

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu

Educação Física

Jacqueline Freire Machi

**EFEITOS DA CAMINHADA E DA CORRIDA NAS DISFUNÇÕES
METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES PRESENTES EM UM
MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

SÃO PAULO

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu

Educação Física

Jacqueline Freire Machi

**EFEITOS DA CAMINHADA E DA CORRIDA NAS DISFUNÇÕES
METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES PRESENTES EM UM
MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

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

Área de Concentração: Bases Biodinâmicas da Atividade Física

Orientador: Prof. Dr. Rogério B. Wichi

SÃO PAULO

2010

Machi, Jacqueline Freire

Efeitos da caminhada e da corrida nas disfunções metabólicas e cardiovasculares presentes em um modelo experimental de síndrome metabólica / Jacqueline freire Machi. - São Paulo, 2010.

128 f. : gráfs., tabs.; quads ; 30 cm.

Orientador: Rogério Brandão Wichi

Dissertação (mestrado) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2010.

1. Síndrome metabólica 2. Sistema cardiovascular 3. Treinamento físico I. Wichi, Rogério Brandão II. Universidade São Judas Tadeu, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física. III. Título

CDD – 611.1

Ficha catalográfica: *Elizangela L. de Almeida Ribeiro - CRB 8/6878*

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, **Orivaldo Ruiz Machi** e **Rosana Freire Machi**, pelo apoio nos momentos de dificuldade, pela compreensão de minha ausência nos finais de semana, férias e feriados, por sempre acreditarem e encorajar-me quando nada estava dando certo. Pois, tudo isso não teria acontecido comigo se vocês não tivessem plantado todo esse incentivo e amor que nos cercam.

Dedico também à minha irmã **Karina Freire Machi** que mesmo com alegrias, realizações, brigas e conflitos já está presente em minha vida há 20 anos.

Dedico grande parte deste trabalho ao meu namorado **Rodrigo Guerrero Arione**, que me acompanha desde o tempo de colégio, graduação, iniciação e agora no término de minha dissertação de mestrado. Fiel companheiro, pelo amor incondicional, pelo apoio inconsciente, pela compreensão nas noites em claro.

Dedico esta dissertação à minha avó, meus tios, tias, primos, primas que longe ou perto sempre me incentivaram a estudar e me tornar essa pessoa que sou hoje.

E finalmente, a **DEUS** pela oportunidade e pelo privilégio que nos foram dados em compartilhar tamanha experiência e, ao frequentar este curso, perceber e atentar para a relevância de temas que não faziam parte, em profundidade, das nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Dedico aos meus amigos: Camila Grans, Caroline Soares, Danielle Dias, Daniel Koike, Elaine Jonas, Elisabete Ornelas, Henrique Marchet, Iris Callado, Janaina Brito, João Marcelo Miranda, Jéfferson Aguilera, Kátia Ponciano, Leandro Dias, Marcelo Heeren, Michelle Sartori, Nathalia Bernardes, Paula Dalvio, Renata Juliana e Wellington Segheto. Pessoas que, às vezes, passam mais tempo ao meu lado do que meus próprios pais. A todos os meus amigos do laboratório do movimento humano, pois devido a grande convivência tornou-se uma grande família, por torcer por mim, pela disposição em colaborar com o andamento desta e de outras pesquisas.

Ao professor **Rogério Brandão Wichi** que acreditou em mim nesta dissertação de mestrado, em minha iniciação científica e no trabalho de conclusão de curso TCC, pelo carinho e atenção diária, e por dar oportunidades de crescer profissionalmente e pessoalmente.

Em especial a **Nathalia Bernardes**, que perdeu suas horas de lazer e de sono, pela paciência e precisão durante os ensinamentos dos procedimentos, por estar sempre disposta em me ajudar.

Agradeço a **Maria Leide, Rosana, Professor Durval, Professora Vilma** e todos da minha turma de mestrado que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho. A todos os professores e seus convidados pelo carinho, dedicação e entusiasmo demonstrado ao longo do curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), pelo apoio financeiro.

À Universidade São Judas Tadeu (**USJT**) e todos os professores, coordenadores, secretários e funcionários que, contribuíram para a realização deste trabalho!

“Meditai se só as pessoas fortes podem fazer Ciência,
ou se é a Ciência que as fazem fortes”

Oswaldo Cruz

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas e quadros

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Sobrecarga de Frutose: Um Modelo Experimental de Distúrbio Metabólico e Cardiovascular.....	4
1.2. O Estudo do Sistema Nervoso Autônomo	6
1.3. O Exercício Físico no Manejo das Disfunções Metabólicas e Cardiovasculares	10
1.4. Justificativa	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivo Específico.....	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1. Amostra	17
3.2. Indução do Modelo Experimental de Síndrome Metabólica.....	18
3.3. Determinação da Glicemia e Triglicérides.....	19
3.4. Teste de Resistência à Insulina.....	19
3.5. Teste de Esforço para Controle de Intensidade do Exercício.	19
3.6. Treinamento Físico de Corrida.....	20
3.7. Treinamento Físico de Caminhada.....	21

3.8. Canulação.....	22
3.9. Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca de Repouso.....	23
3.10. Sensibilidade dos Pressorreceptores	24
3.11. Tônus Simpático e Parassimpático	25
3.12. Efeito Simpático e Vagal	26
3.13. Variabilidade da FC e PA no Domínio da Frequência	26
3.14. Eutanásia dos Animais	26
3.15. Protocolo Experimental	28
3.16. Análise de Dados.....	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1. Consumos de frutose e ração	31
4.2.Cálculo da ingestão calórica	32
4.3. Peso Corporal	34
4.4. Tecido Adiposo Visceral.....	36
4.5. Glicemia	37
4.6. Triglicerídeos	38
4.7. Teste de tolerância à insulina	40
4.8. Teste de Esforço.....	41
4.9. Pressão Arterial.....	43
4.10.Frequência Cardíaca	46
4.11.Avaliação da Sensibilidade dos Pressorreceptores	47
4.12.Avaliações do Controle Autonômico da Frequência Cardíaca	49
4.12.1.Tônus Vagal e Tônus Simpático	49
4.12.2.Efeito Vagal e Efeito Simpático.....	50
4.12.3.Frequência Cardíaca Intrínseca.....	52

4.13. Avaliações do controle autonômico da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência (análise espectral).....	53
4.14. CORRELAÇÕES.....	59
4.14.1. Pressão Arterial Média.....	59
4.14.2. Frequência Cardíaca.....	61
4.14.3. Resposta Parassimpática.....	62
4.14.4. Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	64
5. DISCUSSÃO.....	65
5.1. Avaliação do Peso Corporal e Parâmetros Metabólicos.....	66
5.2. Avaliação da Capacidade Física.....	72
5.3. Avaliação do Perfil Hemodinâmico e do Controle Autonômico Cardiovascular.....	75
5.4. Controle autonômico da frequência cardíaca.....	83
5.5. Considerações Finais.....	89
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
7. ANEXOS.....	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tratamento de D-frutose.....	18
Figura 2: Aparelhos que foram utilizados para análises das concentrações sanguíneas de glicose e triglicerídeos.....	19
Figura 3: Esquema de incisão da região inguinal e localização da artéria e veia femorais.....	22
Figura 4: Sistema de registro de pressão arterial e conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético.....	24
Figura 5: Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas	25
Figura 6: Ingestão líquida dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	31
Figura 7: Ingestão de ração dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	31
Figura 8: Ingestão calórica diária proveniente da frutose dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	33
Figura 9: Ingestão calórica diária proveniente da ração dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	33

Figura 10: Ingestão calórica total dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	34
Figura 11: Peso Corporal dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	35
Figura 12: Tecido Adiposo dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	37
Figura 13: Glicemia dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	38
Figura 14: Triglicerídeos dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	39
Figura 15: Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	40
Figura 16: Teste de Esforço dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	42
Figura 17: (A) Pressão arterial sistólica, (B) Pressão arterial diastólica, (C) Pressão arterial média dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	45
Figura 18: Frequência Cardíaca dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	46

Figura 19: Sensibilidade dos pressorreceptores avaliada através de respostas bradicárdicas dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	48
Figura 20: Sensibilidade dos pressorreceptores avaliada através de respostas taquicárdicas dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	48
Figura 21: Tônus vagal (bpm) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	50
Figura 22: Tônus Simpático (bpm) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	50
Figura 23: Efeito Vagal (bpm) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	51
Figura 24: Efeito Simpático (bpm) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	51
Figura 25: Frequência cardíaca intrínseca dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	52
Figura 26: Intervalo de Pulso dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	53
Figura 27: Desvio padrão de todos os intervalos de pulso normais SDNN (ms ²) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	54

Figura 28: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes RMSSD (ms) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	55
Figura 29: Variabilidade total VAR RR (ms) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	56
Figura 30: Banda de baixa frequência do intervalo de pulso (LF %) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	57
Figura 31: Banda de alta frequência do intervalo de pulso (HF %) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	57
Figura 32: Correlação entre PAM e sensibilidade à insulina, tecido adiposo e triglicerídeos dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	59
Figura 33: Correlação entre tônus vagal e FC dos grupos controle (C), frutose (F), caminhada frutose (CAF), corrida frutose (COF).....	61
Figura 34: Correlação entre efeito vagal e triglicerídeos (A), tônus vagal e triglicerídeos (B), efeito vagal e tecido adiposo (C) dos grupos controle (C), frutose (F), caminhada frutose (CAF), corrida frutose (COF).....	62
Figura 35: Correlação entre SDNN e triglicerídeos (A), variância total e tecido adiposo (B), dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ingestão Líquida e de Ração diária dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	32
Tabela 2: Ingestão Calórica diária dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	34
Tabela 3: Peso Corporal dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	35
Tabela 4: Alteração no ganho de peso corporal calculando o delta de peso dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	36
Tabela 5: Tecido Adiposo Branco dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	37
Tabela 6: Glicemia e Triglicerídeos dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	39
Tabela 7: Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF)	41
Tabela 8: Teste de Esforço dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF)	42

Tabela 9: Alteração no ganho de velocidade (Km/h) calculando o delta de variação ao longo do protocolo dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	43
Tabela 10: Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	47
Tabela 11: Sensibilidade dos Pressorreceptores dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF)	49
Tabela 12: Tônus vagal e simpático, Efeitos vagal e simpático e Frequência Cardíaca Intrínseca dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	52
Tabela 13: Variabilidade do intervalo de pulso dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Protocolo de treinamento físico controlado.....	21
Quadro 2: Protocolo de treinamento físico não controlado.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Teste de análise de variância
BPM	Batimentos por minuto
C	Controle
CAF	Caminhada frutose
COF	Corrida frutose
EPM	Erro padrão da média
F	Frutose
FC	Frequência cardíaca
FCI	Frequência cardíaca intrínseca
FS	Frutose sedentário
HDL	High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
HF	Banda de alta frequência
IP	Intervalo de pulso
KITT	Constante de decaimento da glicose plasmática
LDL	Low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
LF	Banda de baixa frequência
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
pNN50	Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração

superior a cinquenta miléssegundos

RMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R normais sucessivos
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos de pulso normais
SHR	Ratos espontaneamente hipertensos
SM	Síndrome metabólica
SNA	Sistema nervoso autônomo
TE	Teste de esforço
TF	Treinamento físico
VAR RR	Variabilidade total
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO	Volume oferecido
VR	Volume restante
VTO	Volume total oferecido

RESUMO

O presente estudo avaliou os efeitos crônicos da corrida e da caminhada no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos de um modelo experimental de síndrome metabólica. Ratos machos Wistar foram utilizados, divididos em 4 grupos: Controle (C, n= 8), Frutose (F, n= 8), Corrida Frutose (COF, n= 8) e Caminhada Frutose (CAF, n= 8). A indução da síndrome metabólica foi realizada com D-frutose em água de beber durante 18 semanas. O treinamento físico (TF) foi iniciado após a 9ª semana do tratamento com frutose e foi realizado por 8 semanas (60 minutos/dia, 5 vezes/semana). Os animais do grupo COF foram submetidos à corrida com intensidade controlada (50-60 % da velocidade máxima alcançada no teste de esforço). Os animais do grupo CAF foram submetidos à caminhada com carga constante de 0,3 Km/h até o final do protocolo (20-10 % da velocidade máxima alcançada no teste de esforço). Ao final do protocolo foram avaliados: glicemia; triglicérides, resistência à insulina, tecido adiposo, pressão arterial, frequência cardíaca, sensibilidade dos pressorreceptores, tônus simpático e parassimpático, efeito simpático e parassimpático e variabilidade da frequência cardíaca. Foi observado que após o consumo crônico de frutose, o grupo F apresentou aumento no peso do tecido adiposo, no nível de triglicérides, da pressão arterial, diminuição na capacidade física, na sensibilidade dos pressorreceptores, na variabilidade da frequência cardíaca e prejuízo no controle autonômico cardiovascular. O treinamento físico, realizado através da corrida, foi eficaz em normalizar a maioria destas alterações. Foi observado no grupo COF diminuição no peso do tecido adiposo, diminuição dos níveis de triglicérides, da pressão arterial, bradicardia de repouso, melhora da capacidade física, restauração dos pressorreceptores, além de melhora na variabilidade da frequência cardíaca e no controle autonômico cardiovascular. Os benefícios do treinamento físico não foram tão expressivos no grupo CAF. Foi observado no grupo CAF

apenas manutenção do peso do tecido adiposo visceral e peso corporal, além de melhora em sua capacidade física. Resultados obtidos demonstrando que a caminhada, uma prática comum que vem sendo adotada na clínica médica, pode não trazer os mesmos benefícios que um treinamento físico com controle e ajuste de intensidade para o tratamento das disfunções cardiovasculares e metabólicas encontradas na síndrome metabólica.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, sistema cardiovascular, treinamento físico.

ABSTRACT

This study evaluated the chronic effects of the run and walk in the autonomic cardiac control and in the metabolic parameters of a metabolic syndrome experimental model. Four groups were used: Control (C, n= 8), Fructose (F, n= 8), Fructose Run (FR, n= 8) and Fructose Walk (FW, n= 8). Metabolic syndrome induction was performed with D-fructose in drinking water for 18 weeks. The exercise training was initiated after the ninth week of treatment with fructose and was held for 8 weeks (60 minutes/day, 5 times/week). The animals of COF group were subjected to race with controlled intensity (50-60% of the maximum speed achieved during exercise testing). The animals of CAF group walked with constant load of 0.3 km/h until the end of the protocol (20-10% of the maximum speed achieved during exercise testing). Plasma glucose, triglycerides, insulin resistance, fat, blood pressure, heart rate, baroreceptor sensitivity, sympathetic and parasympathetic tone, sympathetic and parasympathetic effect and heart rate variability were evaluated at the end of protocol. The chronic consumption of fructose induced increase of weight of adipose tissue, triglycerides, blood pressure and decreased of the physical capacity, barorreceptores sensitivity, heart rate variability and impaired of autonomic cardiac control. Exercise training, conducted through the run, was effective in normalizing the majority of these changes. It were observed in group COF decrease of weight of adipose tissue, decreased levels of triglycerides, blood pressure and improvement in physical capacity, restoration of pressoreceptors, improvement in heart rate variability and autonomic cardiac control. However, the exercise training, conducted through the walk, not show the same benefits. It were observed in CAF group only maintenance of weight visceral adipose tissue, and body weight, and improvement in physical capacity. Results showing that walking, a common practice that has been used in medical practice cannot bring the same benefits as a exercise training with control

and adjustment of intensity for the treatment of cardiovascular and metabolic disorders found in the metabolic syndrome.

Key word: Metabolic Syndrome, cardiovascular system, exercise training.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um aumento na incidência de doenças crônicas (obesidade, diabetes mellitus e hipertensão) e fatores de risco associados para essas doenças (como tabagismo, estresse, sedentarismo e alimentação inadequada) o que ocasionou o aumento da morbidade e da mortalidade da população adulta mundial. A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. É importante destacar a associação da SM com a doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (LAKKA et al., 2002; FORD & GILES, 2003; HAFFNER & TAEGTMEYER, 2003; GANG et al., 2004; GIRMAM et al., 2004). As evidências da literatura levam a crer que a SM resulta da influência do meio ambiente em indivíduos geneticamente predispostos. Tudo indica que a obesidade central, pressão arterial aumentada, aumento de triglicérides, glicemia de jejum alterada e baixo HDL-colesterol são os principais componentes para definir a SM (LOPES, 2005). A resistência à insulina, e até mesmo o diabetes, podem não estar presente no paciente com SM conforme os critérios da NCEP/ATP III (2001). Porém, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o ponto de partida para definição da SM é a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose (ALBERTI & ZIMMET, 1998). Não está totalmente claro quando essa síndrome começa, mas foi observado que a obesidade da porção superior do corpo está associada à resistência à insulina e que esta está relacionada a um maior risco de doença coronariana, hipertensão e diabetes tipo II (GUIMARÃES & CIOLAC, 2004). Estima-se que nos Estados Unidos a atual prevalência da síndrome metabólica seja de 21,8% da população adulta, o que representa cerca de 47 milhões de norte-americanos (STEVEN et al., 2006; NOCK et al., 2009).

Em uma revisão realizada por Lopes e colaboradores (2004) foi comentado que não há diferenças de prevalência de SM entre homens e mulheres na população americana, porém há uma progressiva evolução desta síndrome em relação à idade, pois adolescentes de 20 a 29 anos apresentam 6,9% desta prevalência, já pessoas de 60 a 69 anos apresentam 43, 5% assim como as pessoas acima de 69 anos apresentam 42% de prevalência da SM. No estudo de Royer et al. (2007) observou-se incidência variando de 28,1% a 42,9% numa população feminina de mulheres latino-americanas de respectivamente 40-44 anos e 60-64 anos.

O estudo realizado com a população européia observou que pessoas entre 60 e 69 anos apresentam mais de 32% de prevalência da SM (KELISHADI et al., 2007). Estudos envolvendo diferentes populações em diferentes países são necessários para caracterizar melhor a prevalência. Um estudo que analisou um dos fatores envolvidos na SM que é a obesidade em crianças e adolescentes constatou que a população brasileira apresenta 20 % de suas crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, demonstrando que desde a infância é necessário controlar os fatores de risco para a SM em nosso país (KELISHADI et al., 2007).

Dados representativos da prevalência da SM na população brasileira praticamente não existem. O que pode ser encontrado são estudos realizados em populações com características específicas tais como a população de migrantes japoneses. Pelos critérios do NCEP, a população nipo-brasileira apresentou elevada prevalência da síndrome metabólica (57%) (BORGES et al., 2007).

Já em relação à prevalência de SM no Brasil podemos consolidar as análises a partir de 2001 quando diversos órgãos internacionais estabeleceram critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico desta síndrome, em um estudo realizado com a população brasileira foram constatados que a síndrome metabólica é de etiologia multifatorial sobre tudo desencadeada pela

presença de obesidade, sedentarismo, hábitos dietéticos e interação com fatores genéticos (NAKAZONE et al., 2007). Neste estudo foram analisados 340 indivíduos divididos em dois grupos pacientes acompanhados por cardiologistas de forma regular (n=200) e controles (n=140), como há diversos critérios de avaliação, o estudo verificou que no critério da national cholesterol education program (NCEP –ATPIII), 35,5% dos pacientes apresentaram SM, já quando se utilizou o critério adotado pelo International Diabetes Federation (IDF) 46% dos pacientes apresentavam SM. Concluindo que a alta prevalência de SM em pacientes, mesmo com acompanhamento cardiológico, sugere predisposição para manifestações cardiovasculares em indivíduos brasileiros.

Estudo realizado com a população da cidade de Vitória coletou dados de 1663 indivíduos de amostra randômica da população (25-64 anos), sendo que a prevalência de SM segundo critérios do NCEP - ATPIII foi de 29,8% sem diferença entre os sexos. Sendo 15,8% na população de 25-34 anos e alcançando 48,3% na população de 55-64 anos. Este estudo concluiu que a prevalência de SM é elevada na população de vitória, com grande contribuição da hipertensão para o seu diagnóstico (SALAROLI et al., 2007).

Na população de Santa Catarina, foi realizado um estudo para avaliar a prevalência desta síndrome e seu perfil epidemiológico (OLMI et al., 2009). Foram analisados 675 prontuários que apresentavam pelo menos um parâmetro para a suspeita clínica de SM. Foram encontradas entre homens e mulheres umas populações de 23,2% com SM.

Salori e colaboradores (2007) no estudo da população de Vitória alertam para a importância do controle dos fatores de risco, visando reduzir o impacto das doenças cardiovasculares na mortalidade geral de nossa população, assim como o estudo de Santa Catarina que sugere a necessidade de intervenções precoces, para melhorar o perfil de risco e

reduzir a morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares advindas da SM (OLMI et al., 2009).

