, no presente estudo objetivamos investigar os efeitos do tratamento crônico com sinvastatina (8 semanas), com uma dose menor (tentando evitar a redução da PA ou a melhora no perfil lipídico), associado ou não ao treinamento físico no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos após a privação dos hormônios ovarianos em ratas. Os resultados do presente estudo evidenciam que o tratamento crônico com sinvastatina associado ao treinamento físico induziu melhora na sensibilidade baroreflexa, no controle autonômico cardíaco e na modulação autonômica vascular independente da alteração nos níveis de triglicerídeos sanguíneos ou da pressão arterial em ratas ooforectomizadas.

5.1. Alterações da Capacidade Física e Musculares

O teste de esforço máximo (TE) tem por objetivo submeter um indivíduo a um estresse físico, com a finalidade de investigar as respostas clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço. Atualmente, o TE é um dos exames não-invasivos mais utilizados para avaliar pacientes com doença cardiovascular. Essa avaliação permite detectar arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, distúrbios hemodinâmicos aos esforços induzidos, além de ter valor diagnóstico e prognóstico das doenças cardiovasculares e de permitir avaliar capacidade funcional, bem como fornecer parâmetros fidedignos para prescrever exercícios (NEGRÃO & BARRETO, 2005).

No presente estudo todas as ratas ooforectomizadas foram submetidas ao TE padronizado por Brooks e White (1978) e revalidado recentemente por nosso grupo

(RODRIGUES et al., 2007). Nesse trabalho de Rodrigues et al., 2007 foi evidenciado que diferenças na capacidade de exercício podem ser detectadas pelo teste de esforço uma vez que a velocidade máxima obtida no TE foi correlacionada com o $VO_{2\text{ máx}}$ em ratos machos saudáveis (RODRIGUES et al., 2007). Foi demonstrado também que se pode estimar o $VO_{2\text{ máx}}$, ou seja, o transporte, consumo e utilização de oxigênio, a partir dos resultados do TE, utilizando-se a equação de regressão linear entre $VO_{2\text{ máx}}$ e teste de esforço. Somado a isso, um estudo piloto do nosso grupo em ratas fêmeas ooforectomizadas também demonstrou correlação entre VO_2 e velocidade do TE.

Na literatura a melhora da capacidade física, evidenciada pela maior velocidade alcançada no TE, 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 (MELO et al., 2003; DE ANGELIS et al., 2000; DE ANGELIS et al., 1999; DE ANGELIS et al., 1997; MUSCH et al., 1989), 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). Em estudo publicado por nosso grupo, demonstramos melhora da capacidade física em ratas ooforectomizadas após oito semanas de treinamento (IRIGOYEN et al., 2005b). Resultados semelhantes foram obtidos em mulheres pré-menopausa (GREEN et al., 2002), menopausadas sem (AIELLO et al., 2004; IRWING et al., 2003; KIRWAN et al., 2003; GREEN et al., 2002) e com reposição hormonal (TEIXEIRA et al., 2003; GREEN et al., 2002). Protocolos com dieta e treinamento físico, realizando ou não a reposição hormonal, também evidenciaram melhora de capacidade física (STEFANICK et al., 1998).

Baseado nos resultados positivos de melhora de capacidade física em ratas ooforectomizadas obtido no estudo de Irigoyen et al. (2005b) utilizamos no presente trabalho o mesmo protocolo de treinamento físico e obtivemos aumento progressivo da velocidade alcançada no teste de esforço nas ratas ooforectomizadas treinadas (grupo OT).

Interessantemente, o grupo associação (OTS), ou seja, submetido ao tratamento com sinvastatina e ao treinamento físico por 8 semanas, apresentou ganho de capacidade física somente até a 4 semana de treinamento físico. Ao final do protocolo, o grupo OTS alcançou uma velocidade no TE semelhante aos seus valores iniciais, sugerindo que o tratamento crônico com sinvastatina tenha impedido a melhora de performance. Neste aspecto, vale destacar de modo geral que as estatinas são bem toleradas, porém alguns pacientes podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados (PASTERNAK et al., 2002; HORMANS, 1990). É interessante notar neste aspecto, que o grupo tratado cronicamente com sinvastatina apresentou redução do peso do fígado e que a associação deste tratamento farmacológico ao treinamento físico preveniu tal alteração.

Recentemente o American College of Cardiology / American Heart Association definiu quatro formas de acometimento muscular esquelético induzidos pelas estatinas: 1) a miopatia, definida como qualquer desconforto muscular; 2) a mialgia, quando a dor muscular não se acompanha de elevação da enzima creatinofosfoquinase (CPK); 3) a miosite, quando os sintomas musculares se associam com aumento da CPK e 4) a rabdomiólise, quando há importante elevação da CPK (usualmente mais que 10 vezes o limite superior da normalidade) associada com aumento da creatinina sérica, mioglobulinúria e insuficiência renal aguda (PASTERNAK et al., 2002). No caso de rabdomiólise o diagnóstico também pode ser confirmado por biópsia muscular, na qual observa-se perda do núcleo e presença de estrias musculares do miócito sem a presença de infiltração de células inflamatórias (HINO et al., 1996).

O mecanismo exato pelo qual as estatinas podem causar miopatia não está claro na literatura. Entre as hipóteses, estaria o fato das estatinas causarem depleção de metabólitos intermediários da síntese do colesterol; induzirem a apoptose celular e poderem causar alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos. Foi sugerido que essas alterações poderiam ser causadas por aumento da permeabilidade da membrana celular

muscular à ação da sinvastatina, com possível dano ao miócito e consequente liberação de CPK. De fato, Além disto, indivíduos que se encontravam em uso de sinvastatina, uma estatina com grande propriedade lipofílica, apresentaram elevação dos níveis de CPK, após a realização de exercício físico (JAMAL, 2004). Neste aspecto, é possível que no presente estudo o tratamento com sinvastatina por um período longo (8 semanas) tenha induzido disfunções musculares que, apesar de não terem ocasionado diminuição da velocidade do TE no grupo tratado somente com sinvastatina, impediram a melhora de capacidade física no grupo submetido à treinamento físico.

No entanto, é importante destacar que apesar do grupo associação não ter melhorado a velocidade do TE no final do protocolo, observou-se nessas ratas maior peso do músculo sóleos e dos ventrículos em proporções semelhantes as do grupo somente treinado. Esses dados sugerem que o treinamento físico em associação ao tratamento farmacológico possa ter atenuado, pelo menos em parte, as alterações nestes tecidos musculares, apesar de não se poder descartar que o ganho de massa muscular possa ser decorrente de alterações histológicas diversas nos grupos OT e OTS. De fato, o estímulo fisiológico do treinamento físico intenso, por longos períodos, determina adaptações musculares e cardiovasculares que permitem ao coração e os músculos esqueléticos um desempenho excepcional. A hipertrofia do muscular do atleta não é somente modificação de seu tamanho, mas também da forma e das propriedades contráteis, com alterações bioquímicas e da genética molecular. O exercício isotônico (aeróbio) pode aumentar em até 20% a massa ventricular esquerda em pouco tempo e reestruturar a organização dos sarcômeros replicados em série, resultando em aumento da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (enchimento venoso), melhorando seu desempenho e a função de bomba (FOSS & KETEVAN, 2000).

A caracterização histológica da lesão muscular em decorrência do tratamento com sinvastatina evidencia que as fibras musculares do tipo 2B (primariamente glicolíticas anaeróbias) são mais sensíveis a toxicidade da estatina, mas o tratamento prolongado pode

afetar todos os tipos de fibra (SMITH et al., 1991). Neste aspecto, vale lembrar que o TE é um teste máximo e que, portanto, suas últimas cargas envolvem uma predominância de metabolismo anaeróbico, o que provavelmente explica a redução de velocidade máxima atingida pelos animais tratados com sinvastatina e treinados em relação aos somente treinados. Adicionalmente, o fato do músculo sóleos ser composto basicamente de fibras do tipo I, menos afetáveis pela sinvastatina, poderia explicar o ganho de massa nesse tecido.

5.2. Alterações Metabólicas

Semelhante ao observado em mulheres após a menopausa, a retirada dos ovários em ratas leva a privação dos hormônios ovarianos e induz aumento da ingestão de alimentos, do peso corporal, com aumento da deposição de gordura (IRIGOYEN et al., 2005b; LATOUR et al., 2001; HERNÁNDEZ et al., 2000; WATTANAPERMPOOL e REISER, 1999). De fato, após o advento da menopausa é comum se observar na mulher a redução da massa corporal magra, da taxa metabólica de repouso, o aumento dos depósitos de gordura corporal, dislipidemia e resistência à insulina, alterações que têm sido associadas à maior incidência de doenças cardiovasculares (SOWERS e PIETRA, 1995; HERNÁNDEZ et al., 2000; TEIXEIRA et al., 2003; PEIXOTO et al., 2006). Tais mudanças podem ainda se tornar mais evidentes em presença de sedentarismo tanto em mulheres quanto em animais de experimentação (HASSAGER e CHRISTIANSEN, 1989; DAWSON-HUGES e HARRIS, 1992).

Confirmando esses resultados da literatura, em nosso laboratório demonstramos que ratas ooforectomizadas sedentárias apresentam maior peso corporal do que ratas controles (ciclo estral normal) após 9 semanas de privação dos hormônios ovarianos (FLORES et al., 2005). Neste aspecto, vários estudos demonstraram que o treinamento físico pode ser uma abordagem favorável para redução e/ou controle do aumento de peso corporal, tanto em

humanos (BOUCHARD, 2003; TEIXEIRA et al., 2003; SHANGOLD, 1990) quanto em animais de experimentação (MELO et al., 2003; DE ANGELIS et al., 1997).

Vale destacar que a redução do peso corporal após um programa de treinamento físico não é um consenso na literatura. No presente estudo, o treinamento físico, associado ou não ao tratamento com sinvastatina, não induziu alterações no ganho de peso corporal dos grupos estudados. Todavia, dados anteriores de nosso laboratório mostram redução do ganho de peso corporal em ratas ooforectomizadas após 8 semanas de treinamento físico (IRIGOYEN et al., 2005b). É possível que o fato de termos realizado o procedimento de gavagem diariamente em todos os grupos tenha alterado o consumo alimentar. De forma semelhante ao observado no presente trabalho, Latour et al. (2001) não verificaram redução do peso corporal após treinamento físico de oito semanas em ratas ooforectomizadas. No entanto, esses autores evidenciaram melhora metabólica na resposta à insulina através da estimulação por teste de injeção de glicose nas ratas ooforectomizadas treinadas. Richard et al. (1987) sugerem que a melhora metabólica em ratas ooforectomizadas está provavelmente associada principalmente à diminuição da massa gorda. De fato, um estudo recente demonstrou que a melhora na sensibilidade à insulina estava associada à perda de tecido adiposo branco abdominal e visceral e ao aumento da densidade óssea em mulheres obesas com diabetes tipo 2 submetidas a um protocolo de treinamento físico (CUFF et al., 2003). Neste aspecto, vale lembrar que no presente estudo tanto o tratamento com sinvastatina quanto o treinamento físico (mesmo em associação) induziram redução do tecido adiposo abdominal e melhora da sensibilidade à insulina (evidenciada pelo maior KITT), apesar de não termos observado alteração significativa no peso corporal.

É importante ressaltar que o acúmulo de gordura na porção abdominal, comumente verificado em mulheres na menopausa, está diretamente relacionado a um maior prejuízo metabólico e cardiovascular, pois pode promover mudanças desfavoráveis em lipídios, tolerância à glicose e alterações diretas das paredes arteriais (AMODEO E HEIMANN,

2003). Além disso, tem sido demonstrado inclusive que a distribuição da gordura no corpo é mais importante do que o próprio aumento de peso (HALPEN, 1998). Este fato pode, talvez, ser explicado porque os adipócitos abdominais são maiores e possuem maior tendência em converter os lipídios em ácidos graxos, quando comparados aos adipócitos acumulados em outros compartimentos corporais (WARRAM et al., 1990).

Com relação a glicemia, nossos resultados evidenciam que houve redução, dentro da faixa de normalidade, somente no grupo submetido a treinamento físico e ao tratamento com sinvastatina, sugerindo um benefício metabólico adicional, ainda que sutil, da associação dessas abordagens decorrente da melhora nos níveis glicêmicos (UNWIN et al., 2002). Por último, vale destacar que apesar de não termos avaliado se o tratamento com sinvastatina e/ou o treinamento físico alteraram as concentrações de colesterol (total e suas frações), etapa que será realizada em breve, os níveis de triglicerídeos não se alteraram de forma significativa em nenhum dos grupos estudados ao longo do protocolo, sugerindo que os benefícios obtidos por essas abordagens no presente estudo possam ser independentes da clássica melhora no perfil lipídico decorrente do tratamento com a sinvastatina, conforme era nosso objetivo.