As constantes evidências dos benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos provenientes do exercício físico crônico têm levado muitos pesquisadores a sugerir a prática regular de exercício físico como uma conduta não-farmacológica importante na prevenção e no tratamento da hipertensão, bem como em diferentes situações associadas como diabetes, resistência à insulina e obesidade (IRIGOYEN et al., 2003). Atualmente, não existem dúvidas que o exercício físico potencializa o tratamento de tais patologias (WICHI et al., 2009). Por isso médicos e programas de saúde recomendam a prática regular de caminhada. Todavia, são escassos os estudos que avaliam e comparam diferentes tipos, intensidades ou frequência de exercício físico. Assim, este estudo pretende avaliar se a prática de caminhada regular pode trazer benefício semelhante ao treinamento físico com controle de intensidade no tratamento da disfunção autonômica e metabólica presente em um modelo experimental de SM.

1.1. Sobrecarga de Frutose: Um Modelo Experimental de Distúrbio Metabólico e Cardiovascular.

O aumento no consumo de calorias, especialmente de carboidratos refinados e frutose, tem sido correlacionado com o crescimento da SM. A frutose é um açúcar presente, por exemplo, no xarope de milho, que vem sendo utilizada pelas indústrias alimentícias para adoçar e dar sabor aos alimentos (NAKAGAWA et al., 2005). O uso da frutose pela indústria alimentícia americana, aumentou alarmantemente mais de 1000% entre 1970 e 1990 (BASCIANO et al., 2005). No ano de 1990, uma pesquisa realizada no Reino Unido demonstrou que o consumo de frutose representava mais do que 30% do total de calorias ingeridas por uma pessoa (GREGOIRE et al.,

1996). Casualidade ou não, o consumo de frutose aumentou neste período, acompanhando a epidemia de obesidade e de SM nos dois países. Ao contrário da glicose, a frutose não estimula a secreção de insulina e leptina, e sim de hormônios ligados a estimulação do apetite, o que sugere que esta substância pode favorecer o ganho de peso e o desenvolvimento da obesidade (TEFF et al., 2004). Além disso, a frutose é mais lipogênica do que a própria glicose, causando aumento dos níveis de triglicérides circulantes (HALLFRISCH, 1990). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (2001) os principais fatores que caracterizam a SM são: hipertensão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes do tipo 2, obesidade central, aumento da fração LDL-colesterol pequena e densa, aumento dos triglicérides e HDL-colesterol baixo. Segundo critérios dessas organizações o indivíduo para ser caracterizado com SM tem que apresentar pelo menos três desses fatores citados acima.

Por essas razões, evidências clínicas e epidemiológicas sugerem uma progressiva associação entre o consumo de frutose e o desenvolvimento de obesidade, acompanhada de outras anormalidades que são evidenciadas na SM (ELLIOTT et al., 2002). O uso de frutose tem sido associado com anormalidade metabólicas e cardiovasculares em humanos e animais (HALLFRISCH, 1990). Por isso, a sobrecarga de frutose tem sido utilizada para indução de distúrbios semelhantes aos encontrados na SM. Diferentes estudos que usaram a sobrecarga de frutose através da dieta observaram que os animais apresentaram alteração do metabolismo lipídico e glicêmico, resistência à insulina e aumento de pressão arterial (FARAH et al., 2007; FARAH et al., 2006; HWANG et al., 1987; LEVINE, 1986). Associado a estas alterações, alguns autores relataram também que o consumo de frutose promoveu aumento do peso corporal (BASCIANO et al., 2005; ELLIOT et al., 2002; LEVINE, 1986). A escolha deste modelo se deve

aos resultados já encontrados na literatura, sugerindo ser um modelo interessante para o estudo da síndrome metabólica, como também por resultados do nosso grupo de trabalho, que tem recentemente utilizado a frutose para promover alterações metabólicas e cardiovasculares. Tais resultados demonstram que o consumo elevado de frutose promove aumento da pressão arterial, hiperinsulinemia, dislipidemia e intolerância à glicose em camundongos (FARAH et al., 2007; FARAH et al., 2006). Respostas semelhantes à sobrecarga de frutose também foram encontradas em ratos fêmeas. A sobrecarga de frutose em fêmeas promoveu aumento da glicemia e triglicérides no sangue, menor decaimento da glicose em resposta à injeção de insulina, sugerindo resistência à insulina e aumento de tecido adiposo branco epididimal (BRITO et al., 2008).

1.2. O Estudo do Sistema Nervoso Autônomo

Walter Cânon, por volta de 1920, definiu que o sistema nervoso autônomo (SNA), por meio de dois sistemas antagônicos (o simpático e o parassimpático), era fundamental para manutenção do equilíbrio do organismo, definindo esta situação com o termo “homeostasia” (CÂNON, 1939). O conceito da fisiopatologia da disfunção autonômica surgiu por volta de 1920, a partir dos estudos de Bradbury e Eggleston, que demonstraram as causas neurogênicas da hipotensão postural (BRADBURY & EGGLESTON, 1925). Atualmente, sabe-se que a disfunção autonômica está presente em distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus e obesidade, e também nos distúrbios cardiovasculares, como hipertensão e insuficiência cardíaca. Por essa razão tem sido crescente o número pesquisas envolvidas no estudo do SNA.

Vários são os métodos invasivos e não-invasivos utilizados para avaliar a função simpática e parassimpática nas doenças cardiovasculares e metabólicas. Entre eles, medida das catecolaminas, microneurografia, bloqueio farmacológico, sensibilidade dos pressorreceptores,

variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral) (DE ANGELIS et al., 2004b).

O bloqueio autonômico farmacológico pode ser utilizado para estimar o nível preexistente do tônus simpático e parassimpático sobre o coração (FRANCHINI & KRIEGER, 1989). O método utiliza variações de parâmetros cardiovasculares, como frequência cardíaca e pressão arterial como indicadores do tônus autonômico. O bloqueio farmacológico do coração com atropina e propranolol (ou atenolol) pode ser utilizado tanto na experimentação animal quanto na clínica, para quantificar as influências do simpático e parassimpático na frequência cardíaca e no débito cardíaco. O duplo bloqueio farmacológico permite a determinação da frequência cardíaca intrínseca ou de marcapasso. Utilizando tal técnica, nosso grupo demonstrou disfunção autonômica em ratos diabéticos (MAEDA et al., 1995).

O estudo dos pressorreceptores é outra conhecida forma de estimar a função autonômica. Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores sensíveis às deformações da parede vascular 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. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação). Assim, o comprometimento da função dos pressorreceptores pode atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática de modo adequado (IRIGOYEN et al., 1995; IRIGOYEN et al., 1991).

O controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. O estudo ATRAMI

(Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade dos pressorreceptores na mortalidade cardíaca pós-infarto do miocárdio (LA ROVERE et al., 1998).

Em modelos animais, a sensibilidade dos pressorreceptores pode ser avaliada pela infusão de drogas vasoativas, fenilefrina e nitroprussiato de sódio, as quais induzem aumentos e quedas da PA que promovem respostas reflexas bradicárdicas e taquicárdicas, respectivamente. Em nosso grupo, utilizando tal técnica temos observado diminuição da sensibilidade dos pressorreceptores em diferentes modelos experimentais de doença, como animais hipertensos espontaneamente (SHR) (IRIGOYEN et al., 1998) e animais diabéticos por estreptozotocina (MAEDA et al., 1995). Em ratos Sprague-Dawley tratados com frutose Miller e colaboradores (1999) observaram redução da resposta bradicárdica reflexa ao aumento da pressão arterial induzida por fenilefrina. Nenhuma diferença foi observada para a resposta de taquicardia reflexa à infusão de nitroprussiato de sódio (MILLER et al., 1999). No entanto, vale ressaltar que este estudo foi conduzido por um período curto de tratamento com frutose (apenas 4 semanas).

Avanços recentes no estudo da modulação autonômica têm utilizado a análise espectral para estudar a participação do simpático e parassimpático no controle cardiovascular em situações fisiológicas ou patológicas. Esta é uma ferramenta que permite estudar não apenas a PA e FC, mas também outros fatores como, componentes avaliados no domínio do tempo (variabilidade da PA e da FC) e componentes oscilatórios de baixa e alta frequência (simpático e parassimpático, respectivamente) (EWING et al., 1985; FAZAN et al., 1997). Estudos populacionais demonstraram que a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca pode ser um marcador de mortalidade entre adultos saudáveis (STEIN & KLEIGER, 1999) . Diferentes estudos têm demonstrado que a variabilidade da FC está diminuída em diferentes situações de

risco isoladas para a doença cardiovascular, como na hipertensão (BALBINOTT et al., 2005), no diabetes mellitus (SCHAAN et al., 2004), na dislipidemia (DANEV et al., 1997) e na obesidade (KARASON et al., 1999). A associação de diferentes fatores de risco em um mesmo indivíduo pode potencializar ainda mais a diminuição da variabilidade da FC. Foi o que demonstrou o estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) através da análise da variabilidade da FC em 2.359 homens e mulheres entre 45 e 65 anos que apresentavam diferentes fatores de risco para a doença cardiovascular (LIAO et al., 1998).

Estudos clínicos têm demonstrado que o aumento da variabilidade da pressão arterial está associado a morbi-mortalidade cardiovascular (KIKUYA et al., 2000) e maior risco para lesão de órgãos alvos (FRATTOLA et al., 1993; PARATI et al., 1987). Estudo do nosso grupo, realizado por (FARAH et al., 2006) demonstrou aumento da variabilidade da PA em camundongos que receberam frutose por oito semanas. Este resultado foi acompanhado por hipertensão no período noturno (fase em que os animais são mais ativos) e aumento do componente de baixa frequência, sugerindo ativação simpática. Além disso, foi verificada queda da PA em ambos os grupos após o bloqueio farmacológico dos receptores α -1 adrenérgicos com o uso de prazosin, no entanto, a maior resposta foi verificada no grupo de camundongos que recebeu frutose. Existem dados demonstrando que a dieta rica em carboidrato altera o SN simpático. Como exemplo, podemos citar dois estudos que observaram atenuação da hipertensão e da hipertriglicidemia induzida por frutose após simpatectomia química com uso de hidroxidopamina (HSIEH & HUANG, 2001; VERMA et al., 1999). Além disso, animais tratados com frutose demonstraram maior excreção de catecolaminas e expressão de receptores adrenérgicos (KAMIDE et al., 2002).

Estes dados em conjunto sugerem que alterações no SNA podem contribuir para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares e metabólicos presentes na SM. Dessa forma,

intervenções no sentido de prevenir e/ou tratar a disfunção autonômica tem sido vista como estratégia no manejo desta patologia.

1.3. O Exercício Físico no controle das Disfunções Metabólicas e Cardiovasculares

Dados de alguns países da América Latina (Argentina, Cuba, México, Uruguai, Chile e Brasil) demonstram elevados índices de sedentarismo, variando com um mínimo de 57% no sexo masculino e 76% no sexo feminino, até 87% e 84% respectivamente (MATSUDO et al., 2002). Considerando o efeito da idade cronológica no nível de atividade física do ser humano, estes dados são preocupantes, pois predispõe a população a maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de doenças crônicas, principalmente as metabólicas e cardiovasculares.

Estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que a prática regular de exercício físico é um importante fator no tratamento dos fatores de risco para a doença cardiovascular, como hipertensão, obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus (LAKKA et al., 2003; GUSTAT et al., 2002; BLAIR et al., 1984b). Sabe-se que o exercício físico regular pode melhorar o perfil lipídico (DURSTINE & HASKELL, 1994), a sensibilidade à insulina, restaurar a intolerância à glicose próxima aos padrões normais e aprimorar a captação de glicose muscular em diferentes situações patológicas (MORGADO & SCHNEIDER, 1991; HOLLOSZY et al., 1986).

O exercício físico regular também exerce um papel terapêutico importante no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (PAFFENBARGER et al., 1991; BLAIR et al., 1984b). Embora os mecanismos responsáveis ainda não estejam totalmente definidos, acredita-se que a redução das catecolaminas, da resistência vascular periférica e do débito cardíaco sejam alguns dos fatores contribuintes para a redução da pressão arterial (PAFFENBARGER et al., 1991). Além disso, estudos sugerem que a redução do sobrepeso, a diminuição da adiposidade intra-abdominal

e a melhora da resistência à insulina induzida obtidos com a prática de exercício físico, podem também contribuir para redução da pressão arterial (JAKICIC et al., 2001).

Além disso, o treinamento físico está associado à melhora da sensibilidade dos pressorreceptores que está prejudicada em diferentes situações patológicas como na hipertensão e no diabetes mellitus. Estudos realizados em humanos (BARNEY et al., 1988) e animais (BEDFORD & TIPTON, 1987) têm detectado importantes modificações no arco reflexo pressorreceptor após um período de treinamento em normotensos. Em ratos SHR, Silva e colaboradores, verificaram melhora da sensibilidade reflexa para a bradicardia e taquicardia após o treinamento físico (SILVA et al., 1997). O mesmo resultado foi verificado em animais diabéticos (DE ANGELIS et al., 2002b). Segundo La Rovere e colaboradores, a melhora da sensibilidade dos pressorreceptores e do balanço simpato-vagal após treinamento físico pode favorecer ao aumento da sobrevivência pós-infarto do miocárdio (LA ROVERE et al., 2002). Existe um consenso na literatura de que a função parassimpática preservada e diminuição da atividade simpática como ocorrem após treinamento físico, são fatores benéficos na manutenção da variabilidade da PA e da FC, com conseqüente proteção de lesão de órgão alvo (SU & MIAO, 2001).

Frente a todos estes dados favoráveis ao uso do exercício para o tratamento dos diversos fatores de risco, esta ferramenta tem sido adotada como estratégia no manejo da SM. A prescrição de exercício, como exemplo, a caminhada vem sendo recomendada por médicos e programas de saúde como um instrumento não farmacológico para o tratamento dos distúrbios metabólicos e cardiovasculares presentes na SM. No entanto, é importante ressaltar que as adaptações crônicas são influenciadas por fatores inerentes ao próprio exercício físico, tais como:

o tipo de exercício (dinâmico ou estático), a intensidade do exercício (leve, moderada, intensa) e a duração (curto ou prolongado).

O American College of Sports Medicine cita que para que a atividade física seja realmente benéfica, são necessárias à combinação da frequência, intensidade e duração do exercício físico (Pescatelo et al., 2004). Aquele que vem demonstrando efeito mais substancial é os exercícios aeróbios, que em nível submáximo (60% a 70% do VO₂ máximo) produz sensível aumento na captação de glicose pelos músculos esqueléticos, independente de insulina durante e pós-esforço. No entanto, ainda que estudos recentes mostrem que o aumento da sensibilidade à insulina é mais efetivo em atividades mais intensas (80% a 90% da frequência cardíaca máxima).

Dados demonstraram que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentaram bradicardia e atenuação da hipertensão pelo treinamento físico (GAVA et al., 1995). Neste estudo Gava e colaboradores avaliaram diferentes intensidades de exercício (55% ou 85% do VO₂max), e observaram que apenas a intensidade de 55% do VO₂max induziu redução da PA em ratos SHR. Considerando a caminhada como uma prática de atividade física, um estudo demonstrou que quando se compara indivíduos sedentários com os que caminhavam, havia uma diminuição de 25% no risco acumulativo de morte por todas as causas, além de uma diminuição de 46% da incidência de acidente vascular cerebral em indivíduos com gasto energético de 2000 a 2999 Kcal/sem, quando comparados aqueles que gastaram menos de 1.000 Kcal/semana (BLAIR et al., 2001 apud MATSUDO et al., 2002). Interessantemente, o estudo de Haram et al. (2009), que avaliou o treinamento intervalado aeróbio versus o exercício moderado contínuo na síndrome metabólica em ratos que apresentavam capacidade aeróbia reduzida, observou que a intensidade do exercício não foi fator determinante em diferença de triglicerídeos, pressão arterial, assim como para gordura retroperitoneal. Porém para HDL colesterol, o treinamento físico intervalado

foi determinante para sua diminuição após 8 semanas de treinamento físico. Um outro estudo analisando também o treinamento físico aeróbico intervalado e o treinamento físico moderado contínuo observou que a intensidade pode ser um fator determinante para alguns dos benéficos encontrados com a prática de exercícios físicos, como um aumento mais significativo de $VO_2\text{max}$ no grupo intervalado além de uma diminuição percentual maior dos fatores de risco para a SM, quando comparado ao grupo de exercícios moderados (TJONNA et al., 2008). Mas vale salientar que não foram apresentadas diferenças de pressão arterial entre os dois grupos estudados, ou seja, o benefício cardiovascular para a PA foi similar entre os dois treinamentos. O estudo concluiu que intensidade do exercício foi um fator importante para melhorar a capacidade aeróbica e reverter os fatores de risco a síndrome metabólica. Estes resultados demonstram que o controle do treinamento pode ter implicações importantes para se obter sucesso nos programas de reabilitação através do exercício físico. Podemos ressaltar que homens obesos que realizam exercícios físicos moderados apresentam risco substancialmente menor de morte que aqueles que não são fisicamente ativos, e apresentam peso corporal saudável, demonstrando que independente da composição corporal, o exercício físico é de fundamental importância para diminuir os riscos cardiovasculares (LEE et al., 1999). Já quando se envolve doenças crônicas como o diabetes, um estudo indica que homens diabéticos (tipo II) com alta aptidão física têm taxas 80% menores para morte por todas as causas, mesmo quando ajustado para o IMC (WEI et al., 2000 apud MATSUDO et al., 2002).

De fato, são poucos os estudos que foram conduzidos para avaliar e comparar os efeitos de diferentes tipos, intensidades ou frequência de exercício na literatura, principalmente, quando relacionado às fisiopatologias. Dessa forma, este estudo avaliou se a prática de caminhada regular como vem sendo proposto por médicos e programas de saúde podem realmente trazer benefícios

no tratamento da disfunção cardiovascular e metabólica presente na SM. A hipótese testada foi que a caminhada (sem ajuste de intensidade) pode não trazer os mesmos benefícios que um treinamento físico com controle e ajuste de intensidade para tratar a disfunção cardiovascular e os distúrbios metabólicos induzidos pela sobrecarga de frutose.

1.4. Justificativa

A síndrome metabólica vem sendo diagnosticada de forma crescente na população, mesmo com tantas campanhas para prevenção de doenças e aderência ao estilo de vida saudável. Nos Estados Unidos, um em cada cinco pessoas tem síndrome metabólica. No Brasil apesar de não existir um consenso, em diferentes populações brasileiras a prevalência de SM já passam dos 20%. Esta doença aumenta seu desenvolvimento com o envelhecimento, e pode ser acentuada pela inatividade física e baixo nível de condicionamento físico. No Brasil, há uma prevalência de 60% de sedentarismo, mas especificamente na cidade de São Paulo 69,3% da população entre 18 e 70 anos apresentam um estilo de vida sedentário (MATSUDO et al., 2003; MATSUDO et al., 2002). Apesar de diferentes estudos demonstrarem os efeitos benéficos do exercício físico sobre os diferentes fatores de risco isolados para a doença cardiovascular, são escassos estudos que avaliem os efeitos do treinamento físico neste modelo experimental de SM. Mesmo assim, médicos e programas de saúde indicam a caminhada regular como uma forma multidisciplinar no tratamento da SM. Já que resultados demonstram que indivíduos que deixam de ser sedentários e passam a ser moderadamente ativos no tempo de lazer, diminuem o risco de morte em 28% no sexo masculino e 35% no feminino (BLAIR et al., 2001). No entanto, sabemos que o exercício físico só traz benefícios à saúde, quando controlado (frequência, intensidade e duração) e bem supervisionado. Assim, este estudo pode contribuir para esclarecer se a atual prática que vem sendo adotada pode trazer benefícios no controle da SM. Acreditamos que este estudo possa ser relevante não apenas para a área da Educação Física, mas para toda área da saúde, trazendo evidências da importância de um programa de treinamento físico com progressão de intensidade como o aplicado no grupo COF no tratamento das doenças crônicas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos crônicos de diferentes intensidades de treinamento físico no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos de um modelo experimental de síndrome metabólica.

2.2. Objetivo Específico

Avaliar em repouso após diferentes programas de treinamento físico (corrida ou caminhada) as seguintes variáveis:

- Peso corporal;
- Glicemia, triglicérides, resistência à insulina;
- Teste de esforço máximo;
- Pressão arterial e frequência cardíaca;
- Sensibilidade dos pressorreceptores;
- Tônus simpático e parassimpático;
- Efeito simpático e parassimpático;
- Frequência cardíaca intrínseca;
- Variabilidade da frequência cardíaca;
- Índice da modulação parassimpática cardíaca (componentes oscilatórios de alta frequência);
- Índices de modulação simpática cardíaca vascular (componentes oscilatórios de baixa frequência);
- Balanço simpato-vagal cardíaco.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Judas sob parecer 063/06.

3.1. Amostra

Foram utilizados 32 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, var. *albinus*) machos, com peso a partir de 100 g, de aproximadamente 1 mês de vida, procedentes da mesma linhagem do Biotério da Universidade São Judas Tadeu.

Os animais foram divididos em 4 grupos com 8 ratos em cada grupo, com no máximo 4 animais por caixa:

- Controle (C): Foram alimentados com ração industrial para ratos e água, por um período de 18 semanas.
- Frutose (F): Foram alimentados com ração industrial para ratos e água com frutose (10%) durante um período de 18 semanas.
- Corrida Frutose (COF): Foram alimentados com ração industrial para ratos e água com frutose (10%), foram submetidos à corrida em esteira ergométrica rolante após a 9ª semana de protocolo com intensidade (50-60 % da velocidade máxima alcançada no teste de esforço o que equivale a um treinamento físico moderado, aproximadamente 50 a 60% do vo^2 Max) controlada e com ajustes progressivos durante 8 semanas (DE ANGELIS et al., 1997; RODRIGUES et al., 2006).
- Caminhada Frutose (CAF): Foram alimentados com ração industrial para ratos e água com frutose (10%) por um período de 18 semanas e submetidos à caminhada em esteira

ergométrica rolante após a 9ª semana de protocolo com carga constante de 0,3 Km/h até o final do protocolo, (~20 % da velocidade máxima alcançada no teste de esforço o que equivale a um treinamento de baixa intensidade).

3.2. Indução do Modelo Experimental de Síndrome Metabólica

Os ratos dos grupos FS, COF e CAF foram submetidos à ingestão de frutose na água de beber (D-frutose, 100g/L) (Suzuki et al., 1997). O consumo da frutose (CF) foi mensurado a cada dois dias, através da subtração do volume total oferecido (VTO) menos o volume restante (VR).

A ingestão calórica foi calculada diariamente considerando que o consumo de 1 grama de ração equivale a 2,89 kcal e 1 grama consumido de frutose equivale a 4,0 kcal.

O pesagem dos animais foi realizado uma vez por semana, durante as 18 semanas de protocolo.



Figura 01: Tratamento de D - frutose na água de bebe

3.3. Determinação da Glicemia e Triglicérides

No início, meio e ao final do protocolo, todos os animais foram submetidos a 4 horas de jejum. Foi retirada uma gota de sangue da cauda para análise da glicose plasmática pelo glicosímetro (Accucheck, Roche), e outra gota para medida de triglicérides através do aparelho Accutrend GTC, Roche.

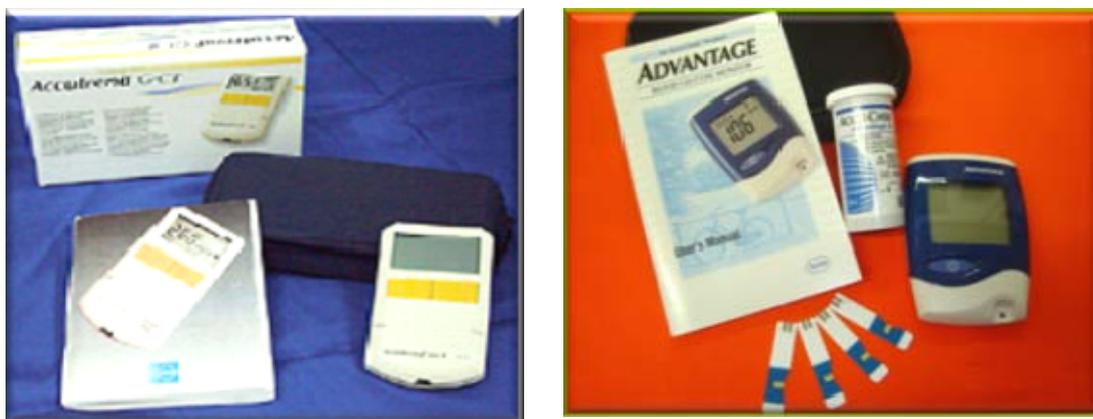


Figura - 02: Aparelhos que foram utilizados para análises das concentrações plasmáticas de glicose e triglicerídeos.

3.4. Teste de Resistência à Insulina

No início, meio e ao final do protocolo, todos os animais foram submetidos a jejum de 2 horas. Foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg) e receberam uma injeção endovenosa de insulina (0,75 U/kg peso corporal). A glicose plasmática foi medida a partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal (teste inicial e intermediário), e pela cânula dos animais (teste final) utilizando-se de um glicosímetro (Accucheck, Roche) nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina. Os valores de glicemia dos minutos 4 a 16 foram usados para

calcular a constante de queda da glicose plasmática (Kitt) de acordo com a descrição de (BONORA et al., 1989).

3.5. Teste de Esforço para Controle de Intensidade do Exercício.

Antes da realização do TE inicial, os animais foram adaptados em esteira ergométrica (10 minutos a 0,3 Km/h) durante pelo menos 3 dias. Estes testes serviram de base para prescrição do treinamento físico para os grupos treinados, bem como para evidenciar melhora na capacidade de exercício após o período de treinamento físico.

O teste de esforço constituiu em um protocolo escalonado com incrementos de velocidade de 0,3 km/h a cada 3 minutos, até que fosse atingida a velocidade máxima suportada pelos animais (BROOKS e WHITE, 1978). Distância, velocidade máxima alcançadas e o tempo do teste foram determinados para cada animal. O critério utilizado para a determinação da exaustão do animal e interrupção do teste foi o momento em que o rato não fosse mais capaz de correr mediante ao incremento de velocidade da esteira e ao estímulo manual. 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. (2006) o que nos confere validade e fidedignidade para prescrição e controle do treinamento físico (ROLIM et al., 2006).

3.6. Treinamento Físico de Corrida.

O grupo de ratos treinados com corrida (COF) foram submetido a um protocolo de treinamento físico (50-60% da velocidade máxima alcançada no teste de esforço) em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas conforme descrito

resumidamente abaixo (DE ANGELIS et al., 1999; DE ANGELIS et al., 1997) (Quadro 1). Este protocolo pode ser alterado através dos resultados do teste de esforço.

Quadro 01: Protocolo de treinamento com corrida.

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

3.7. Treinamento Físico de Caminhada

O grupo de ratos treinados com caminhada (CAF) foram submetido a um protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica com velocidade e carga constante durante 8 semanas.

Quadro 02: Protocolo de treinamento com caminhada.

Semana	Duração (min)	Velocidade (Km/h)
1ª	60	0,3
2ª	60	0,3
3ª	60	0,3
4ª	60	0,3
5ª	60	0,3
6ª	60	0,3
7ª	60	0,3
8ª	60	0,3

3.8. Canulação

Após o período de treinamento ou de acompanhamento, os animais foram anestesiados (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 de polietileno (cânulas; tygon P50) preenchidos com soro fisiológico. Essas cânulas foram posicionadas no interior da artéria e veia femorais para registro de PA, frequência cardíaca (FC) e administração de drogas, respectivamente. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria e veia femorais, estas foram exteriorizadas no dorso do animal na região cervical e fixadas com fio de algodão na pele (IRIGOYEN et al., 2005; DE ANGELIS et al., 1999; ANGELIS et al., 1997). (Figura 3).

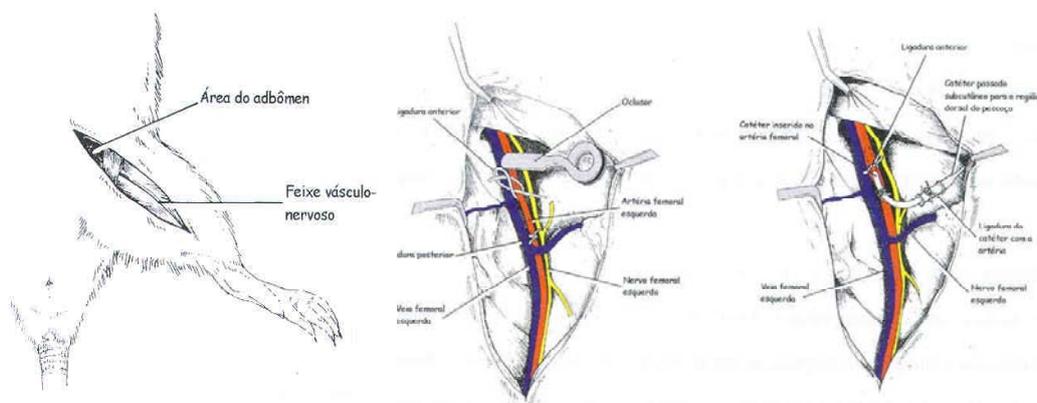


Figura 3: Esquema de incisão da região inguinal e localização da artéria e veia femorais.

3.9. Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca de Repouso

Os animais foram mantidos em caixas individuais (Plexiglas, 25x15x10cm). As avaliações hemodinâmicas sistêmicas ocorreram após 24 horas da canulação, 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 estava conectada a um transdutor eletromagnético, (Blood Pressure XDCR, Kent[©] Scientific, Litchfield, CT, EUA) que, por sua vez, estava conectado a um pré-amplificador (STEMTECH BPMT-2, Quintron Instrument[©] Inc, Milwaukee, EUA). Os sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments[©], Akron, OH, EUA), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 2000 Hz por canal.

A análise foi feita utilizando-se programa comercial associado ao sistema de aquisição. Este programa permite a detecção de máximos e mínimos da curva de pressão batimento a batimento, fornecendo os valores de pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), pela integral da área sob a curva no tempo. A FC foi determinada a partir do intervalo entre dois picos sistólicos. (Figura 4).



Figura 4: Sistema de registro de pressão arterial e conexão entre a cânula e o transdutor eletromagnético.

3.10. Sensibilidade dos 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 05).

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 - 0,5, 1, 2, 4, 8 $\mu\text{g/ml}$; nitroprussiato de sódio- 5, 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 às doses 16 $\mu\text{g/ml}$ para fenilefrina e 100 $\mu\text{g/ml}$ para nitroprussiato de sódio.

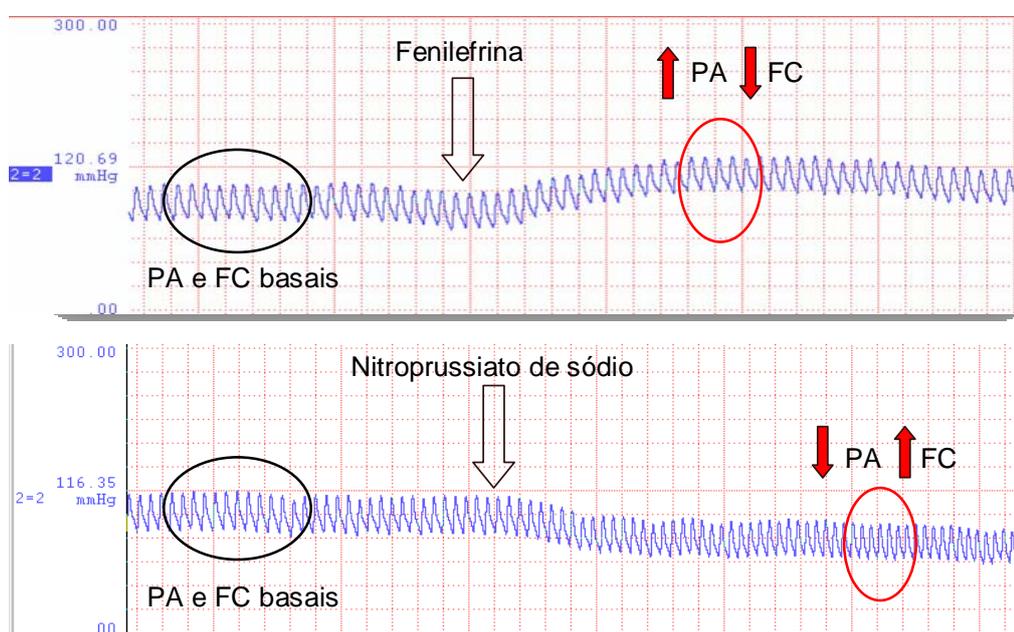


Figura 5: Registro da pressão arterial e frequência cardíaca antes e após a administração de drogas vasoativas. Observe a resposta reflexa dos pressorreceptores.

3.11. Tônus Simpático e Parassimpático

Após a infusão de drogas vasoativas para avaliação da sensibilidade dos pressorreceptores, e com a volta da FC e PA à valores próximos dos obtidos no registro basal, foi realizada a injeção de atropina (3 mg/kg no volume máximo de 0.2 ml) e após 5 minutos dada a injeção, os sinais de PA foram registrados por 5 minutos. Dessa forma, é possível avaliar o tônus

simpático no controle da FC. Ainda sob efeito da atropina, foi realizada a injeção de propranolol (4 mg/kg) e após 5 minutos da injeção, os sinais de PA foram registrados por 5 minutos. Após esse duplo bloqueio farmacológico, atropina e propranolol atingem-se a FC intrínseca (FCI). No dia seguinte, foram realizadas os mesmos procedimentos descritos anteriormente invertendo-se as seqüências das injeções farmacológicas.

O tônus simpático foi calculado através da subtração da FC máxima alcançada após bloqueio do parassimpático com atropina menos a FCI, observada após o duplo bloqueio. O tônus parassimpático foi calculado através da subtração da FC mínima atingida após o bloqueio simpático com propranolol, menos FCI, observada após o duplo bloqueio (DE ANGELIS et al., 2000; DE ANGELIS et al., 1999).

3.12. Efeito Simpático e Vagal

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

O efeito da atropina foi calculado pela subtração da FC atingida após a metilatropina menos a FC em repouso no estado basal (Efeito Vagal). O efeito do propranolol representa a FC de repouso no estado basal menos a FC atingida após a administração do propranolol (Efeito Simpático).

3.13. Variabilidade da FC no Domínio do tempo e da Freqüência

Os registros originais de pressão arterial pulsátil em repouso foram submetidos para análise do controle autonômico cardiovascular, através de ferramenta de análise tempo-

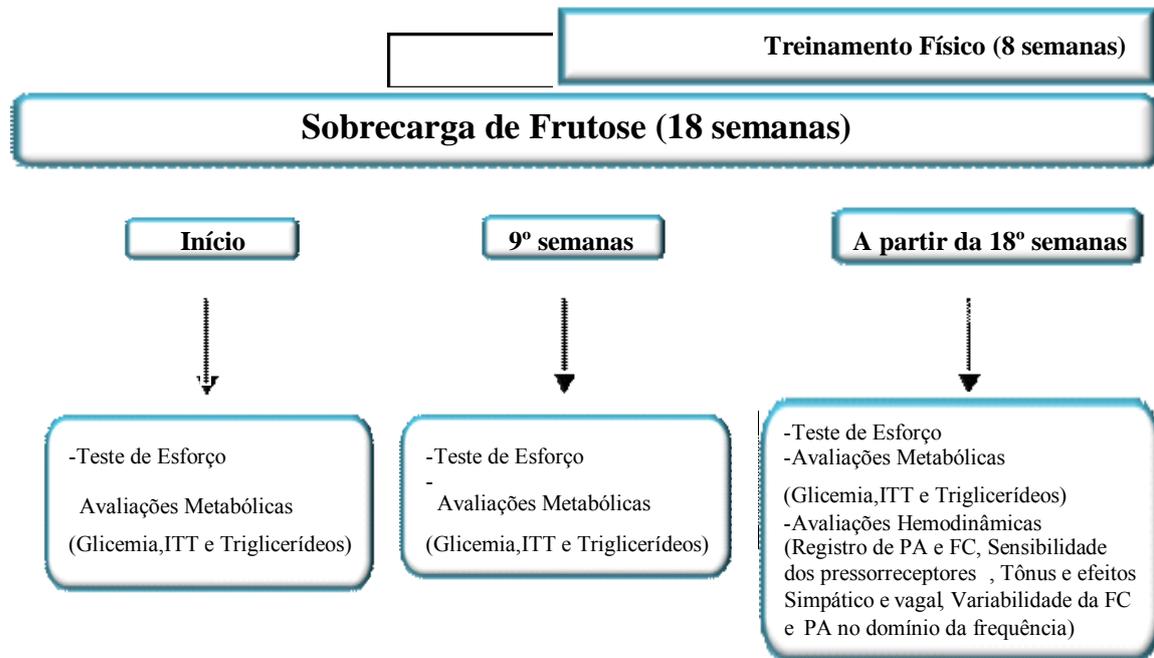
frequência da variabilidade da FC. A partir do processamento do sinal da PA, gerado foram calculados o intervalo de pulso. Essa operação computacional torna possível transformar os registros dos sinais biológicos em séries temporais de intervalo de pulso em planilha eletrônica (por exemplo, em formato Excel), e em seguida, transformada em arquivos txt para serem processados pelos programas de análise de sinais. A variabilidade do intervalo de pulso (variabilidade da FC) no domínio do tempo e da frequência foram medidas através da transformada rápida de fourier (MALLIANI et al., 1991). A análise da VFC no domínio do tempo pode fornecer índices de variabilidade total (VAR RR), o desvio padrão dos intervalos de pulso normais (SDNN) e ainda, expressando modulação vagal, como o cálculo da raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) (TASK FORCE, 1996). Inicialmente, um modelamento de componentes oscilatórios presentes em segmentos estacionários da série temporal do intervalo de pulso batimento-a-batimento foram calculados baseados, com a ordem do modelo escolhida a partir dos critérios de Akaike (Task Force, 1996). Através de um procedimento automático foram calculados a frequência e a potência de cada componente oscilatório relevante presente nas séries temporais. Os componentes oscilatórios foram quantificados em duas faixas de frequência de interesse: frequências altas (HF) entre 0,75 e 0,3 HZ e frequências baixas (LF) entre 0,2 e 0,75 Hz. Segmentos que apresentem oscilações em muito baixa frequência ($< 0,1$ Hz) que contribuam para mais de 70% de toda a variabilidade foram considerados segmentos não estacionários e serão descartados do estudo. As potências de LF, HF e da razão LF/HF foram consideradas como índice de modulação simpática e parassimpática, e do balanço simpato-vagal, respectivamente (TASK FORCE, 1996).

3.14. Eutanásia dos Animais

No dia seguinte ao término das avaliações hemodinâmicas, os animais de todos os grupos foram submetidos à eutanásia por decapitação e os tecidos foram pesados e congelados para avaliações posteriores. O Tecido adiposo branco foi coletado e pesado em balança analítica, para comparação entre grupos.

3.15. Protocolo Experimental

A figura a seguir ilustra a seqüência experimental do estudo.



3.16. Análise de Dados

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) *one way* ou *two way* seguido do teste complementar de *Tukey* foi devidamente aplicado para análise dos dados. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Para as correlações foi realiza a correlação de Pearson.

4. RESULTADOS

4.1. Consumos de frutose e ração

As medidas de ingestão líquida e consumo de ração diários realizadas nas últimas 9 semanas do protocolo indicaram que os animais submetidos ao tratamento de frutose (F, CAF e COF) ingeriram mais líquido e menos ração do que os animais tratados com água (C) (Figura 6 e 7, Tabela 1).

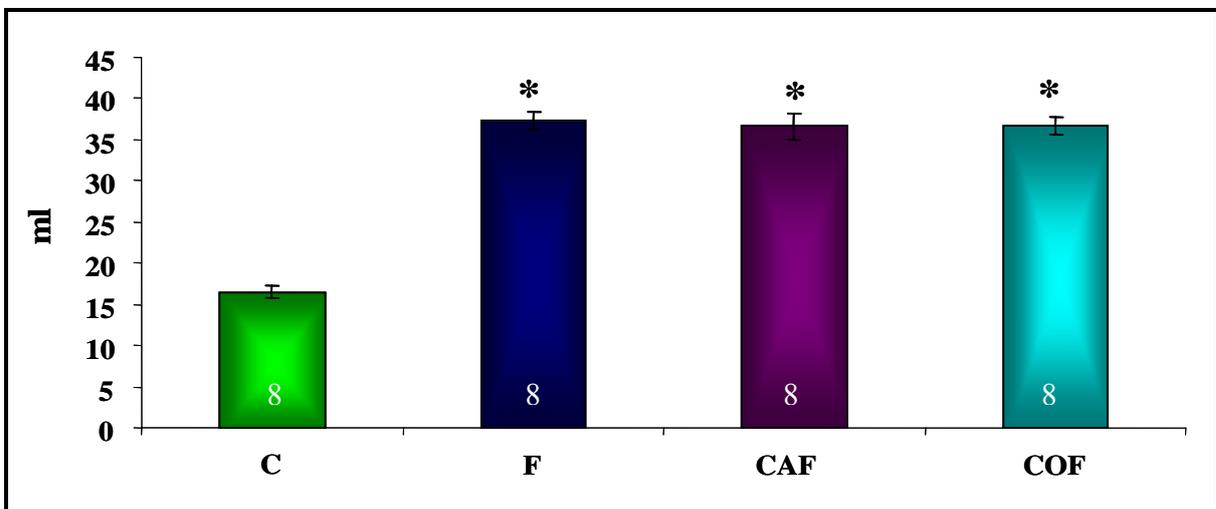


Figura 6 – Ingestão Líquida (ml/dia) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), * $p < 0,05$ vs. C.