5.3. Alterações Hemodinâmicas e Autonômicas

No climatério, observa-se a equivalência nas taxas de eventos cardiovasculares entre os sexos (BRENNER, 1988). 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, que parecem estar associadas ao aumento da PA (NCEP, 2001). Corroborando esses achados, trabalhos científicos evidenciam que a PA de mulheres é mais baixa do que a de homens até a faixa etária dos 50-60 anos. Após essa fase, que coincide com o advento da menopausa, a PA (particularmente a sistólica) aumenta nas mulheres e a hipertensão torna-se mais prevalente (STAMLER et al., 1976) ou,

pelo menos, igualmente prevalente entre homens e mulheres, sugerindo que os hormônios ovarianos possam ser responsáveis pela PA mais baixa em mulheres pré-menopausa e a sua ausência pelo aumento da PA em mulheres menopausadas (STAESSEN et al., 1997). Interessantemente, o aumento da PA também tem sido observado após a inibição da produção hormonal dos ovários em mulheres jovens através de intervenções medicamentosas ou cirúrgicas, o que indica não ser o fator idade o único determinante para o aumento da incidência de doenças cardiovasculares em mulheres menopausadas (VIRDIS et al., 2000).

Em nosso trabalho, as ratas ooforectomizadas sedentárias apresentaram aumento discreto da PA quando comparados a ratos machos (DE ANGELIS et al., 2002; DE ANGELIS et al., 1999) ou fêmeas controles (BRITO et al., 2008; HERNANDEZ et al., 2000). O aumento discreto da PA (~11% vs. ratas controles) após privação dos hormônios ovarianos em ratas está provavelmente associado ao aumento de ~40% da VAR PAS e de 51% da banda BF da PAS e a redução de ~25% do índice alfa (Dados obtidos de Dissertações de Mestrado: SANCHES, 2007; PONCIANO, 2006; FLORES, 2006 e de artigos científicos: IRIGOYEN et al., 2005b; SOUZA et al., 2007; LIMA et al., 2007).

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 após a privação dos hormônios ovarianos, 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.

Resultados de redução da PA em mulheres pré e pós menopausa hipertensa na presença ou não de terapia de reposição hormonal foram descritas por Green et al. (2002) após treinamento físico com intensidade de 60% do VO_2 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).

O tratamento por 8 semanas com sinvastatina na dose de 1 mg/kg/dia também não induziu redução da PA no presente estudo. Vale lembrar que o objetivo do nosso trabalho foi verificar os efeitos do tratamento com sinvastatina no controle autonômico cardiovascular independente da redução da PA. Nesse aspecto, o fato de não termos observado alterações significativas da PA demonstra que a dose de 1mg/kg/dia do fármaco induziu benefícios autonômicos cardiovasculares, como a melhora da sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores, que serão discutidos a seguir, independentemente da redução da PA ou da concentração de triglicerídeos sanguíneos.

Apesar de não ter sido observada alterações na PA, o tratamento com sinvastatina e/ou o treinamento físico induziram bradicardia de repouso, provavelmente associado a melhora no controle autonômico cardíaco.

A bradicardia de repouso no grupo ooforectomizado treinado (OT) pode ser atribuída ao aumento do tônus vagal e a redução do tônus simpático cardíacos. Este aumento da função vagal cardíaca pós-treinamento físico, já foi descrito na literatura em outros modelos experimentais (DE ANGELIS et al., 2004; MUSCH et al., 1989). Além disso, a bradicardia de repouso tem sido utilizada como um marcador cardiovascular da eficácia do treinamento físico. Vários estudos demonstraram bradicardia de repouso pós-treinamento físico em ratos machos normotensos jovens (NEGRÃO et al., 1992a), ou velhos (DE ANGELIS et al., 1997), em camundongos (DE ANGELIS et al., 2004), em ratas ooforectomizadas (IRIGOYEN et al., 2005b) e em humanos (KATONA et al., 1982; FRICK, 1967).

O tratamento com sinvastatina durante 8 semanas reduziu a FC de repouso provavelmente associada redução do tônus simpático cardíaco. No entanto, vale destacar que a redução da FC de repouso no grupo associação, deve-se provavelmente a uma redução do tônus simpático cardíaco (observado tanto no grupo OSS quanto no grupo OT), mas também a

um aumento no tônus vagal (observado somente no grupo OT). Assim, pode-se dizer que o treinamento físico associado ao tratamento com sinvastatina induziu benefícios adicionais no controle autonômico cardíaco, evidenciado por aumento do tônus vagal, em relação ao uso apenas do tratamento farmacológico. Destaca-se ainda o aumento da variância total do intervalo de pulso nas ratas ooforectomizadas submetidas ao farmacológico e/ou não-farmacológico, que somado aos benefícios na regulação tônica cardíaca corroboram a importância destas abordagens no manejo do risco cardiovascular em mulheres no climatério.

O controle reflexo da circulação comandado pelos barorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da VFC na mortalidade pós-infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares (LA ROVERE e cols., 1998). Por outro lado, a disfunção barorreflexa tem sido demonstrada em várias doenças (HARTHMANN et al., 2007; LA ROVERE et al., 1998; DALL'AGO et al., 1997) e na hipertensão clínica e experimental (MANCIA e cols., 1997; IRIGOYEN & KRIEGER, 1998). Dessa forma, intervenções no sentido de melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da PA e da FC têm sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares.

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).

Estudos realizados em humanos (O'SULLIVAN et al., 2000; MC DONALD et al., 1993; BARNEY et al., 1988) e animais (HARTHMANN et al., 2007; SOUZA et al., 2007; IRIGOYEN et al., 2005b; BRUM et al., 2000; NEGRÃO et al., 1992b; BEDFORD e TIPTON, 1987) têm detectado importantes modificações no arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento físico em normotensos, hipertensos, diabéticos, machos ou fêmeas ooforectomizadas.

Em estudos recentes de nosso grupo demonstramos melhora da sensibilidade dos pressorreceptores para a bradicardia quanto para a taquicardia que foi correlacionada a diminuição do estresse oxidativo em ratas menopausadas treinadas (IRIGOYEN et al., 2005b), e a redução da mortalidade em ratas diabéticas ooforectomizadas (SOUZA et al., 2007). Pliquett e colaboradores (2003a) mostraram redução da atividade nervosa simpática em coelhos com insuficiência cardíaca (IC) após 3 semanas de treinamento físico em esteira rolante. Já Tezini et al., (2009) evidenciaram redução na modulação simpática após 12 semanas de treinamento físico (natação) em ratas ooforectomizadas.

Estudos também evidenciam que o tratamento com sinvastatina melhora a sensibilidade dos pressorreceptores, o balanço simpato-vagal, além de normalizar a atividade simpática e a VFC em coelhos com insuficiência cardíaca, independentemente da redução do colesterol plasmático (PLIQUETT et al., 2003a).

O presente estudo corrobora com estes resultados de melhora da sensibilidade do reflexo comandado pelos pressorreceptores nos grupos submetidos a treinamento físico, em associação ou não ao tratamento com sinvastatina.

A melhora da sensibilidade dos pressorreceptores induzida (respostas bradicárdicas e taquicárdicas) ou espontânea (índice alfa) observada após o tratamento com sinvastatina associado ou não ao treinamento físico, pode estar relacionada a melhora no controle

autônomo cardíaco, com aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático e da VAR IP, em associação a melhora na modulação vascular evidenciada por redução da banda de BF da PAS, representativa da modulação simpática vascular, bem como pela diminuição da variância total da PAS.

Além de alterações na aferência deste reflexo discutidas acima, é consenso que a via aferente do barorreflexo arterial é crucial no desencadeamento dos ajustes neurovasculares sobre a pressão arterial. Desta forma, a disfunção barorreflexa já foi associada a deficiência na condução das informações levadas ao núcleo do trato solitário (ANDERSEN & YANG, 1989). Por outro lado, Brum e colaboradores (2000) evidenciaram que a melhora na sensibilidade barorreflexa da FC em machos SHR treinados estava relacionada ao aumento significativo na sensibilidade do nervo depressor aórtico, ou seja, na melhora da aferência desse mecanismo.

Alterações na complacência arterial podem alterar a aferência deste reflexo. Relacionado a este paradigma, o treinamento físico tem se mostrado eficiente em aumentar a complacência vascular tanto em ratos (KIRCHHEIM, 1976) como em humanos saudáveis (CAMERON & DART, 1994). Assim, é possível sugerir que, após o treinamento físico, a complacência arterial estaria melhorada nos leitos vasculares, incluindo as artérias aorta e carotídeas, aprimorando a transdução mecânica dos pressorreceptores e, conseqüentemente, o controle barorreflexo arterial. Nesse sentido, Bertagnolli e colaboradores (2006) demonstraram, em ratos espontaneamente hipertensos, que após 10 semanas de treinamento físico ocorria uma expressiva melhora no estresse oxidativo da artéria aorta, possivelmente, aumentando a sua complacência. Além disso, esses autores observaram associação direta entre a diminuição no estresse oxidativo e o aumento no controle barorreflexo da frequência cardíaca desses animais. Recentemente demonstramos também melhora da sensibilidade barorreflexa associada a redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidativas (IRIGOYEN et al., 2005b). Outros estudos abordam redução de estresse oxidativo como

forma de alteração benéfica da sensibilidade barorreflexa, atuando no aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, que em mulheres pós-menopausa pode estar comprometido devido à privação dos hormônios ovarianos (MULLAN et al., 2002; HERNANDEZ et al., 2000;).

Entretanto, não podemos excluir a possibilidade de que a melhora desse reflexo esteja associado com outras alterações nos componentes centrais ramo barorreflexo. Neste aspecto, PAN e colaboradores (2007) verificaram que o treinamento físico preveniu a disfunção barorreflexa provocada pela administração central de angiotensina II em ratos previamente saudáveis. Especificamente na hipertensão arterial, FELIX e colaboradores (2007) observaram recentemente que o treinamento físico normaliza os elevados níveis centrais de RNA mensageiro do angiotensinogênio em ratos espontaneamente hipertensos. Esses autores sugerem que a normalização dos níveis do RNA mensageiro do angiotensinogênio pode ser um possível mecanismo relacionado à melhora do controle barorreflexo arterial observado na hipertensão arterial após o treinamento físico. Interessantemente, Gao e colaboradores, (2005) evidenciaram que a melhora normalização do controle autonômico em coelhos com insuficiência cardíaca tratados com sinvastatina estava provavelmente associada a inibição central da expressão do receptor da Angiotensina II e da NADPH oxidase. Adicionalmente, Kishi e colaboradores (2003) demonstraram que o aumento na produção de óxido nítrico sintase endotelial na região do bulbo ventrolateral rostral melhorava o controle barorreflexo da frequência cardíaca de ratos espontaneamente hipertensos.

Considerando que a hiperatividade simpática, a redução da VFC e da sensibilidade dos pressorreceptores e ao aumento da VPAS têm sido associados ao aumento do risco cardiovascular e maior risco de lesão de órgãos alvo (SHAN et al., 1999; TASK FORCE, 1996), sendo inclusive um achado comum em patologias, como por exemplo, a IC em humanos (ROVEDA et al., 2003; FLORAS, 1993) e em animais de experimentação (MÓDOLO et al., 1995) e após a privação dos hormônios ovarianos (VONGPATANASIN,

2009), as melhoras autonômicas cardíaca e vasculares observadas no presente estudo nas ratas ooforectomizadas tratadas com sinvastatina em associação ao treinamento físico podem estar relacionados a uma maior proteção cardiovascular (SOUZA et al., 2007; IRIGOYEN, 2005b; GAVA et al., 1995). Neste sentido, vale lembrar que a melhora da função autonômica tem sido vista como estratégia potencial no manejo do risco cardiovascular na menopausa. Assim, os benefícios no controle autonômico do tratamento com sinvastatina associado ao treinamento físico devem ser considerados no prognóstico de populações com maior risco cardiovascular como em mulheres no climatério.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram que as abordagens farmacológica, tratamento com sinvastatina, ou não farmacológica, treinamento físico, associadas ou não, induziram melhora no controle autonômico cardíaco e vascular independente da redução da PA e dos triglicerídeos sanguíneos. Além disto, evidenciou-se que associação do treinamento físico ao tratamento com sinvastatina, apesar de não proporcionar melhora na capacidade física, impediu a redução do peso do fígado (observado no grupo tratado com sinvastatina) e induziu aumento no peso muscular e ventricular e no tônus vagal cardíaco, além de diminuição da glicemia. Tais achados em conjunto sugerem que o tratamento crônico com sinvastatina possa induzir benefícios cardiovasculares e autonômicos que vão além da melhora no perfil lipídico, e que sua associação com uma vida fisicamente ativa possa trazer benefícios adicionais no manejo do risco cardiovascular em mulheres no climatério.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, S.; WILLIAMS, V.; VESSEY, M.P. Cardiovascular disease and hormone replacement treatment: a pilot case-control study. **British Medical Journal**, v.282, n.6272, p.1277-1278, 1981.