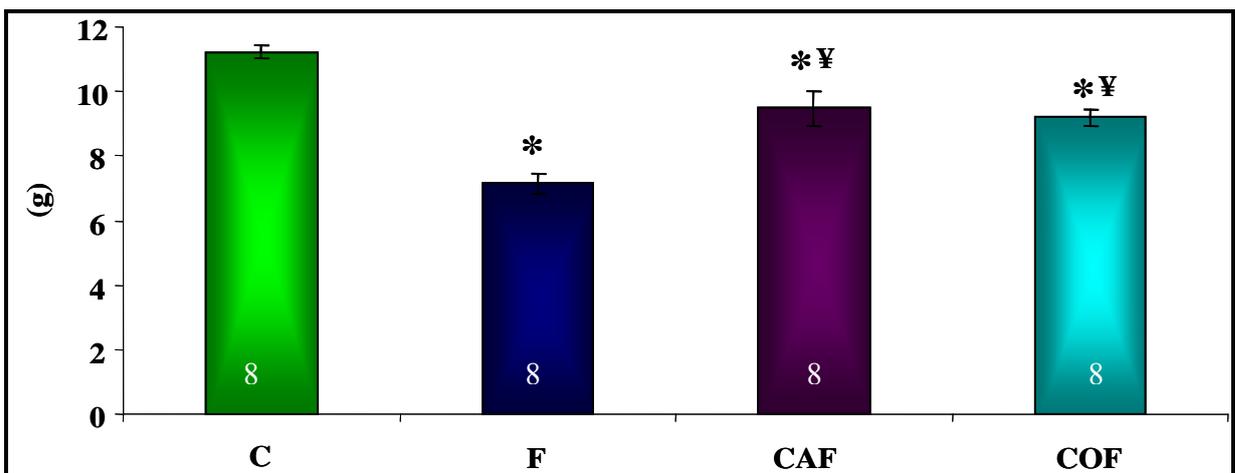


Figura 7 – Ingestão de Ração (g/dia) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), * $p < 0,05$ vs. C, ‡ $p < 0,05$ vs. F.

Tabela 1 – Ingestão Líquida e de Ração diária dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), nas últimas 9 semanas de protocolo.

	Ingestão Líquida (ml)	Ingestão de Ração (g)
C	16,5 ± 0,7	11,2 ± 0,1
F	37,2 ± 1,1 *	7,1 ± 0,3 *
CAF	36,6 ± 1,5 *	9,4 ± 0,5 * ¥
COF	36,7 ± 1,0 *	9,1 ± 0,2 * ¥

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. C, ¥ p<0,05 vs. F.

4.2. Cálculo da ingestão calórica

A Figura 8 apresenta a ingestão calórica diária proveniente da frutose. Não existiu diferença no consumo de frutose entre os grupos que receberam a frutose. A figura 9 demonstra que todos os grupos que receberam frutose (F, CAF e COF) ingeriram diariamente menos calorias provenientes da ração do que os animais do grupo controle. Observou-se também que os animais que realizaram exercício físico apresentaram maior ingestão calórica comparado ao grupo F. Todavia, quando se comparou à ingestão calórica diária total (kcal da frutose + kcal da ração) não foram observadas diferenças entre os grupos (Figura 10 e Tabela 2).

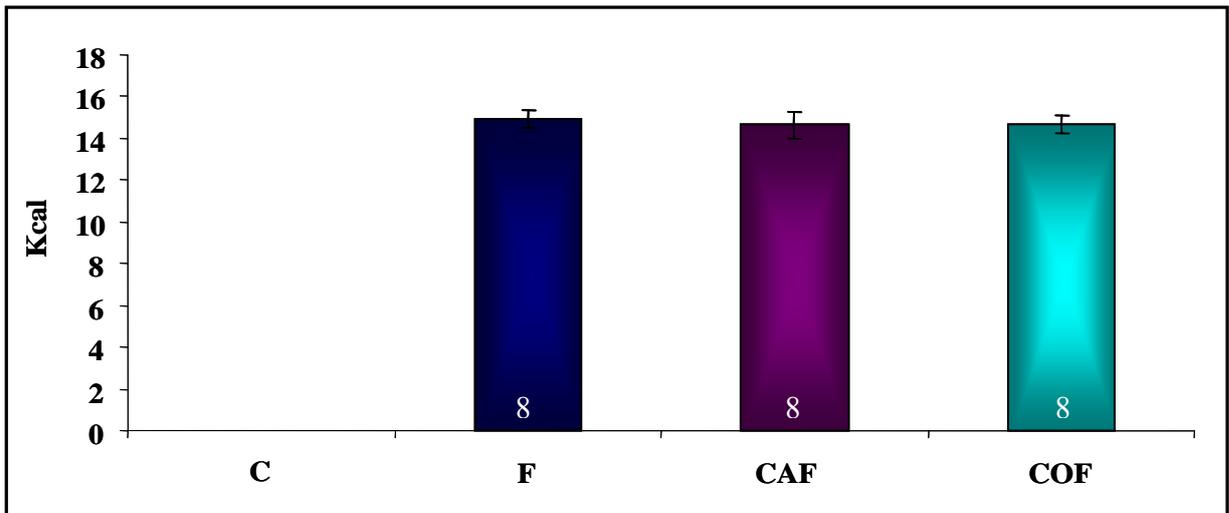


Figura 8 – Ingestão calórica diária proveniente da frutose nos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) nas últimas 9 semanas de protocolo.

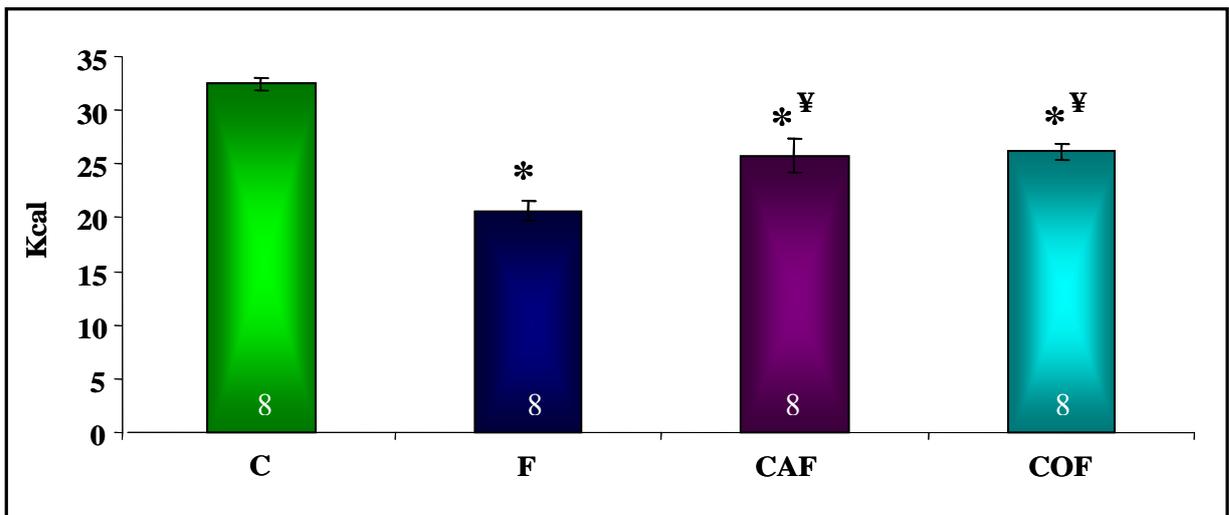


Figura 9 – Ingestão calórica diária proveniente da Ração nos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) nas últimas 9 semanas de protocolo. * $p < 0,05$ vs. C, ¥ $p < 0,05$ vs. F.

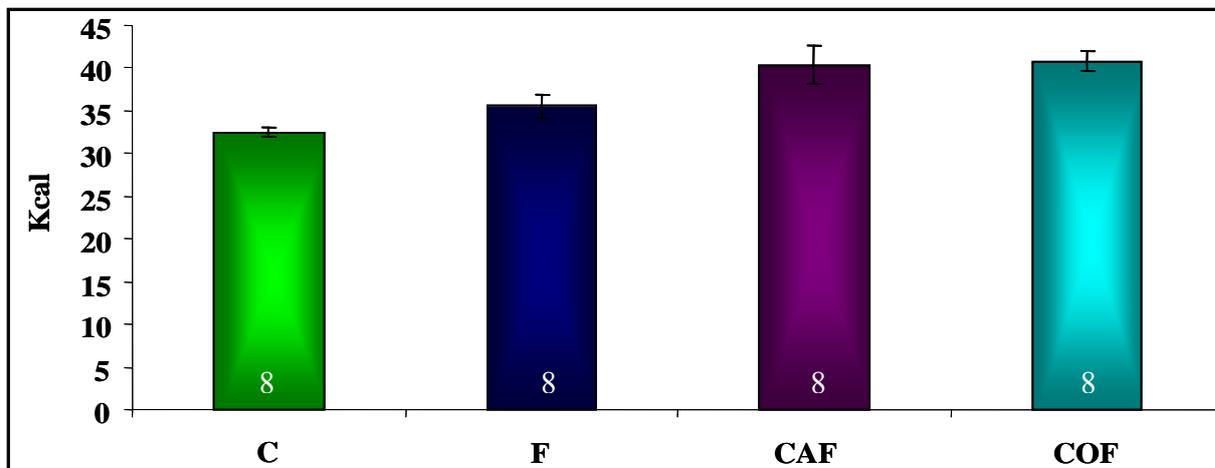


Figura 10 – Ingestão calórica diária total dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) nas últimas 9 semanas de protocolo.

Tabela 2 – Ingestão Calórica diária dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) nas últimas 9 semanas de protocolo.

Kcal	Frutose	Ração	Total
C		32,4 ± 0,5	32,4 ± 0,5
F	14,9 ± 0,4	20,6 ± 0,9 *	35,5 ± 1,3
CAF	14,6 ± 0,6	25,7 ± 1,5 *	40,4 ± 2,1
COF	14,6 ± 0,4	26,2 ± 0,7 *	40,8 ± 1,1

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. C.

4.3.Peso corporal

A Figura 11 ilustra o ganho de peso corporal em todos os grupos estudados ao longo das 18 semanas de protocolo. Não houve diferença significativa entre os quatro grupos no momento inicial (semana 0), intermediário (semana 9) e final do protocolo (semana 18). Porém todos os

grupos apresentaram aumento de peso corporal ao final do protocolo, quando comparados aos valores observados no momento inicial (semana 0) e intermediário (semana 9) do estudo (Tabela 3).

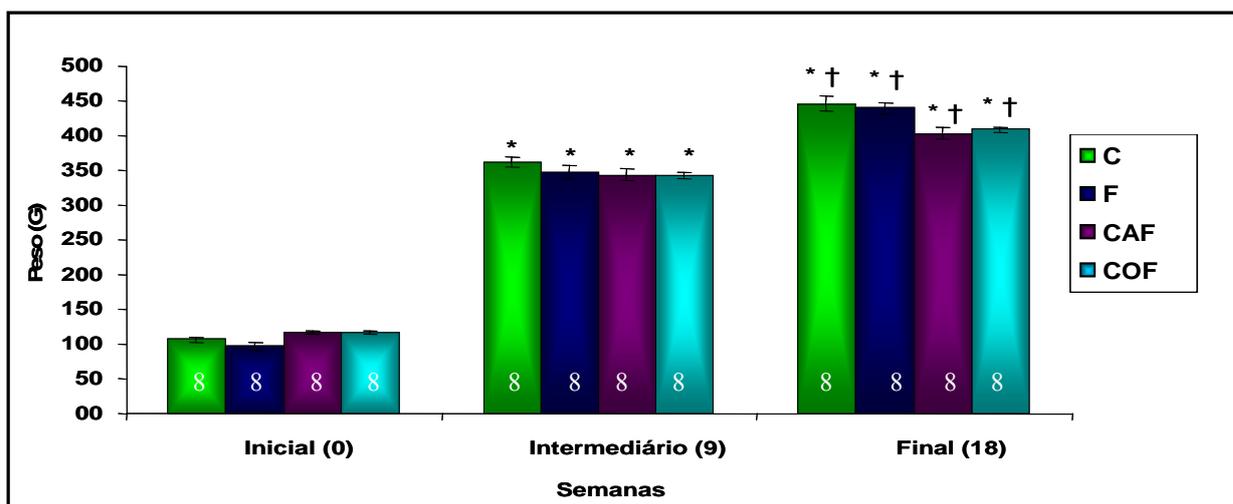


Figura 11 – Peso Corporal dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). * $p < 0,05$ vs. Inicial do mesmo grupo (0), † $p < 0,05$ vs. Intermediário do mesmo grupo.

Tabela 3 – Peso Corporal dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), no início, meio e final do protocolo.

Peso (g)	Inicial	Intermediário	Final
C	106 ± 3	362 ± 7*	446 ± 9*†
F	96 ± 6	347 ± 10*	440 ± 8*†
CAF	116 ± 2	343 ± 8*	402 ± 8*†
COF	116 ± 2	343 ± 5*	408 ± 4*†

Dados representam média ± EPM. * $p < 0,05$ vs. Inicial do mesmo grupo, † $p < 0,05$ vs. Intermediário do mesmo grupo.

Variação do Ganho de Peso Corporal

A figura 11 ilustrou o ganho de peso em todos os grupos, no qual não foram observadas diferenças de peso corporal entre os grupos nos três momentos de análise, porém ao se realizar o delta de variação de ganho de peso corporal, podemos observar que os grupos treinados apresentaram um menor ganho de peso em relação aos grupos C e F, quando analisamos o peso final - peso intermediário e quando analisamos o ganho de peso final – peso inicial. Mostrando que o treinamento físico de caminhada ou corrida foi eficaz em atenuar o ganho de peso corporal destes grupos treinados. A frutose parece não ter alterado o ganho de peso, tendo em vista que não foi observada diferença no delta do peso (intermediário – peso inicial) (Tabela 4).

Tabela 4 – Alteração no ganho de peso corporal calculando o delta de peso dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

Peso Corporal (g)	P _{Inter} – P _{In}	PF - P _{Inter}	PF – P _{In}
C	256 ± 7,1	83 ± 3,7	340 ± 9,5
F	251 ± 12	92 ± 5,1	343 ± 11
CAF	226 ± 7,9	59 ± 3,8 * ¥	285 ± 8,1 * ¥
COF	226 ± 4,8	65 ± 4,2 * ¥	291 ± 3,0 * ¥

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. C, ¥ p<0,05 vs. F. **P_{Inter}** (Peso Intermediário), **P_{In}** (Peso Inicial), **PF** (Peso Final).

4.4. Tecido Adiposo Branco

Na figura 12 são apresentados os resultados de tecido adiposo branco. O consumo de Frutose promoveu aumento do tecido adiposo branco nos animais sedentários (grupo F). Os

grupos COF e CAF apresentaram menor valor de tecido adiposo branco comparado ao grupo F. Não existiu diferença entre os grupos COF e CAF em comparação ao grupo C, (tabela 5).

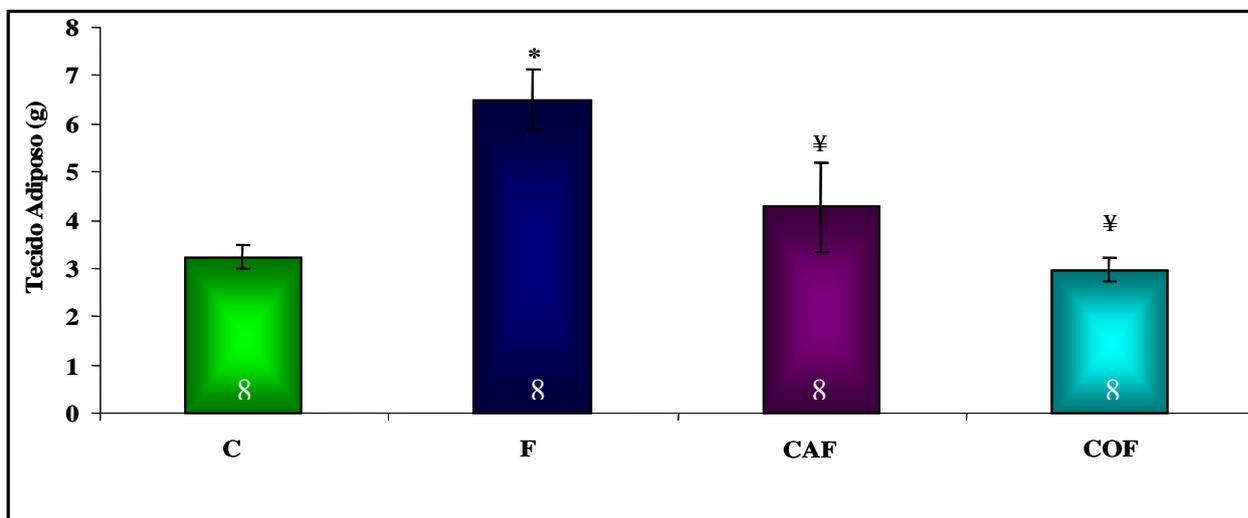


Figura 12 – Tecido Adiposo Branco dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). * p<0,05 vs. C, ¥ p<0,05 vs. F.

Tabela 5 - Tecido Adiposo Branco dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) no final do protocolo.

	C	F	CAF	COF
Tecido Adiposo (g)	3,23 ± 0,2	6,49 ± 0,6*	4,26 ± 0,9 ¥	2,97 ± 0,2 ¥

Dados representam média ± EPM. ¥ p<0,05 vs. F, * p<0,05 vs. C.

4.5. Glicemia

Na figura 13 são apresentados os resultados de glicemia no início, meio e final do protocolo dos grupos estudados. Os valores de glicemia permaneceram dentro da faixa de normalidade. Não houve diferença significativa entre os grupos ao longo das 18 semanas (Tabela 6).

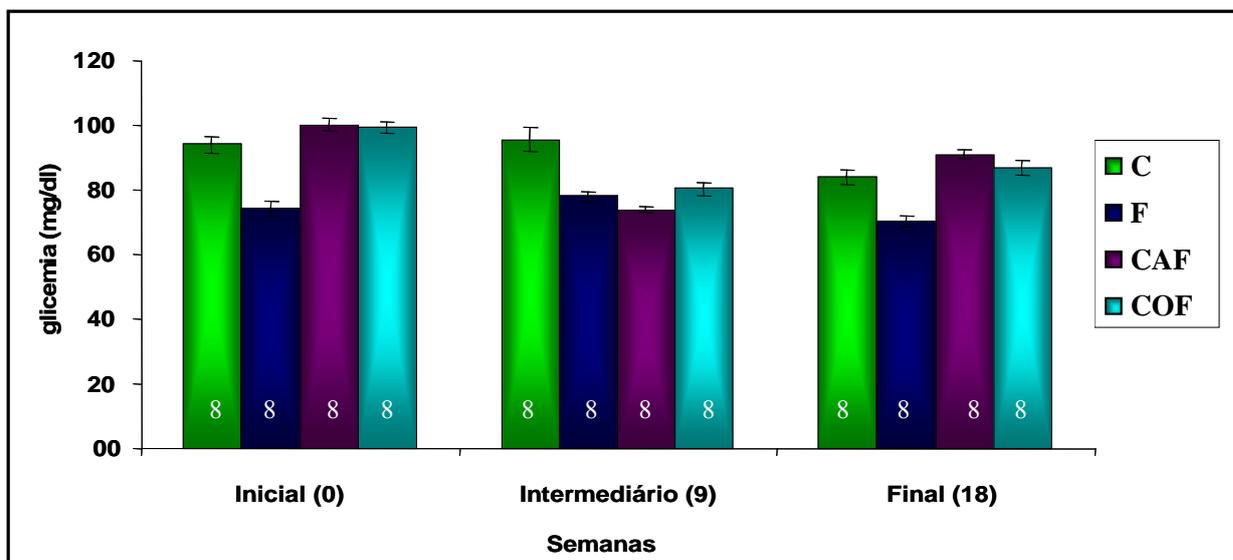


Figura 13 – Glicemia dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

4.6. Triglicerídeos

Os níveis de triglicerídeos observados na figura 14 demonstraram que os valores do grupo C permaneceram dentro da faixa de normalidade durante todo o protocolo. Os animais dos grupos que receberam sobrecarga de frutose (F, CAF e COF) apresentaram aumento significativo dos níveis de triglicerídeos na 9ª semana. Na 18ª semana os valores de triglicérides permaneceram elevados nos grupos F e CAF em relação ao grupo controle. O grupo CAF apresentou valor de triglicérides menor que o grupo F, no entanto, o valor de triglicérides permaneceu elevado em relação ao grupo controle e comparado à 9ª semana no mesmo grupo. Ao final do protocolo o grupo COF apresentou menor concentração de triglicerídeos em relação à 9ª semana de sobrecarga de frutose e em relação aos valores observados no grupo F (Tabela 6).