AIELLO, E.J.; YASUI Y., TWOROGER, S.S.; ULRICH C.M., IRWIN M.L., BOWEN D., SCHWARTZ R.S., KUMAL C., POTTER J.D, McTIERNAN A. Effect of yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. **Menopause**, v.11, n.4, p.382-388, 2004.

ALDRIGHI, J.M.; MELO, N.R.; WEHBA, S.; BUENO, J.G.R.; PIHA, T. Doença cardiovascular e climatério. In: PINOTTI, J.A.; HALBE, H.W.; HEGG, R. **Menopausa**, 1. ed. São Paulo, Roca, p.269-271, 1995.

AMERICAN HEART ASSOCIATION: Heart disease and stroke statistics- 2005 update. Dallas, Texas. **AHA**, 2005.

AMODEO, C. & HEIMANN, J.C. Endotélio e hipertensão arterial sistêmica: mecanismos de lesão/novo alvo terapêutico? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.1, p.121-129, 2003.

ANDERSEN, M.C, YANG, M. Arterial baroreceptor resetting: contributions of chronic and acute process. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.15, p.19-30. 1989.

ASIKAINEN, T.M.; KUKKONEN-HARJULA, K.; MIILUNPALO, S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. **Sports Medicine**, v.34, n.11, p.753-778, 2004.

BALLANTYNE, C.M. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. **American Journal of Cardiology**, v.82, p.5M-11M, 1998.

BARNEY, J.A.; EBERT, T.J.; GROBAN, L.; FARRELL, P.A.; HUGHES, C.V.; SMITH, J.J. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. **Journal of Applied Physiology**, v.65, n.5, p.2190-2194, 1988.

BEDFORD, T.G. & TIPTON, C.M. Exercise training and the arterial baroreflex. **Journal of Applied Physiology**, v.63, n.5, p.1926-1932, 1987.

BERNARDES, N.; BRITO, J.; SANCHES, I.C.; FLORES, L.; MOREIRA, E.D.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Comparison the effects of simvastatin treatment and exercise training on cardiovascular autonomic control in ovariectomized rats. In: **XVII Inter-American Society of Hypertension**, Miami, 2007.

BERTAGNOLLI, M.; CAMPOS, C.; SCHENKEL, P.C.; DE OLIVEIRA, V.L.; DE ANGELIS K.L.D.; BELLÓ-KLEIN, A.; RIGATTO, K.; IRIGOYEN, M.C. Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat. **Journal of Hypertension**, v.24, n.12, p.2437-2443, 2006.

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**, v.262, p.2395-2401, 1989.

BONORA, E.; MOGHETTI, C.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.68, n.2, p.374-378, 1989.

BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade**, Barueri- Sp: Manole, 2003.

BRENNER, P.F. The menopausal syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, v.72, n.5, p.6-11, 1988.

BRITO, J.O.; PONCIANO, K.; FIGUEROA, D.; BERNARDES, N.; SANCHES, I.C.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Parasympathetic dysfunction associated with insulin

resistance induced by fructose overload in female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.41, n.9, p.804-808, 2008.

BROOKS, G.A.; WHITE, T.P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.45, n.6, p.1009-15, 1978.

BRUM, P.C.; DA SILVA, G.J.; MOREIRA, E.D.; IDA, F.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v.36, p.1018-22, 2000.

BURT, V.I.; WHELTON, P.; ROCCELLA, E.J.; BROWN, C.; CUTLER, J.A.; HIGGINS, M.; HORAN, M.J.; LABARTHE, D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results of the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. **Hypertension**, v.25, n.3, p.305-313, 1995.

CASTANHO, V.S.; OLIVEIRA, L.S.; PINHEIRO, H.P.; OLIVEIRA, H.C.; DE FARIA, E.C. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. **BMC Public Health**, v.1, n.3, 2001.

CAMERON, J.D.; DART, A.M. Exercise training Increases total systemic arterial compliance in humans. **American Journal of Physiology**, v.266, p.H693-H701, 1994.

COOKE, W.H.; LUDWING, D.A.; HOGG, P.S.; ECKBERGS, D.L.; CONVERTINO, V.A. Does the menstrual cycle influence the sensitivity of vagally mediated baroreflexes? **Clinical Science**, v.102, p.639-644, 2002.

CROFTON, J.T.; OTA, M.; SHARE, L. Role of vasopressin, the renin-angiotensin system, and Sex in Dahl salt-sensitive hypertension. **Journal of Hypertension**, v.11, p.1031-1038, 1993.

CUFF, D.J.; MENEILLY, G.S.; MARTIN, A.; IGNASZEWSKI, A.; TILDESLEY, HD.; FROHLICH JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.26, n.11, p.2977-82, 2003.

DALL'AGO, P.; FERNANDES, T.G.; MACHADO, U.F.; BELLÓ, A.A.; IRIGOYEN, M.C. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.30, n.1, p.119-24, 1997.

DAWSON-HUGHES, B & HARRIS, S. Regional changes in body composition by time of year in healthy postmenopausal women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.3, n.56, p.307-313, 1992.

DE ANGELIS, K.L.D.; SANTOS, M.S.B.; IRIGOYEN, M. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.13, n.3, p.01-07, 2004a.

DE ANGELIS, K.L.D.; WICHI, R.B.; JESUS, W.R.A.; MOREIRA, E.D.; MORRIS, M.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**, v.96, n.6, p.2174-2178, 2004b.

DE ANGELIS, K.L.D.; SCHAAAN, B.D.; MAEDA, C.Y, DALL'AGO, P.; WICHI, R.B.; IRIGOYEN, M.C. Cardiovascular Control in Experimental Diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35.n.9, p.1091-1100, 2002.

DE ANGELIS, K.L.D.; OLIVEIRA, A.R.; DALL'AGO, P.; PEIXOTO, L.R.A.; GADONSKI, G.; LACCHINI, S.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, n.6, p.635-641, 2000.

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 hypertensive rats. **Hypertension**, v.34, n.2, p.768-772, 1999.

DE ANGELIS, K.L.D.; OLIVEIRA, A.R.; WERNER, A.; BOCK, P.; BELLÓ-KLEIN, A., FERNANDES, T.G.; BELLÓ-KLEIN, A.A.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training in aging: hemodynamics, metabolic, and oxidative stress evaluations. **Hypertension**, v.30, n.3, p.767-771, 1997.

FELIX, JVC.; MICHELINI, LC. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen, mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v.50, p.780-5, 2007.

FIGUEROA, D.M. ; BERNARDES, N. ; BRITO, J.; SANCHES, I.C.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS K.L.D. Acute metabolic, cardiovascular and autonomic benefits in post-exercise period in an experimental model of menopause. **European Society of Cardiology**, Viena, 2007.