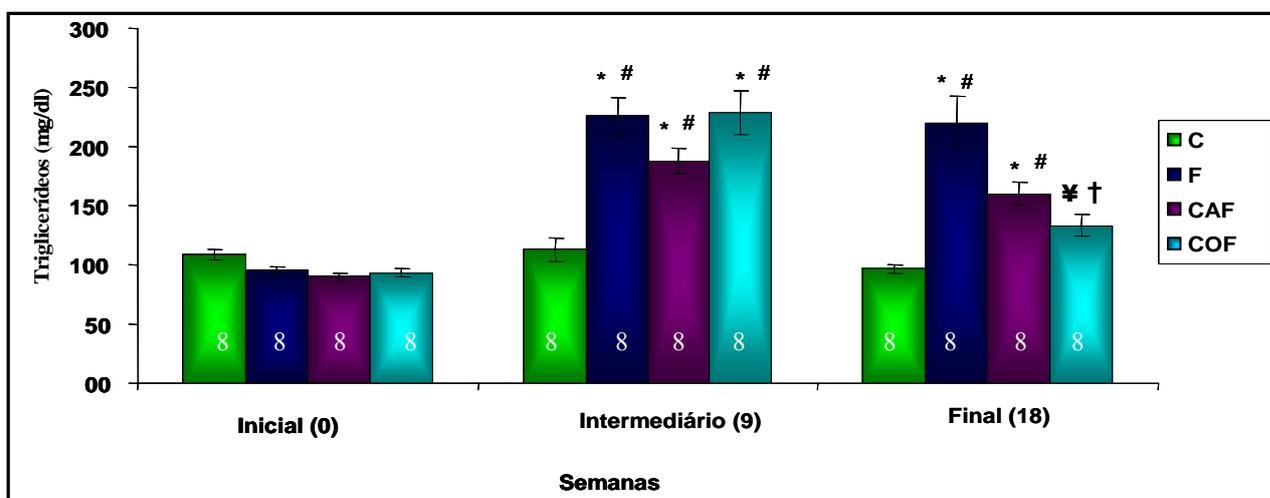


Figura 14 – Triglicerídeos dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). * $p < 0,05$ vs. Inicial do mesmo grupo (0), † $p < 0,05$ vs. Intermediário do mesmo grupo, # $p < 0,05$ vs. C, ‡ $p < 0,05$ vs. F.

Tabela 6 – Glicemia e Triglicerídeos dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) no início, meio e final do protocolo.

	Inicial	Intermediário	Final	
Glicemia (mg/dl)	C	94,0 ± 2,6	95,6 ± 3,8	84 ± 2,3
	F	74,1 ± 2,2	78,1 ± 1,4	70,2 ± 1,9
	CAF	100 ± 2,0	73,8 ± 0,9	91,0 ± 1,4
	COF	99,2 ± 1,7	80,4 ± 2,0	86,7 ± 2,3
Triglicerídeos (mg/dl)	C	109 ± 1,7	113,2 ± 10,2	96,5 ± 4,2
	F	95,2 ± 3,4	225,1 ± 16,6*#	220 ± 6,3*#
	CAF	89,6 ± 3,6	187,5 ± 11,0*#	159,8 ± 10,2*#
	COF	93,2 ± 3,6	228 ± 18,7*#	133,4 ± 8,8¥†

Dados representam média ± EPM. * $p < 0,05$ vs. Inicial do mesmo grupo (0), † $p < 0,05$ vs. Intermediário do mesmo grupo, # $p < 0,05$ vs. C, ¥ $p < 0,05$ vs. F.

4.7. Teste de tolerância à insulina

Todos os grupos foram submetidos ao teste de tolerância à insulina (ITT). A glicemia foi medida antes, 4, 8, 12 e 16 minutos após a injeção de insulina (Figura 15, Tabela 7). Observou-se que a constante de decaimento da glicose sanguínea foi menor no grupo F, CAF e COF após 9 semanas de sobrecarga de frutose quando comparado aos seus valores iniciais. Nos animais que receberam frutose e que foram submetidos ao treinamento físico de corrida, foi observado restabelecimento da resposta de resistência à insulina em relação aos valores observados na 9ª semana.

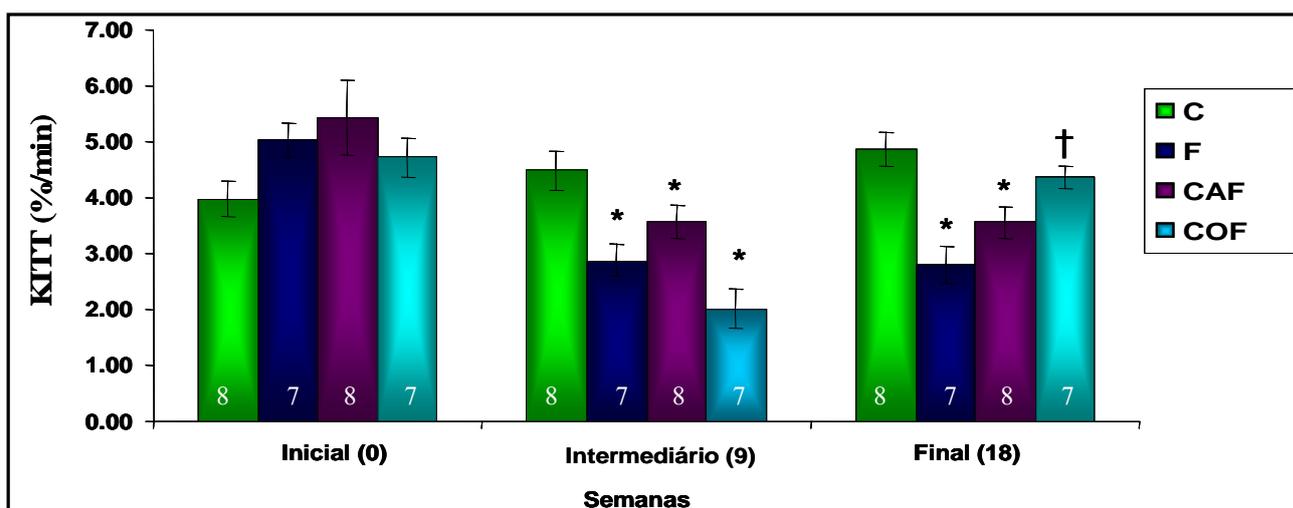


Figura 15 – Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). * $p < 0,05$ vs. Inicial do mesmo grupo (0), † $p < 0,05$ vs. Intermediário do mesmo grupo.

Tabela 7 – Teste de tolerância à insulina (ITT) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) no início, meio e final do protocolo.

Kitt (%/min)	Inicial	Intermediário	Final
C	3,98 ± 0,3	4,49 ± 0,3	4,86 ± 0,3
F	5,04 ± 0,3	2,88 ± 0,2*	2,79 ± 0,3*
CAF	5,44 ± 0,6	3,56 ± 0,3*	3,55 ± 0,2*
COF	4,72 ± 0,3	2,0 ± 0,3*	4,37 ± 0,1†

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. Inicial do mesmo grupo (0), † p<0,05 vs. intermediário do mesmo grupo.

4.8. Teste de Esforço

Para avaliação da capacidade física, foram realizados testes de esforço máximo no início (TE1), na semana intermediária de tratamento com frutose (TE2), e ao final (TE3) do protocolo (Tabela 8, Figura 16). No TE1 todos os grupos apresentaram desempenhos semelhantes. O mesmo ocorreu no TE2. Nestes períodos não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Todavia, no teste de esforço final, os ratos do grupo COF apresentaram aumento na velocidade máxima alcançada em relação aos seus valores iniciais, intermediários e quando comparado aos grupos C, F e CAF.

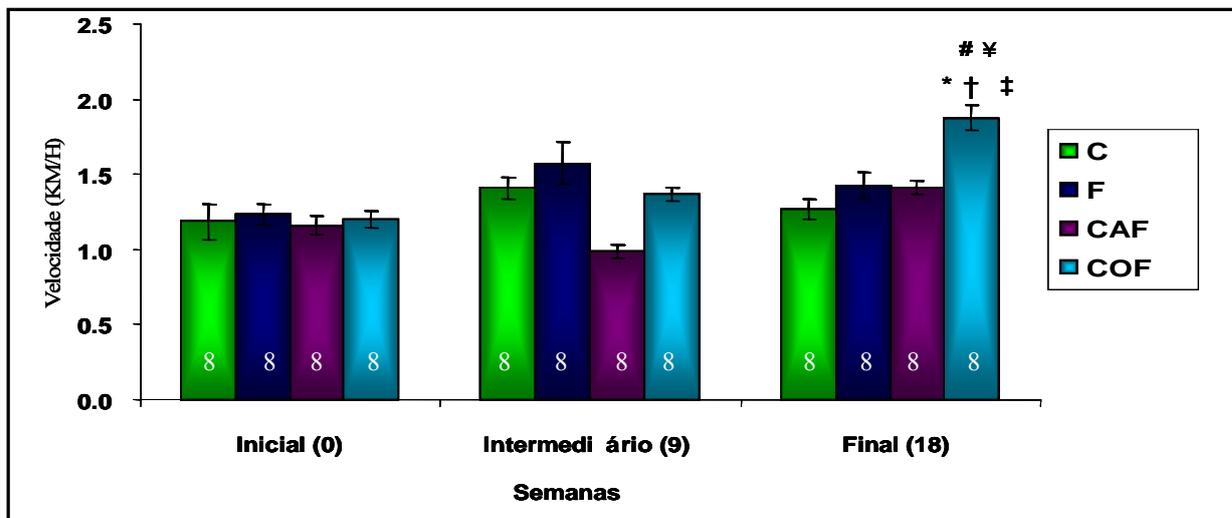


Figura 16 – Velocidade Alcançada no Teste de Esforço dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). * p<0,05 vs. Inicial do mesmo grupo (0), † p<0,05 vs. Intermediário do mesmo grupo, # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F, ‡ p<0,05 vs. CAF.

Tabela 8 – Velocidade Alcançada no Teste de Esforço dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) no início, meio e final do protocolo.

Duração (KM/H)	Inicial	Intermediário	Final
C	1,18 ± 0,1	1,4 ± 0,07	1,2 ± 0,07
F	1,2 ± 0,07	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,09
CAF	1,1 ± 0,06	0,99 ± 0,04	1,4 ± 0,04
COF	1,2 ± 0,05	1,3 ± 0,05	1,8 ± 0,08* † # ¥ ‡

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. Inicial do mesmo grupo (0), † p<0,05 vs. Intermediário do mesmo grupo, # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F, ‡ p<0,05 vs. CAF.

Aumento de Velocidade

Pode ser observado na tabela 9 que apenas o grupo COF apresentou aumento na velocidade máxima alcançada em relação aos demais grupos ao final do protocolo. Porém quando

realizado o delta de variação de velocidade, pode-se observar que o grupo CAF apresentou ganho de velocidade em relação aos grupos C e F, equiparando no ganho de velocidade aos observados no grupo COF. Mostrando que apesar de seus valores não se diferenciarem dos grupos C e F ao final do protocolo, o grupo CAF apresentou um ganho significativo de velocidade em relação aos valores observados antes do treinamento físico.

Tabela 9 – Alteração no ganho de velocidade (Km/h) calculando o delta de variação ao longo do protocolo dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

Velocidade (Km/h)	T _{Inter} – T _{In}	TF - T _{Inter}
C	0,22 ± 0,15	- 0,14 ± 0,09
F	0,34 ± 0,13	- 0,15 ± 0,13
CAF	0,17 ± 0,05	0,43 ± 0,05 * ¥
COF	0,17 ± 0,06	0,51 ± 0,09 * ¥

Dados representam média ± EPM. * p<0,05 vs. C, ¥ p<0,05 vs. F. **T_{Inter}** (Teste Intermediário), **T_{In}** (Teste Inicial), **TF** (Teste Final).

4.9. Pressão Arterial

Os resultados da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), e pressão arterial média (PAM) em repouso podem ser observadas nas figuras 17 (A, B e C, respectivamente) e na tabela 10. Os ratos do grupo C apresentaram valores pressóricos dentro da faixa de normalidade. Os valores de pressão arterial diastólica, sistólica e média dos animais dos grupos F e CAF tratados com frutose foram maiores comparados ao grupo C ao final do

protocolo. O treinamento físico de caminhada não alterou tais valores. Os valores pressóricos do grupo COF foram menores que os observados no grupo F e semelhantes aos do grupo C.

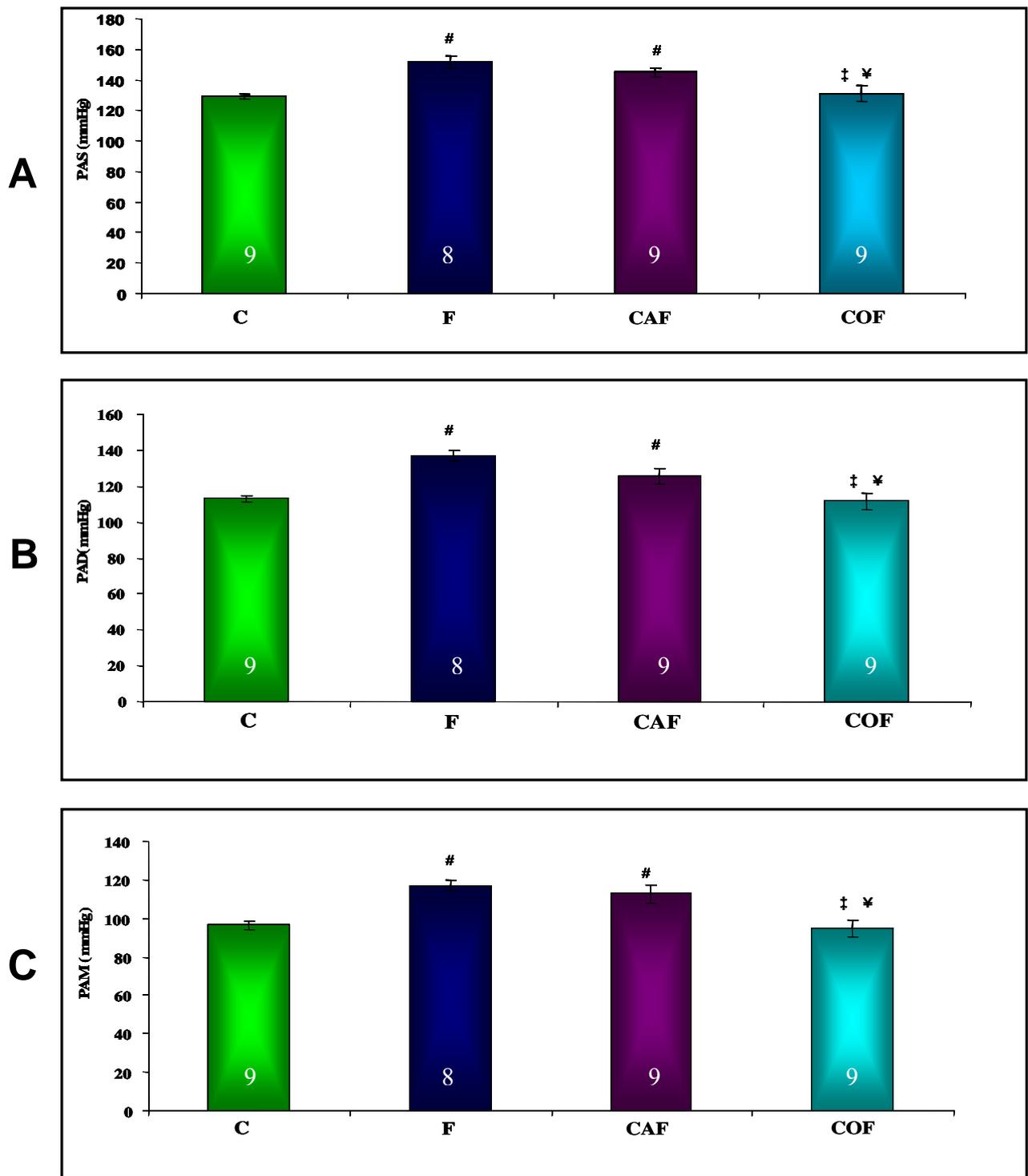


Figura 17 – (A) Pressão arterial sistólica, (B) Pressão arterial diastólica, (C) Pressão arterial média dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F, ‡ $p < 0,05$ vs. CAF.

4.10. Frequência Cardíaca

Na figura 18 pode-se observar a frequência cardíaca dos 4 grupos estudados. O grupo COF apresentou menor frequência cardíaca quando comparado ao grupo C, F e ao grupo CAF. Os grupos CAF e F apresentaram maior FC comparado ao grupo C.

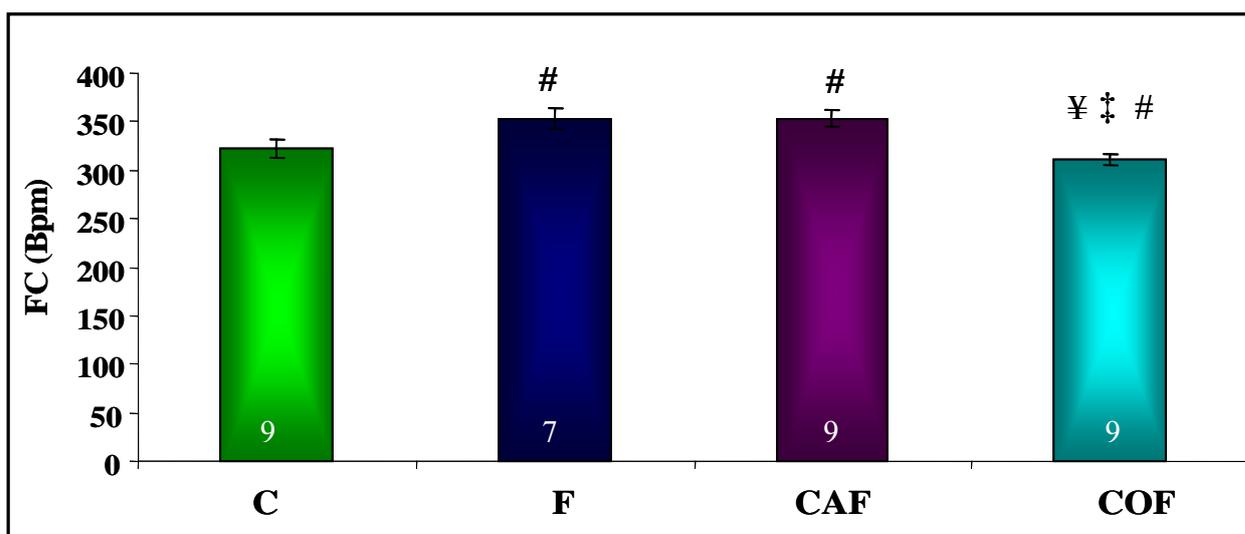


Figura 18 – Frequência cardíaca dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F, ‡ $p < 0,05$ vs. CAF ao final do protocolo.

Tabela 10 - Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), ao final do protocolo.

Grupos	Variáveis			
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)
C	129 ± 1,5	96 ± 2,1	113 ± 1,5	322 ± 6
F	151 ± 3,9#	116 ± 2,6#	137 ± 2,6#	352 ± 9
CAF	145 ± 2,8#	112 ± 4,6#	125 ± 4,1#	353 ± 3
COF	130 ± 5,2 ‡¥	94 ± 4‡¥	111 ± 4,5‡¥	311 ± 2#¥‡

Dados representam média ± EPM. # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F, ‡ p<0,05 vs. CAF.