FLORAS, J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v.22, parte A, p.72-84, 1993.

FLORES, L.J.F. **Efeito do treinamento físico em ratas ooforectomizadas e infartadas: avaliação do controle autonômico da circulação**, Dissertação de Mestrado, 2006.

FONSECA, F.A.H. Farmacocinética das estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.85, 2005.

FOSS, M L.; KETAYIAN, S. J; FOX, Edward L. Fox: **Bases Fisiológicas do Exercício e do esporte**, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p.560, 2000.

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

FRICK, M.H.; ELOVAINIO, R.O.; SOMER, T. The mechanism of bradycardia evoked by physical training. **Cardiologia**, v.51, n.1, p.46-54, 1967.

GAO, L.; WANG, W.; LI, Y.L; SCHULTZ, H.D; LIU, D.; CORNISH, K.G.; ZUCKER, I.H. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure. **Circulation**, v.112, n.12, p.1763-70, 2005.

GAVA, N.S.; VÉRAS-SLIVA, A.S.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac α -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v.26, p.1129-33, 1995.

GEBARA, O.C.E. Dislipidemias na mulher após a menopausa. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2005.

GIANNINI, S.D. Fatores de risco na aterogênese. **Colesterol e Aterosclerose**, 1. ed. Rio de Janeiro: Qualitymark, p.125-136, 1992.

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. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.2, n.34, p.74-82, 2002.

HALPEN, A. A importância da obesidade. **Diabetes Metabolismo**, v.2, 114-115, 1998.

HANKE, H.; HANKE, S.; DAUBLE, C.; FINKING, G.; SEEGER, H.; MUCK, A.O.; LIPPERT, T.H.; SCHMAHI, F.W.; HAASIS, R. Effects of estrogen and progesterone on smooth muscle cell proliferation in experimental atherosclerosis (abstract, 1569). **Circulation**, v.90, n.1, p.1I-291, 1994.

HARTHMANN, A.D.; DE ANGELIS, K.; COSTA, L.P.; SENADOR, D.; SCHAAN, B.D.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. **Autonomic Neuroscience**, v.133, n.2, p.115-120, 2007.

HASSAGER, C. & CHRISTIANSEN, C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. **Metabolism**, v.7, n.38, p.662-665, 1989.

HÉRNANDEZ, I.; DELGADO, J.L.; DIAZ, J.; QUESADA, T.; TERUEL, M.J.G.; CARMENL, M.; CARBONELL, L.F. 17 β -Estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, n.279, p.R1599-R1605, 2000.

HINO, I.; AKAMA.; H, FURUYA T. Pravastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with mixed connective tissue disease. **Arthritis & Rheumatism**, v.39, p.1259-1261, 1996.

HORSMANS, Y.; DESAGER, JP.; HARVENGT, C. Biochemical changes and morphological alterations of the liver in guinea-pigs after administration of simvastatin. HMG CoA reductase-inhibitor. **Pharmacology & Toxicology**, v 67, n.4, p.336-339, 1990.

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**, v.03, n.24, p.2909-2914, 2001.

IRIGOYEN MC, DE ANGELIS K, FIORINO P, KRIEGER EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos circulatórios. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v12, n.4, p-229-234, 2005a.

IRIGOYEN, M.C. ; PAULINI, J. ; FLORES, L.J.F.; FLUES, K.; BERTAGNOLLI, M.; MOREIRA, E.D.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; BELLÓ-KLEIN, A.; DE ANGELIS, K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, v.46, n.4, p.998-1003, 2005b.

IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.31, n.9, p.1213-1220, 1998.

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**, v.26, n.6:2, p.1111- 1116, 1995.

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. **Journal of the American Medical Association**, n.289, p.323-330, 2003.

ISHISE, H.; ASANOI, H.; ISHIZAKA, S.; JOHO, S.; KAMEYAMA, T.; UMENO, K.; INOUE, H. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in

conscious dogs with heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v.84, n.4, p.1234-1241, 1998.

IZAR, M.C.O.; KASINSKI, N.; FONSECA, F.A.H. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. In: **Tratado de Cardiologia**, 1. ed. São Paulo: Manole, p.359-362. 2005.

JAMAL, S.M.; EISENBERG, M.D.; CHRISTOPOULOS, S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. **American Heart Journal**, v.147, p.956-965, 2004.

JORGE, P.A.R.; ALMEIDA, E.A.; OZAKI, M.R.; JORGE, M.; CARNEIRO, A. Effects of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, and simvastatin on endothelial function, lipid peroxidation, and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, n.4, p.314-319, 2005.

KASINSKI, N. & FONSECA, F.A.H. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. In: PRADO, F. C.; RAMOS.; VALLE, J.R. **Atualização terapêutica**, 20 ed. São Paulo: Artes Médicas, Cardiologia, p.47-50. 2001.

KATONA, P.G.; Mc LEAN, M.; DIGHTON, D.H.; GUZ, A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **Journal of Applied Physiology**, v.52, p.1652-1657, 1982.

KIRRCHEIM HR. Systemic arterial baroreceptor reflex. **Physiological Reviews**, v.56, p.100-76, 1976.

KIRWAN, L.D.; MERTENS, D.J.; KAVANAGH, T. THOMAS, S.G.; GOODMAN, J.M. Exercise training in women with heart disease: influence of hormone replacement therapy. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.2, n.35, p.185-192, 2003.

KISHI, T.; HIROOKA. Y.; MUKAI. Y.; SHIMOKAWA, H.; TAKESHITA, A. Atorvastatin causes depressorand sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v.21, p.379-386. 2003.

KOH, K.W.; SCHENKE, W.H.; WACLAWIW, M.A.; CSAKO, G.; CANNON, R.O. Statin attenuates increase in c-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. **Circulation**, v.105, n.13, p.1531-1533, 2002.

KOHLMANN, O. Tratamento Medicamentoso da Dislipidemia. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v.7, n.4, p.143-148, 2004.

KOKKINOS, P.F.; NARAYAN, P.; COLLERAN, J.A.; PITTARAS, A.; NOTARGIACOMO, A.; REDA, D.; PAPADEMETRIOU, V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. **New England Journal of Medicine**, v.333, n.22, p.1462-1467, 1995.

KRIEGER, E.M. Arterial baroreceptor resetting in hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology Supplement**, v:15, p.3-17, 1989.

KWANG K. K.L. Statin Attenuates Increase in C-Reactive Protein During Estrogen Replacement Therapy in Postmenopausal Women. **Circulation**, v.10, p.1531-1533, 2002.