4.11. Avaliação da Sensibilidade dos Pressorreceptores

A avaliação da sensibilidade dos pressorreceptores foi avaliada através de respostas bradicárdica e taquicárdica reflexas, induzidas por aumentos e quedas da PA, respectivamente (Tabela 11, Figuras 19 e 20, respectivamente).

O tratamento com frutose reduziu a resposta bradicárdica induzida por fenilefrina. Tal resposta foi observada no grupo F em comparação ao grupo C. O treinamento físico no grupo COF promoveu restabelecimento da resposta bradicárdica, não havendo diferença em relação ao grupo C. Tal resposta não foi observada no grupo CAF. O grupo CAF apresentou resposta bradicárdica reduzida em relação ao grupo C e COF.

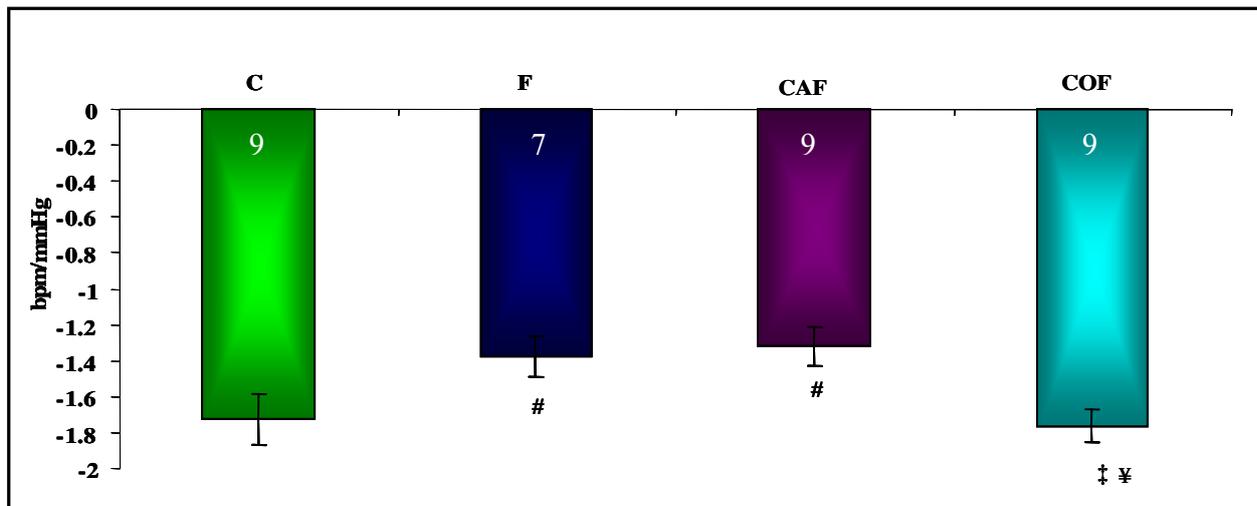


Figura 19 – Sensibilidade dos pressoreceptores avaliada através de respostas bradicárdicas dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

Em relação às respostas taquicárdicas induzida por nitroprussiato de sódio foi observada que o grupo F apresentou menor resposta em relação ao grupo C e ao COF. O grupo COF apresentou restabelecimento da resposta taquicardica, não havendo diferença em relação ao grupo C. O grupo CAF não apresentou normalização da resposta taquicárdica, permanecendo menor que o grupo COF e semelhante ao grupo F.

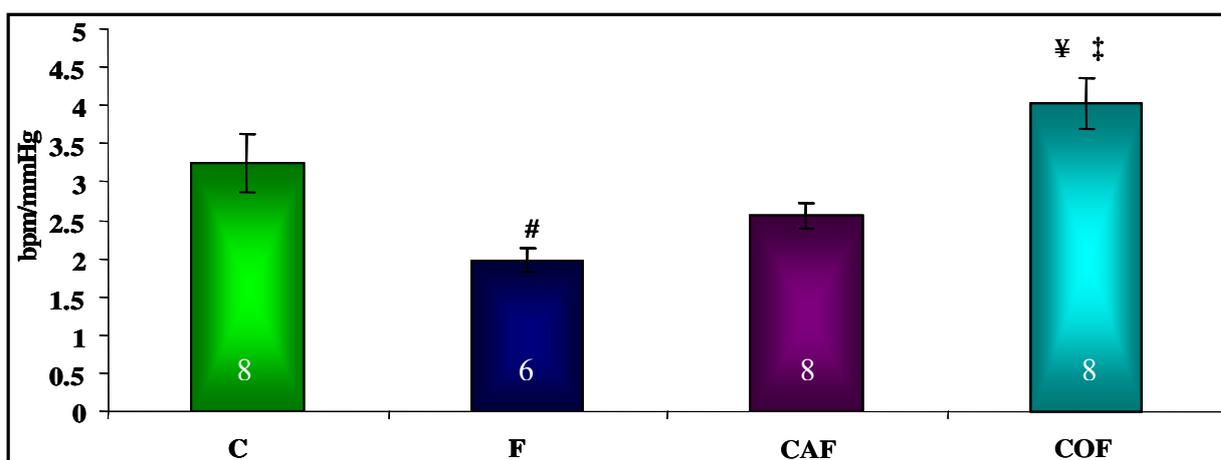


Figura 20 – Sensibilidade dos pressoreceptores avaliada através de respostas bradicárdicas dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F. ‡ $p < 0,05$ vs. CAF.

Tabela 11 – Sensibilidade dos Pressorreceptores dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) ao final do protocolo.

Variáveis	Grupos			
	C	F	CAF	COF
Resposta Bradicárdica (bpm/mmHg)	-1,72 ± 0,14	-1,37 ± 0,10#	-1,31 ± 0,10#	-1,76 ± 0,08‡¥
Resposta Taquicárdica (bpm/mmHg)	3,25 ± 0,37	1,97 ± 0,15#	2,56 ± 0,16	4,02 ± 0,32¥‡

Dados representam média ± EPM. # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F. ‡ p<0,05 vs. CAF.

4.12. Avaliações do Controle Autônomo da Frequência Cardíaca

4.12.1 Tônus Vagal e Tônus Simpático

O tratamento com frutose reduziu o tônus vagal. O grupo F apresentou menor tônus vagal em relação ao grupo C. O tônus vagal do grupo COF apresentou-se maior quando comparado ao grupo F e não foi diferente do grupo C. O grupo CAF apresentou tônus vagal reduzido em relação ao C e não foi diferente do grupo F (figura 21). Já em relação ao tônus simpático (figura 22) o tratamento com frutose não promoveu nenhuma alteração, não sendo observadas diferenças entre os grupos estudados (Tabela 12).

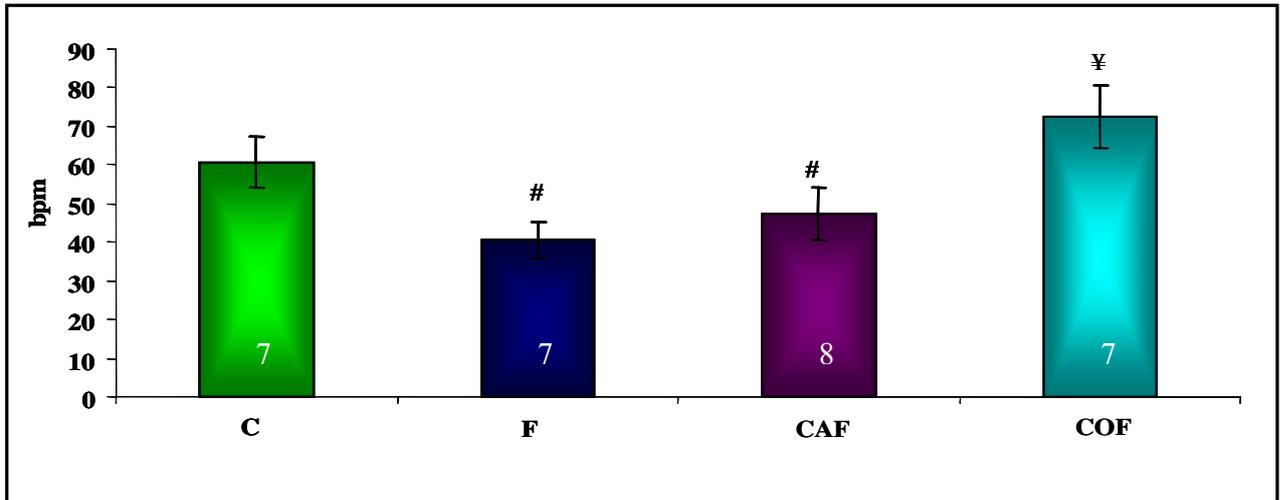


Figura 21 – Tônus vagal (bpm) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

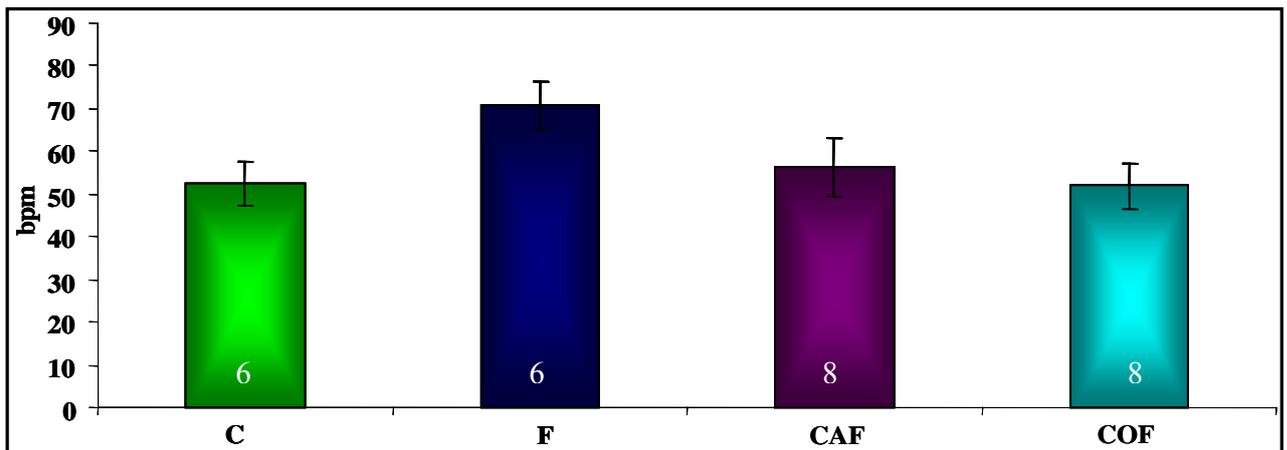


Figura 22 – Tônus Simpático (bpm) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

4.12.2. Efeito Vagal e Efeito Simpático

O tratamento com frutose reduziu o efeito vagal. O grupo F apresentou menor efeito vagal em relação ao grupo C. O efeito vagal do grupo COF apresentou-se maior quando comparado ao grupo F e não foi diferente do grupo controle. O grupo CAF apresentou efeito vagal reduzido em

relação ao C e não foi diferente do grupo F. Não foram observadas diferenças no tônus simpático entre os grupos estudados (Figuras 23 e 24, respectivamente).

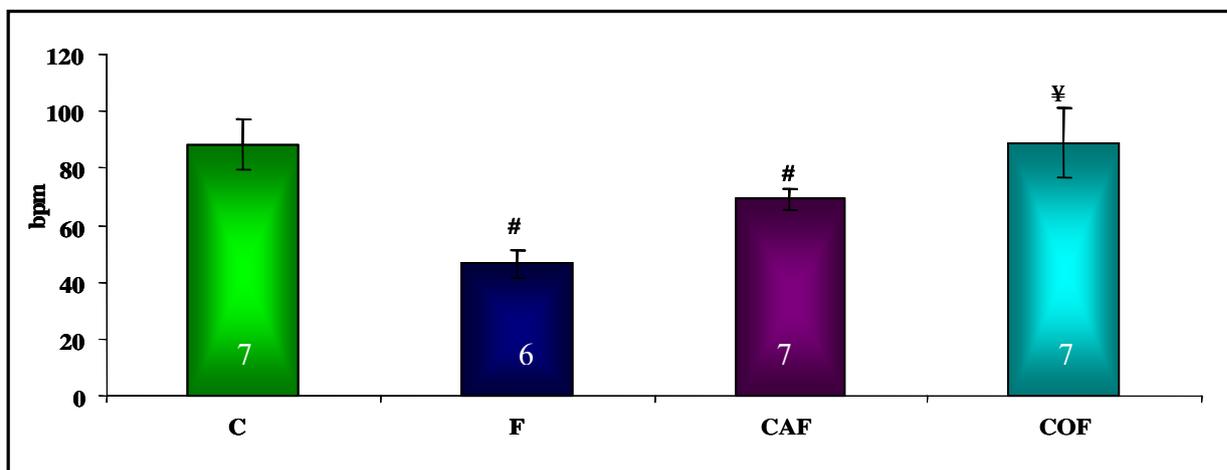


Figura 23 – Efeito Vagal (bpm) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

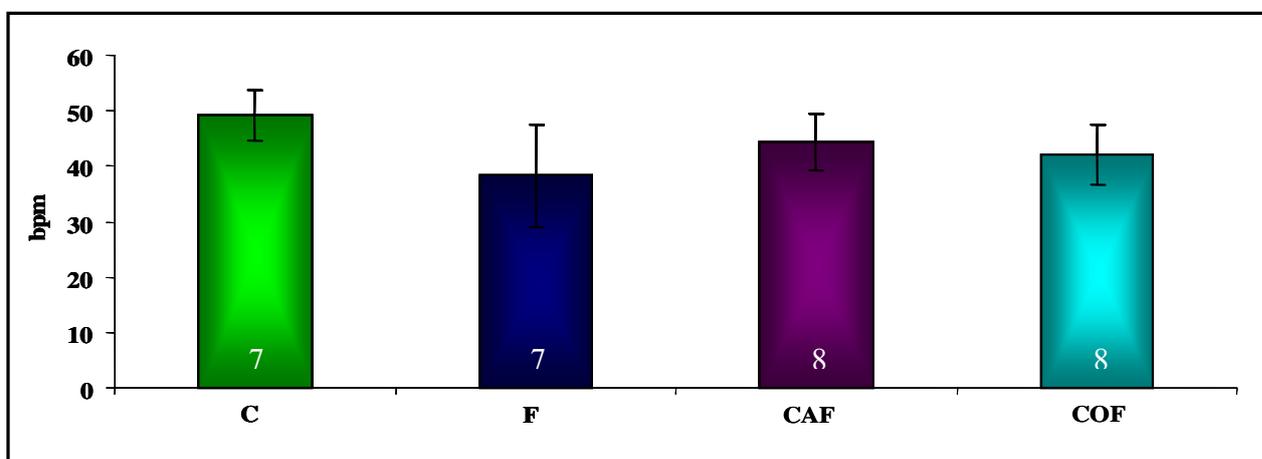


Figura 24 – Efeito Simpático (bpm) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

4.12.3. Frequência Cardíaca Intrínseca

Não foram observadas diferenças significativas na frequência cardíaca intrínseca entre os quatro grupos estudados (C, F, CAF e COF). (Figuras 25).

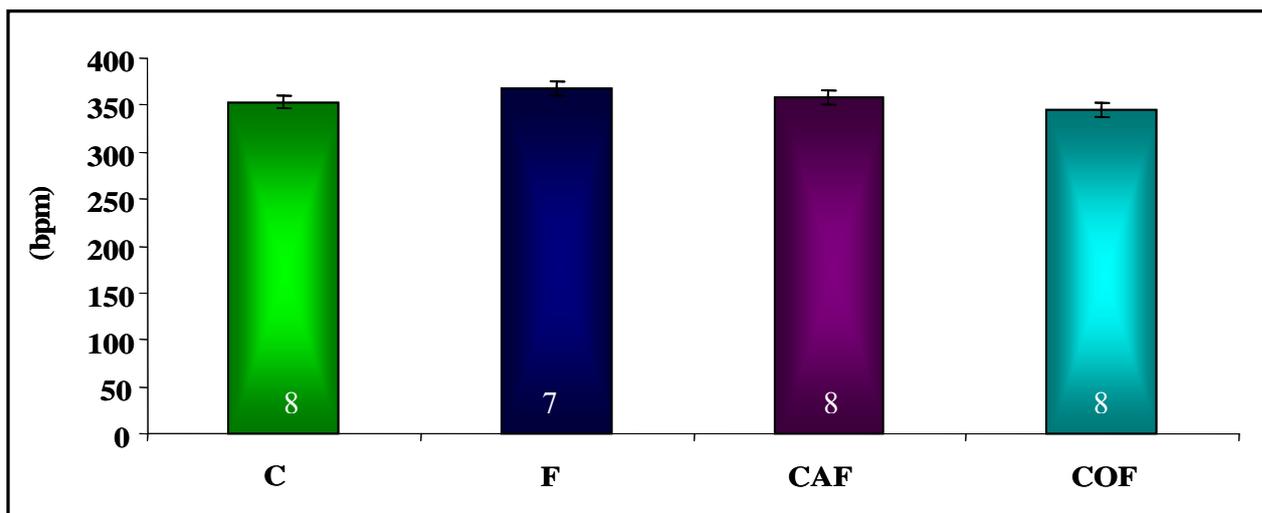


Figura 25 – Frequência cardíaca intrínseca dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) ao final do protocolo.

Tabela 12 – Tônus vagal e simpático, Efeito vagal e simpático e Frequência Cardíaca Intrínseca dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF), ao final do protocolo.

Variáveis \ Grupos	C	F	CAF	COF
Tônus vagal (bpm)	60,7 ± 6,5	40,3 ± 4,6#	47,3 ± 6,7#	72,3 ± 8,1¥
Tônus Simpático (bpm)	52,4 ± 5,2	70,9 ± 5,5	56,2 ± 6,7	51,9 ± 5,3
Efeito Vagal (bpm)	88,4 ± 9	46,3 ± 4,9#	88,9 ± 12#	69,1 ± 3,8¥
Efeito Simpático (bpm)	49,1 ± 4,5	38,2 ± 9,2	42,0 ± 5,4	44,4 ± 5
FC Intrínseca	353,4 ± 7,3	367,4 ± 7,3	358,3 ± 7,2	344,3 ± 7,4

Dados representam média ± EPM. # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F.

4.13. Avaliações do controle autonômico da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência (análise espectral).

As avaliações do controle autonômico da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência são apresentadas nas Tabelas 13.

A frutose promoveu alteração no intervalo de pulso (IP) (Figura 26). O IP apresentou-se diminuído no grupo F em relação ao controle. O grupo que recebeu frutose e realizou o treinamento físico de corrida (COF) apresentou aumento do IP em relação ao grupo F. Porém, o IP continuou diminuído em relação ao grupo C. No grupo CAF o IP apresentou-se diminuído em relação ao grupo C e COF. Não foi observada diferença entre o grupo F e CAF.

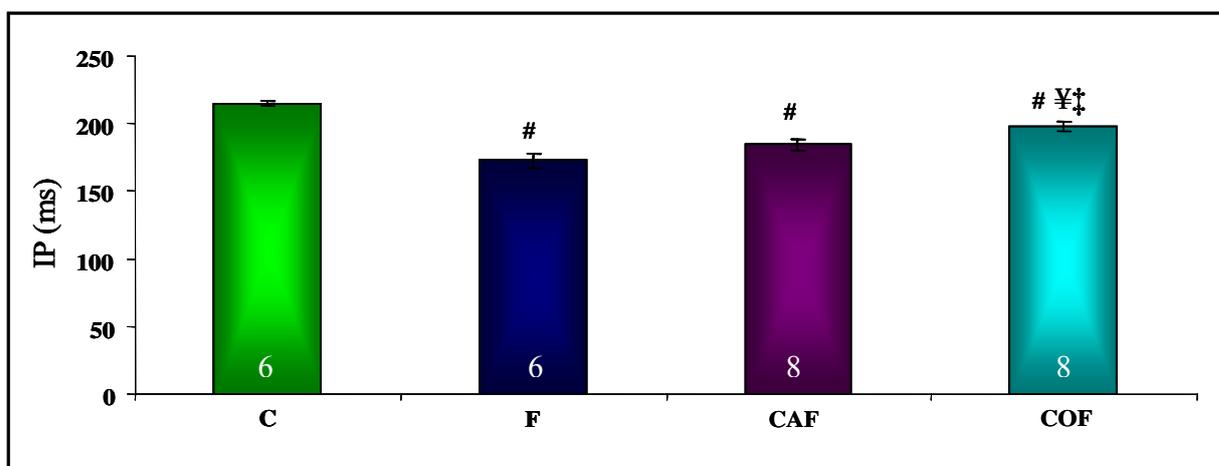


Figura 26 - Intervalo de Pulso (IP) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F. ‡ $p < 0,05$ vs. CAF.

A frutose promoveu alteração no desvio padrão dos intervalos de pulso normais (SDNN). O SDNN apresentou-se diminuído no grupo F em relação ao controle. O grupo que recebeu frutose e realizou o treinamento de corrida (COF) apresentou aumento da SDNN em relação ao

grupo F, restabelecendo este índice ao observado no grupo C. No grupo CAF o SDNN não apresentou diferença aos demais grupos (Figura 27).

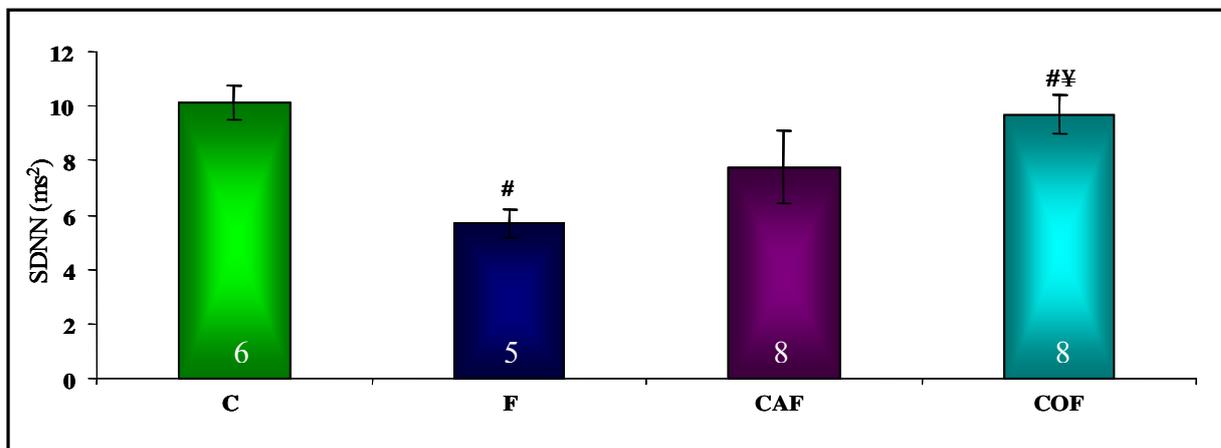


Figura 27 - Desvio padrão dos intervalos de pulso normais (SDNN) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

No índice da raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD), um parâmetro que tem sido considerado um indicativo de modulação parassimpática, o tratamento com frutose promoveu redução deste índice. O grupo F apresentou menor RMSSD em relação ao grupo C. O RMSSD do grupo COF não foi diferente dos valores observados no grupo C. O grupo CAF apresentou valores diminuídos de RMSSD em relação ao grupo C e ao grupo F (Figura 28).

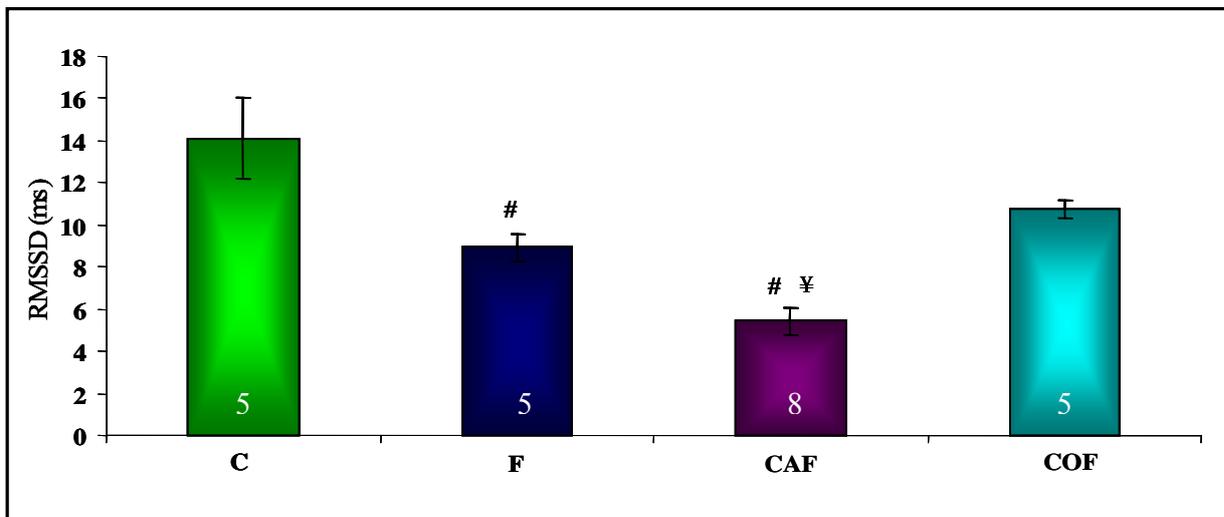


Figura 28 – RMSSD (ms) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

Foi possível observar que o tratamento crônico de frutose por 18 semanas promoveu alteração na variabilidade total (VAR RR), (Figura 29). A VAR RR apresentou-se diminuída no grupo F em relação ao grupo C. O grupo que recebeu frutose e realizou o treinamento de corrida (COF) apresentou aumento da VAR RR em relação ao grupo F. Porém, a VAR RR continuou diminuída em relação ao grupo C. No grupo CAF a variabilidade total apresentou-se diminuída em relação ao grupo C e COF. Não foi observada diferença entre o grupo F e CAF.

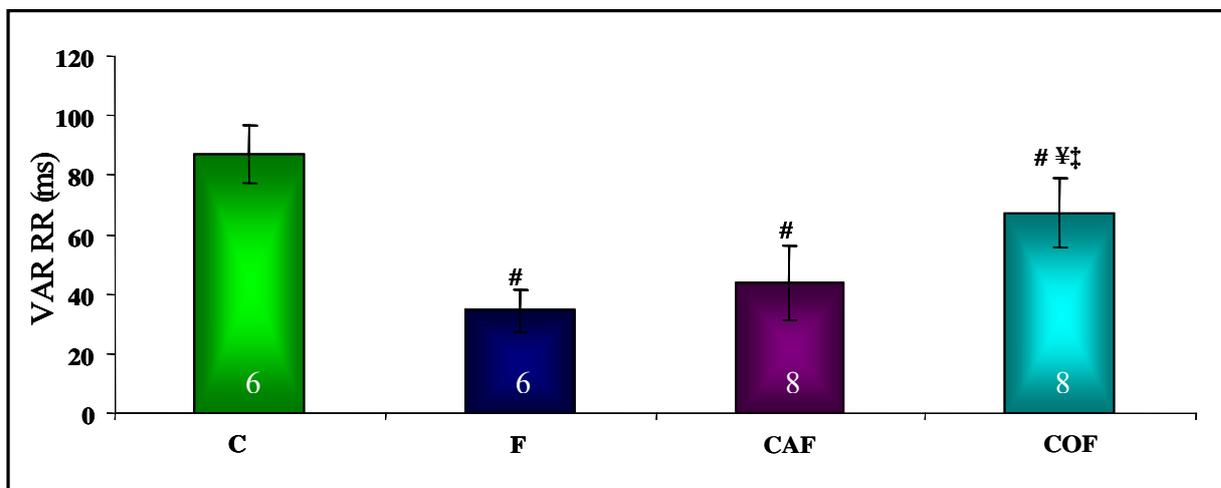


Figura 29 – VAR RR (ms) dos grupos, Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F. ‡ $p < 0,05$ vs. CAF.

O tratamento com frutose aumentou o índice LF (baixa frequência) e diminuiu o índice HF (alta frequência) nos grupos F e CAF. O grupo F apresentou maior índice LF e menor índice HF em relação ao grupo C. O LF do grupo COF apresentou-se menor quando comparado ao grupo F e não foi diferente do grupo controle. O mesmo ocorreu com o HF do grupo COF, que se apresentou maior quando comparado ao grupo F e não foi diferente do grupo C. O grupo CAF apresentou LF aumentado e HF diminuído em relação ao C e não foi diferente do grupo F (Figuras 30 e 31, respectivamente).

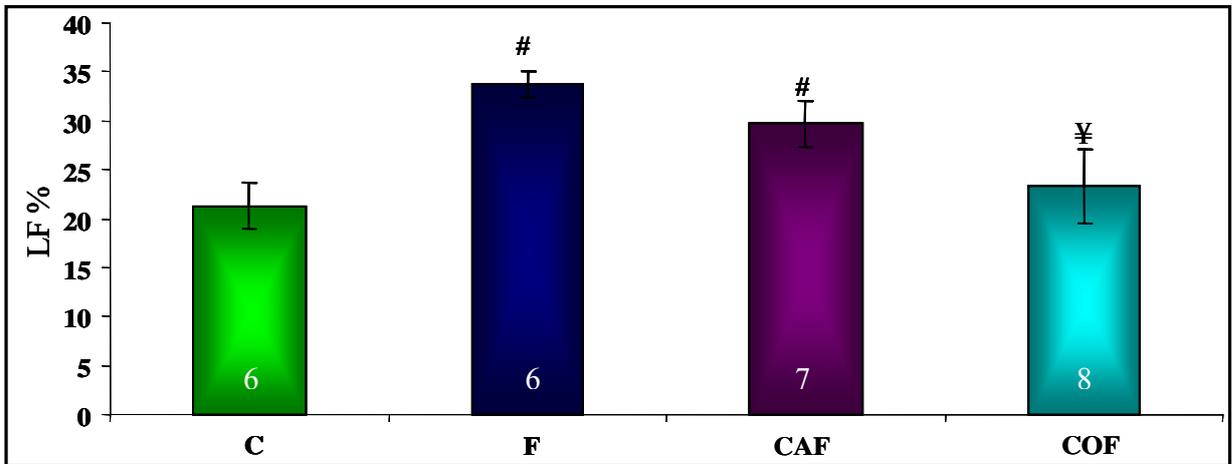


Figura 30 – Banda de baixa frequência do IP (LF) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

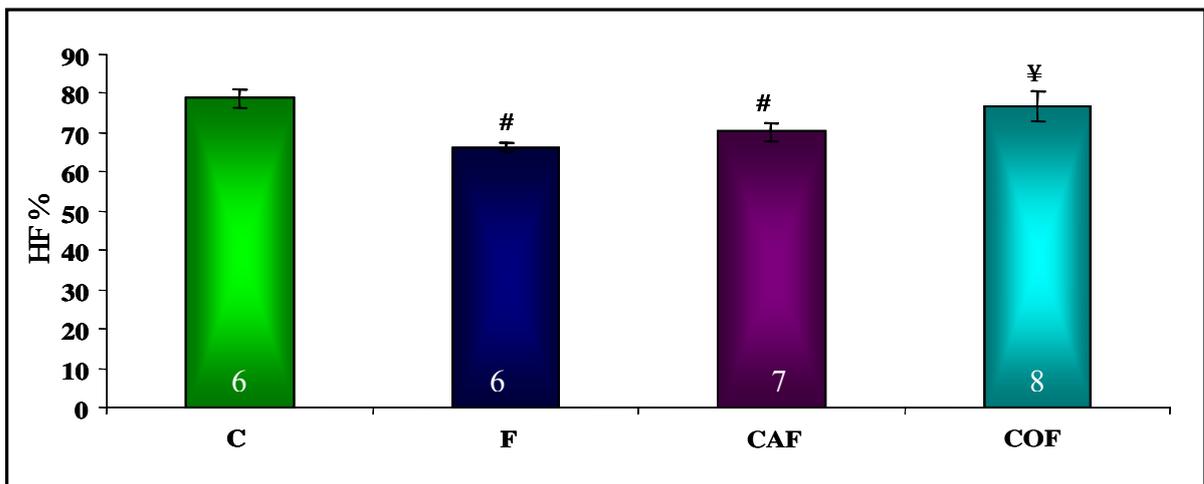


Figura 31 – Banda de alta frequência do IP (HF) dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF). # $p < 0,05$ vs. C. ¥ $p < 0,05$ vs. F.

Não foram observada diferença na relação banda da baixa pela banda de alta frequência (LF/HF) do intervalo de pulso entre os grupos estudados neste protocolo.

Tabela 13: Variabilidade do intervalo de pulso dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF) ao final do protocolo.

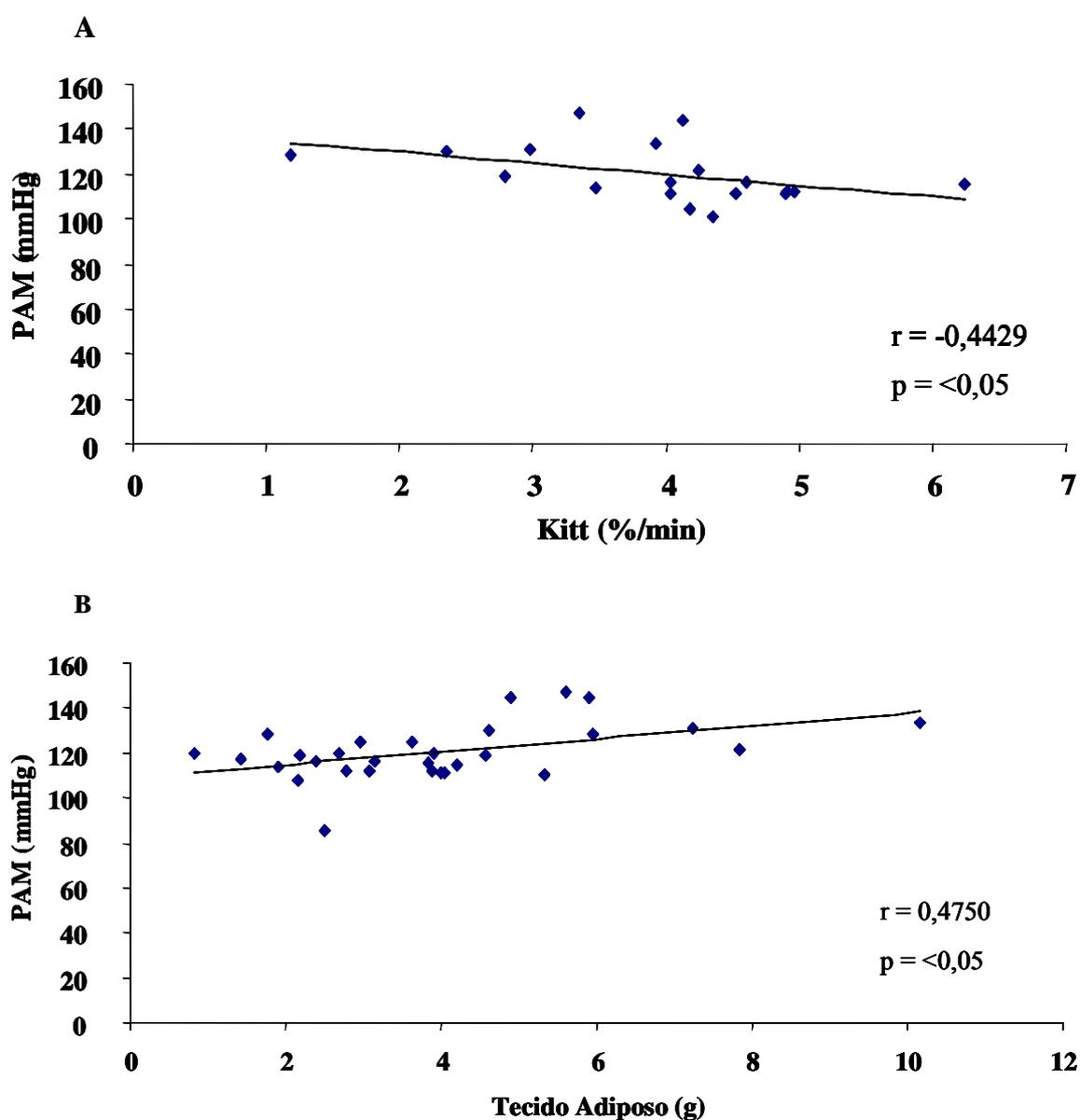
Variáveis	Grupos			
	C	F	CAF	COF
IP (ms)	214 ± 2	172 ± 5 #	184 ± 4#	197 ± 3#¥‡
SDNN (ms ²)	10 ± 0,6	5,6 ± 0,5#	7,7 ± 1,3	9,6 ± 0,7¥
RMSSD (ms)	14 ± 1,8	8,9 ± 0,6#	5,4 ± 0,6#¥	10,7 ± 0,4
VAR RR	86,9 ± 9	34,5 ± 7#	43,6 ± 12#	67,2 ± 11#¥‡
LF %	21,2 ± 2,3	33,7 ± 1,2#	29,7 ± 2,3#	23,3 ± 3,8¥
HF %	78,7 ± 2,3	66,2 ± 1,1#	70,2 ± 2,3#	76,6 ± 3,8¥
LF/HF	0,27 ± 0,03	0,41 ± 0,06	0,43 ± 0,05	0,32 ± 0,06

Dados representam média ± EPM. # p<0,05 vs. C. ¥ p<0,05 vs. F. ‡ p<0,05 vs. CAF.

4.14. Correlações

4.14.1. Pressão Arterial Média

Os testes de correlação demonstraram correlação negativa entre a PAM e a sensibilidade à insulina ($r=0,47$; $p<0,05$) e correlação positiva entre a PAM e o tecido adiposo ($r=0,44$; $p<0,05$); PAM e triglicerídeos ($r=0,60$; $p<0,05$). (Figuras 32).



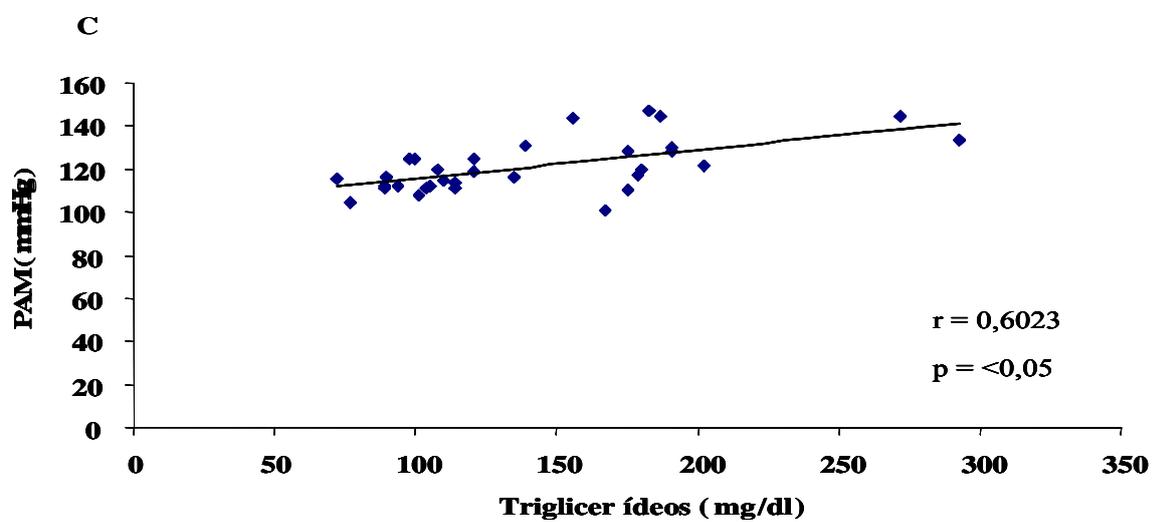


Figura 32 - Correlação entre PAM e sensibilidade à insulina (A), PAM e tecido adiposo (B), PAM e triglicérides (C) dos grupos Controle, Frutose, Caminhada Frutose, Corrida Frutose.

4.14.2 Frequência Cardíaca

Foi observada correlação negativa entre a frequência cardíaca e tônus vagal. ($r=-0,51$; $p < 0,05$). (Figuras 33).