LA ROVERE, M.T.; BERSANO, C.; GNEMMI, M.; SPECCHIA, G.; SCHWARTZ, P.J. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v.106, n.8, p.945-949, 2002.

LA ROVERE, M.T.; PINNA, G.D.; HOHNLOSER, S.H.; MARCUS, F.I.; MORTARA, A.; NOHARA, R.; BIGGER, J.T.; CAMM, A.J.; SCHWARTZ, P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. **Circulation**, v.103, n.16, p.2072-2077, 2001.

LA ROVERE, M.T.; BIGGER, J.T. JR; 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**, v.351, p.478-84, 1998.

LATOUR, M.G.; SHINODA, M.; LAVOIE, J.M. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. **Journal of Applied Physiology**, v.90, n.1, p.235-241, 2001.

LAZAR JUNIOR, F. **Terapia de reposição hormonal e índices de pulsatilidade das artérias uterina e carótida interna na pós-menopausa**, Dissertação de mestrado, 2001

LIMA, S.M.R.R.; BELLÓ-KLEIN, A.; FLUES K, PAULINI, J.; MONTE, O.; IRIGOYEN, MC.; DE ANGELIS K. Efeitos da suplementação do 17β -estradiol no dano oxidativo cardíaco de ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.29, n.1p. 27-33. 2007.

MANCIA, G.; FRATTOLA, A.; GROPELLI, A.; OMBONI, S.; PARATI, G.; ULIAN, L.; VILLANI, A. Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension. **Journal of Hypertension Supplement**, v.12, n.8, p.35-42, 1994.

MANCIA, G.; GRASSI, G.; FERRARI, A.U. Reflex control of circulation in experimental and human hypertension. In: ZANCHETTI, A.; MANCIA, G. Handbook of hypertension, Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: **Elsevier Science Publishers BV**, p.568-601, 1997.

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**, v.42, part 2, p.851-857, 2003

McDONALD, M.P.; SANFILIPPO, A.J.; SAVARD, G.K. Baroreflex function and cardiac structure with moderate endurance training in normotensive men. **Journal of Applied Physiology**, v.74, n.5, p.2469-2477, 1993.

MODOLO, R.D.A. P.; BERNARDES, C.F.; VASQUEZ, E.C.; MILL, J.G. Evaluation of the vagal efferent pathway in rats in the acute and chronic phases of myocardial infarction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.65, n.1, p.17-22, 1995.

MOSCA, L.; BANKA, C.L.; BENJAMIN, E.J.; BERRA, M. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. **Circulation**, v.20, n.115, supl.11, p.1481-1501, 2007.

MULLAN, B.A.; YOUNG, I.S.; FEE, H. e MCCANCE, D.R. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. **Hypertension**, v.40, p.804-809, 2002.

MUSCH, T.I.; MOORE, R.L.; SMALDONE, P.G.; RIEDY, M.; ZELIS, R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. **Journal of Applied Physiology**, v.66, n.2, p.712-719, 1989.

NAHAS, M.V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**, 3.ed. Londrina: Midiograf, 2003.

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). **Journal of the American Medical Association**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

NEGRÃO, C.E & BARRETO, A.C.P. **Cardiologia do exercício: Do atleta ao cardiopata**, São Paulo: Manole, 2005.

NEGRÃO, C.E. & BARRETO, A.C.P. Efeito do treinamento físico na insuficiência cardíaca: Implicações autonômicas, hemodinâmicas e metabólicas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.8, n.2, p.273-284, 1998.

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

NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; DENADAI, M.L.D.R.; KRIEGER, E.M. Effect Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.25, n.10, p.1045-1052, 1992b.

NICKENIG, G.; BAUMER, A.T.; GROHÉ, C.; KAHLERT, S.; STREHLOW, K.; ROSENKRANS, S.; STANBLEIN, A.; BECKERS, F.; SMITS, J.; DAEMEN, M.; VETTER, H.; BOHM, M. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. **Circulation**, v.97, p.2197-2201, 1998.

NIEMAN, D.C. **Exercício e Saúde**. 1. ed. São Paulo: Manole, p.85-103, 1999.

OLIVEIRA, V.L.L.; MOREIRA, E.D.; IDA, F.; SANTOS, M.S.B.; BARRETO FILHO, J.A.S.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M. Statin treatment increases afferent pathway sensitivity of baroreflex. In: Scientific Sessions 2004 of the American Heart Association, AHA, 2004, Dallas. **Circulation**, v.110, p.200-200, 2004.

O'SULLIVAN, S.E.; BELL, C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. **Journal of Autonomic Nervous System**, n.81, p.16-24, 2000.

PASTERNAK, R.C.; SMITH, S.C.; BAIREY-MERZ, C.N. Clinical advisory on the use and safety of statins. **Journal of the American College of Cardiology**, v.40, p.567-572, 2002.

PAN, X. R.; LI, G.W.; HU, H.Y.; WANG, X.J.; YANG, Y.W.; AN, X.Z.; HU, X.Z.; LIN, J.; XIAO, Z.J.; CAO, B.H.; LIU, A.P.; JIANG, G.X.; JIANG, Y.Y.; WANG, P.J.; ZHENG, H.; ZHANG, H.; BENNETT, H.P.; HOWARD, V.B. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT Diabetes Study. **Diabetes Care**, v.20, p.537-544, 1997.

PEIXOTO, R.T.; PEIXOTO, E.C.; SENA, M.A.; TEDESCHI, A.L.; BORGES, I.P.; 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. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.86, n.3, p.211-8, 2006.

PONCIANO, K.R. **Efeitos cardiovasculares e metabólicos do treinamento físico em ratas submetidas à sobrecarga de frutose e à privação dos hormônios ovarianos**. Dissertação de mestrado, 2006.

PLIQUETT, R.U.; CORNISH, K.G.; PATEL, K.P.; SCHULTZ, H.D.; PEULER, J.D.; ZUCKER, I.H. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v.95, p.1883-1888, 2003a.

PLIQUETT, R.U.; CORNISH, K.G.; ZUCKER, I.H. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n.2, p.700-704, 2003b.

RABELO, E.; DE ANGELIS K.L.D.; BOCK, P.; FERNANDES, T.; CERVO, F.; BELLÓ-KLEIN, A.; CLAUSSEL, N., IRIGOYEN, M.C. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. **Hypertension**, v.38, n.3, parte 2, p.576-580, 2001.

RECKELHOFF, J.F.; ZHANG, H.; SRIVASTAVA, K. Gender differences in the development of hypertension in SHR: role of the renin angiotensin system. **Hypertension**, v.35, p.480-483, 2000.

ROCCHINI, A.P.; KATSCH, V.; KVESELIS, D. et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. **Hypertension**, v.14, p.367-374, 1989.

RODRIGUES, B.; FIGUEROA, D. M. T.; MOSTARDA, C.; HEEREN, M. V.; IRIGOYEN, M. C; DEANGELIS, K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovascular Diabetology**, v.6, p.38, 2007.

ROVEDA, F.; MIDDLEKAUFF, H.R.; RONDON, M.U.; REIS, S.F.;SOUZA, M.; NASTARI, L.; BARRETTO, A.C.; KRIEGER, E.M. e NEGRAO, C.E. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v.42, n.5, p.854-860, 2003.

SANCHES, I.C. **Perfil metabólico e cardiovascular de ratas hipertensas submetidas a um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica: papel do treinamento físico**, Dissertação de mestrado, 2007.

SHAN, Z.; DAI, S.; SU, D. Relationship between baroreceptor reflex function and endorgan damage in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**, n.277, p.H1200-H1206, 1999.

SHANGOLD, M.M. Exercise in the menopausal woman. **Obstetrics & Gynecology**, v.75, n.52, 1990.

SHAWAERY, G.; VITA, J.Á.; KEANEY, J.F. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β estradiol. **Circulation**, v.95, n.6, p.1378-1385, 1997.

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**, v.30, p.714-719, 1997.

SMITH, P.F.; EYDELLOTH, R.S.; GROSSMAN, S.J.; STUBBS, R.J.; SCHWARTZ, M.S.; GERMERSHAUSEN, J.I.; VYAS, K.P.; KARI, P.H.; MACDONALD, J.S.; HMG-CoA reductase inhibitor-induced myopathy in the rat: cyclosporine A interaction and mechanism studies. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.257, v3, p.1225-1235, 1991.

SOARES, P.P.; DA NOBREGA, A.C.; USHIZIMA, M.R.; IRIGOYEN, M.C. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. **Autonomic Neuroscience**, v.113, n.30, p.24-31, jun, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**, Rio de Janeiro, 1a ed, 2007.

SOTOMAYOR, M.A.; PÉREZ-GUERRERO, C.; HERRERA, M.D.; JIMENEZ, L.; MARÍN, R.; MARHUENDA, E.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Improvement of age-related endothelial dysfunction by simvastatin: effect on NO and COX pathways. **British Journal of Pharmacology**, v.146, n.8, p.1130-1138, 2005.

SOUZA, S.B.C.; FLUES, K.; PAULINI, J.; MOSTARDA, C.; RODRIGUES, B.; SOUZA, L.E.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. **Hypertension**, v.50, n.4, p.786-791, 2007.

SOWERS M.R. & LA PIETRA M.T. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. **Epidemiologic Reviews**, v.17, n.2, p.287-302, 1995.

STAESSEN, J.; BULPITT, C.J.; FAGARD, R.; LIJNEN, P.; AMERY, A. The influence of menopause on blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v.3, p.427-433, 1989.

STAESSEN, J.Á.; GINNOCHIO, G.; THIJS, L.; FAGARD, R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in prospective population study. **Journal of Human Hypertension**, v.11, p.507-514, 1997.

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. **Journal of the American Medical Association**, v.235, p.2299-2306, 1976.

STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLET, W.C.; MANSON, J.E; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten year follow-up from the nurses health study. **New England Journal of Medicine**, v.325, n.11, p.756-762, 1991.

STEFANICK, M.L.; MACKEY, S.; SHEEHAN, M.; ELLSWORTH, N.; HASKELL, W.; 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. **New England Journal of Medicine**, n.339, p.12-20. 1998.

TANAKA, M.; SATO, M.; UMEHARA, S.; NISHIKAWA, T. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 285 n.5, p.1091-1097, 2003.

TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, v.17, n.3, p.354-381, 1996.

TEIXEIRA, P.J.; GOING, S.B.; HOUTKOOPER, L.B.; METCALFE, L.L.; BLEW, R.M.; FLINT-WAGNER, H.G.; CUSSLER, E.C.; SARDINHA, L.B.; LOHMAN, T.G. Resistance training in postmenopausal women with and without hormone therapy. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.4, n.35, p.555-562, 2003.

TEZINI, G.C.; SILVEIRA, L.C.; VILLA-CLÉ, P.G.; JACINTO, C.P.; DI SACCO, T.H.; SOUZA, H.C. The effect of aerobic physical training on cardiac autonomic control of rats submitted to ovariectomy. **Menopause**, v.16, n.1, p.110-116. 2009.

TIMERMMAN, 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. **Revista da Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo**, v.4, p.715-23, 2001.

TIPTON, C.M. Exercise training and hypertension, an update. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.19, p.447-505, 1991.

VIRDIS, A.; GHIADONI, L.; PINTO, S.; LOMBARDO, M.; PETRAGLIA, F.; GANNAZZANI, A.; BURALLI, S.; TADDEI, S.; SALVETTI, A. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. **Circulation**, v.101, p.2258-2263, 2000.

VONGPATANASIN, W. Autonomic Regulation of Blood Pressure in Menopause. **Seminars Reproductive Medicine**, v.27, n.4, p.338-45, 2009.

UNWIN, N.; SHAW, J.; ZIMMET, P.; ALBERTI, KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. **Diabetes Medicine**, v.19, n.9, p.708-23, 2002.

WALLBERG-HENRIKSSON, H.; RINCON, J.; ZIERATH, J.R. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**, v.25, n.1, p.25-35, 1988.

WARRAM, J.H.; MARTIN, B.C.; KROLEWSKI, A.S.; SOELDNER, J.S., KAHN, C.R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetes parents. **Annals of Internal Medicine**, v.113 p.909-915, 1990.

WATTANAPERMPOOL, J. & REISER, P.J. Differential effects of ovariectomy on calcium activation of cardiac and soleus myofilaments. **American Journal of Physiology**, v.46, n.277, p.H467-H473, 1999.

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**, v.53, n.3, p.377-381, 2004.

WEISS, N.S. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial pressure. The United States Health Examination Survey of Adults. **American Journal of Epidemiology**, v.96, n.4, p.237-241, 1972.

WILMORE, J.H.; COSTILL, D.L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. Trad. de Marcos Ikeda. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001.

ZANCHETTI, A. & MANCIA, G. Cardiovascular reflexes and hypertension. **Hypertension**, v.18, n.5, p.13-21, 1991.

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](#)