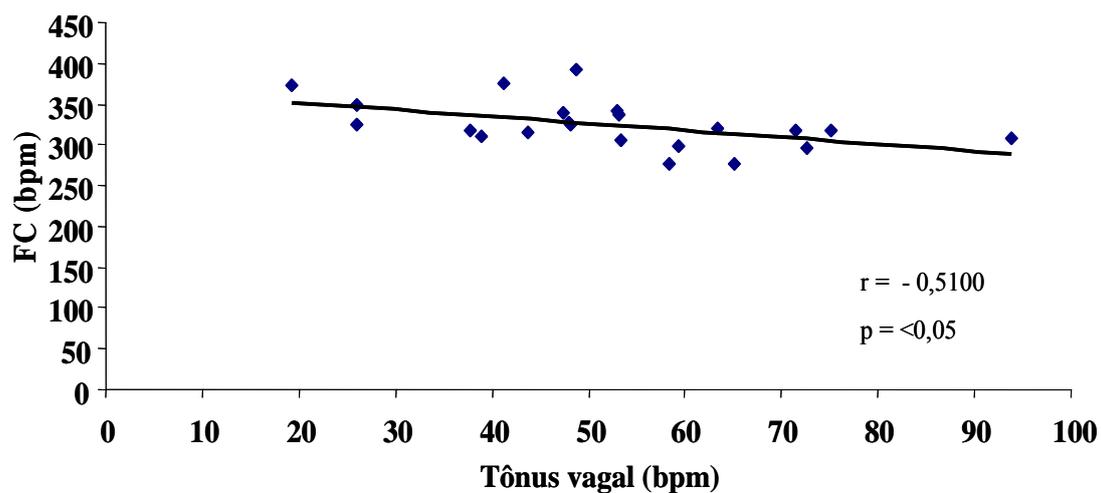
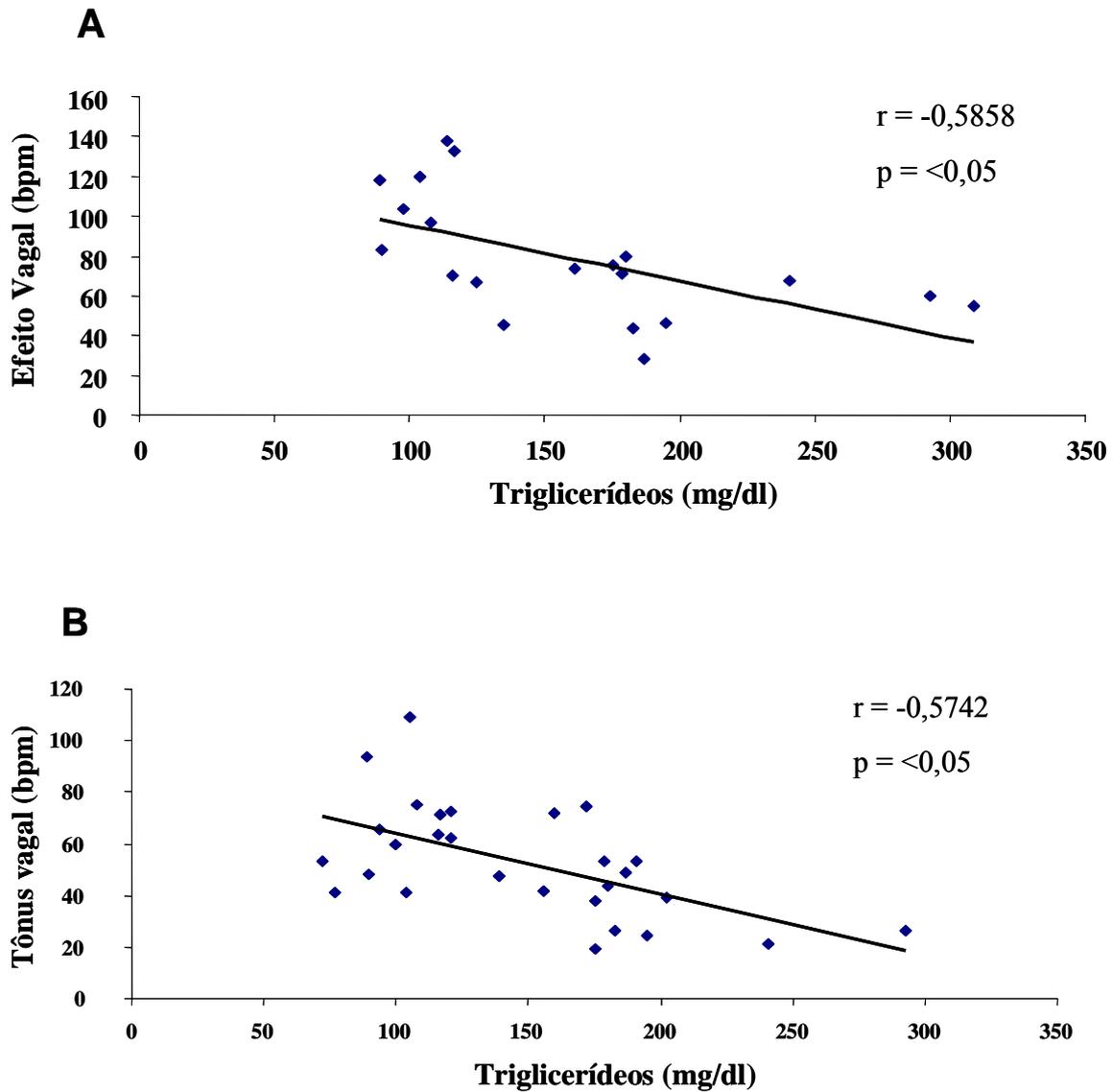


Figura 33 - Correlação entre tônus vagal e FC dos grupos controle (C), frutose (F), caminhada frutose (CAF), corrida frutose (COF).

4.14.3. Resposta Parassimpática

Pode-se observar correlação negativa entre efeito vagal e triglicerídeos ($r = -0,58$; $p < 0,05$); tônus vagal e triglicerídeos ($r = -0,57$; $p < 0,05$); efeito vagal e tecido adiposo ($r = -0,46$; $p < 0,05$). (Figuras 34).



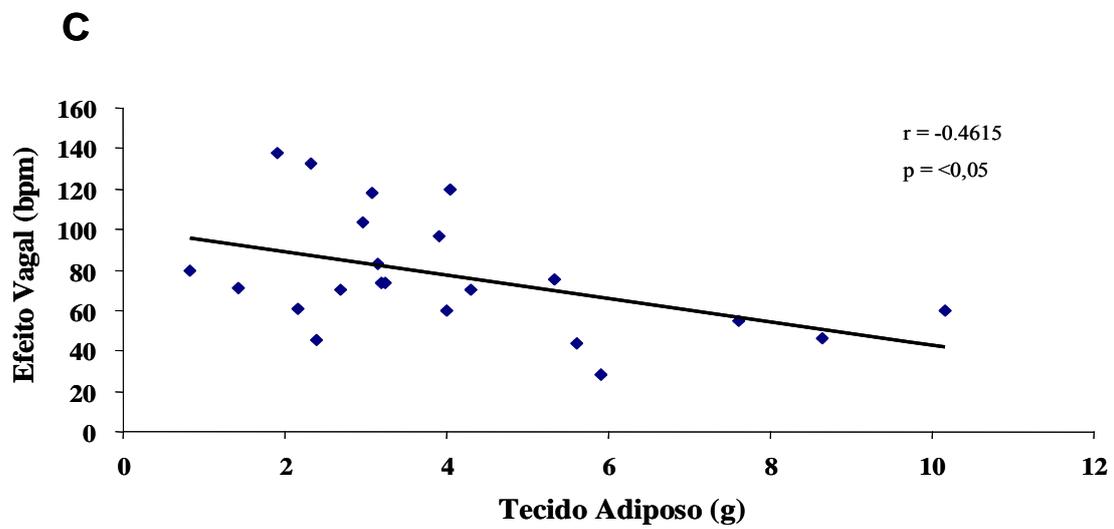


Figura 34 - Correlação entre efeito vagal e triglicerídeos (A), tônus vagal e triglicerídeos (B), efeito vagal e tecido adiposo (C) dos grupos controle (C), frutose (F), caminhada frutose (CAF), corrida frutose (COF).

4.14.4. Variabilidade da Frequência Cardíaca

Pode-se observar correlação negativa entre o índice SDNN e triglicérides ($r = -0,42$; $p < 0,05$); variância total e tecido adiposo ($r = -0,40$; $p < 0,05$). (Figuras 35).

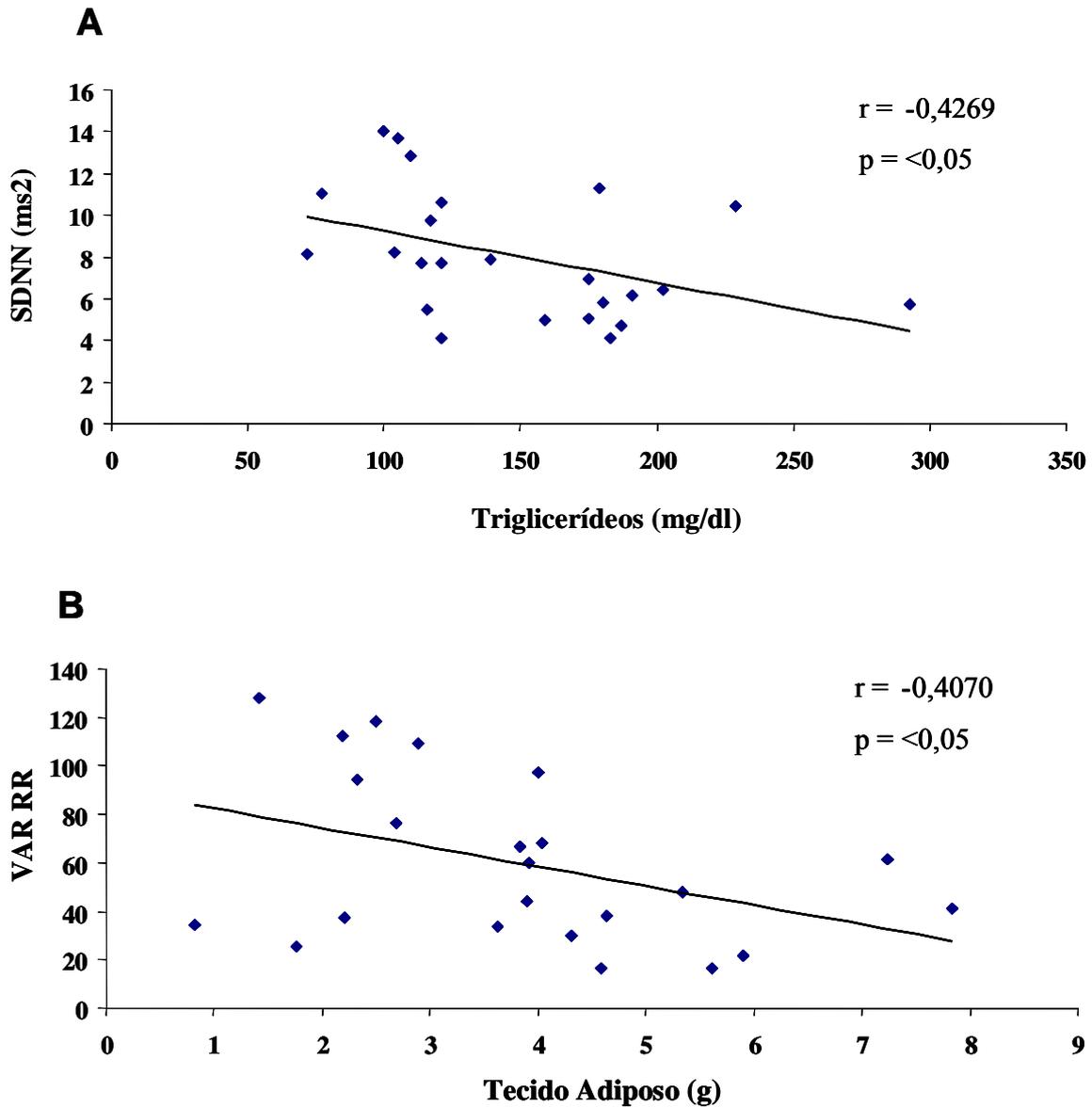


Figura 35 - Correlação entre SDNN e triglicérides (A), variância total e tecido adiposo (B), dos grupos Controle (C), Frutose (F), Caminhada Frutose (CAF), Corrida Frutose (COF).

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos crônicos de diferentes intensidades de treinamento físico no controle autonômico cardiovascular e em parâmetros metabólicos de um modelo experimental de síndrome metabólica. Foi utilizado um modelo experimental de síndrome metabólica para testar a hipótese de que a caminhada (sem ajuste de intensidade) pode não trazer os mesmos benefícios que um treinamento físico com controle e ajuste de intensidade para tratar a disfunção autonômica e os distúrbios metabólicos induzida pela sobrecarga de frutose. Atualmente alguns estudos têm demonstrado que o consumo de frutose induz resistência à insulina, obesidade, hipertensão e anormalidades no perfil lipídico tanto em humanos como em animais de experimentação (BASCIANO et al., 2005). Tais alterações também estão presentes na síndrome metabólica, que atualmente inclui fatores clínicos e bioquímicos como, obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão, aterosclerose e dislipidemia (TRAN et al., 2009). Tendo em vista que a síndrome metabólica é uma doença que vem tomando proporções epidemiológicas nos últimos anos e que a união destes distúrbios aumenta o risco de doenças cardiovasculares, é de suma importância o entendimento dos mecanismos envolvidos nesta patologia.

Os achados do presente estudo demonstraram que o consumo crônico de frutose promoveu aumento do tecido adiposo, aumento dos níveis de triglicerídeos circulantes, resistência à insulina, diminuição da capacidade física, aumento da pressão arterial, alterações na sensibilidade dos pressorreceptores, alteração no controle autonômico, assim como prejuízos na variabilidade da frequência cardíaca avaliada pela análise espectral. Entretanto, o achado mais importante do presente trabalho foi que o treinamento físico com controle e ajuste de intensidade, atenuou a maioria das disfunções decorrentes da ingestão crônica de frutose, principalmente as

disfunções cardiovasculares. Foi observado melhora da sensibilidade à insulina, aumento da capacidade física, diminuição dos níveis de triglicérides, diminuição do tecido adiposo, diminuição da pressão arterial, bradicardia de repouso, restabelecimento da sensibilidade dos pressorreceptores, melhora no controle autonômico e na variabilidade da frequência cardíaca. Tais respostas não foram observadas de forma tão expressiva no grupo que realizou o treinamento físico de caminhada (sem ajuste de intensidade). Este treinamento promoveu apenas manutenção do tecido adiposo visceral, peso corporal, além de melhora em sua capacidade física. A caminhada não promoveu alterações cardiovasculares no animais que receberam frutose.

5.1. Avaliação do Peso Corporal e Parâmetros Metabólicos.

No presente estudo foi verificado aumento de peso ao longo do protocolo em todos os grupos estudados, porém nenhuma diferença significativa foi encontrada na comparação entre os grupos. Em concordância com nossos achados, Galipeau e colaboradores (2002) demonstraram em ratas fêmeas que a sobrecarga de frutose na ração não induziu aumento do peso corporal. Contudo foi demonstrado na literatura que a distribuição da gordura no corpo é mais importante do que o aumento de peso (HALPEN, 1998). Assim, o tecido adiposo foi analisado no presente estudo. Foi possível observar que o consumo crônico de frutose promoveu aumento do tecido adiposo. Recentemente pesquisadores começaram a estudar as adiponectinas, hormônio este secretado pelos adipócitos, que em condições de hipoadiponectinemia, se relaciona com a resistência a insulina, e que quando modificados em seus genes, predispõe doenças como a síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes, obesidade e doenças arteriais coronarianas (SILVA et al., 2004). Portanto, apesar do grupo que recebeu frutose e permaneceu sedentário não apresentar diferença no peso corporal, com os demais grupos, o tecido adiposo elevado pode predispor as diversas alterações metabólicas e cardiovasculares citadas anteriormente, além de

que quando realizamos o delta de variação de ganho de peso corporal, foi observado que os grupos treinados apresentaram um menor ganho de peso em relação aos grupos C e F, quando analisamos o peso final - peso intermediário e quando analisamos o ganho de peso final – peso inicial. Mostrando que o treinamento físico de caminhada ou corrida foram eficazes em atenuar o ganho de peso corporal destes grupos treinados.

Avanços significativos têm ocorrido nos últimos anos nas diferentes intervenções farmacológicas e não farmacológicas para prevenir principalmente a obesidade e suas alterações metabólicas e cardiovasculares envolvidas, neste sentido o exercício físico, quando bem controlado, parece aumentar as concentrações de adiponectina na corrente sanguínea, diminuindo quadros de resistência à insulina e conseqüentemente de obesidade. Um estudo realizado por Isobe e colaboradores (2006), demonstrou que após 12 semanas de treinamento físico em ratos wistar machos, ocorreu o aumento no nível de adiponectina secretada pelo tecido adiposo branco, e dos receptores de adiponectina, porém vale ressaltar que estes benefícios só foram observados nos animais que realizaram exercícios físicos por 60 minutos diários, valores não observados no grupo que realizou exercícios por apenas 30 minutos, mostrando que a duração do exercício parece ser fundamental, para tais benefícios, e assim como os nossos achados, esses animais, também não apresentavam diferenças no peso corporal total. Em nosso estudo foi observado diminuição do tecido adiposo nos dois grupos treinados, COF e CAF, isto pode ter ocorrido, pois, apesar dos animais do grupo CAF treinar em intensidades muito baixas, a duração de treinamento era de 60 minutos, a mesma do grupo COF, e do estudo de Isobe et al. (2006). Neste mesmo sentido, um estudo de Haram et al. (2009) comparou a eficácia de programas de treinamento físico em diferentes intensidades, mostrando que o exercício de alta intensidade aeróbio intervalado, foi mais eficaz que o treinamento contínuo moderado em diversas alterações

metabólicas e cardiovasculares em ratos, porém, na variável de tecido adiposo não foram observadas diferenças na gordura retroperitoneal.

Outro estudo de Zeng e colaboradores (2007) investigaram se além da duração do exercício físico, a frequência também interferiria no nível de adiponectina e no nível de receptores de adiponectina, eles verificaram que exercícios físicos em longo prazo parece ser requisito fundamental para a regulação dos níveis de adiponectina expressadas no músculo e no tecido adiposo.

O estudo de Ohkawara et al. (2007) corrobora com os dados encontrados nos estudos acima, pois foi realizada uma revisão de literatura dos anos de 1996 até 2006, para verificar os efeitos do exercício aeróbio como uma intervenção de perda de peso na redução da gordura visceral, e foi concluído que, o exercício aeróbio como uma intervenção da perda de peso tem uma dose resposta relacionada com redução de gordura visceral em indivíduos obesos, porém com exclusão de grupos com desordens metabólicas relacionadas. Além disso, a redução da gordura visceral é significativamente relacionada à redução de peso durante a intervenção do exercício aeróbio, apesar de uma redução significativa de gordura visceral também ocorrer sem perda significativa de peso. Além disso, para redução significativa de gordura visceral, é necessário pelo menos 10 METs horas por semana de exercício aeróbico. Podemos destacar que as alterações metabólicas envolvidas neste modelo experimental de síndrome metabólica podem interferir para que não ocorra diminuição de peso corporal nestes animais treinados.

Durante o protocolo a glicemia não foi alterada ao longo das 18 semanas de protocolo em todos os grupos, permanecendo dentro da faixa de normalidade, mostrando que a presença de treinamento físico e/ ou frutose não interferiram na taxa glicêmica quando comparamos todos os grupos. Na literatura em ratos e camundongos machos foi evidenciado que a sobrecarga de

frutose induz hipertrigliceridemia, aumento da glicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (CUNHA et al., 2007; SONG et al., 2004; GALIPEAU et al., 2002). De fato, em nosso trabalho não observamos diferenças de glicemia, mas o consumo de frutose induziu nos ratos sedentários, aumento dos triglicerídeos sanguíneos e resistência à insulina, evidenciado pela redução da sensibilidade à insulina.

Um estudo realizado por Farah et al. (2006) verificou em camundongos machos que receberam uma alta dieta de frutose, que após 8 semanas de sobrecarga, os animais não apresentaram aumento de peso corporal e glicemia em relação ao grupo controle. Mostrando que o aumento de glicemia parece ainda não estar tão evidenciado neste modelo de síndrome metabólica, já que muitos estudos demonstram diferenças de glicemia, porém com valores ainda considerados dentro da normalidade.

Os valores observados de triglicerídeos circulantes do grupo C permaneceram dentro da faixa de normalidade ao longo do tempo. Por outro lado, nos grupos que receberam frutose (F e CAF) foram observados aumento significativo na 9^a e 18^a semana respectivamente em relação aos valores observados no momento basal e em relação ao grupo controle.

Devemos destacar que há algumas diferenças importantes entre as rotas metabólicas da glicose e da frutose. A absorção gástrica de ambas, glicose e frutose são realizadas através da veia porta ao fígado. Acredita-se que, o fígado ao metabolizar altas doses de frutose rapidamente direciona esta substância para a rota glicolítica. Neste aspecto, parece de fundamental importância a habilidade que a frutose tem de passar às etapas regulatórias da glicólise, ou seja, esta molécula é convertida de glicose-6-fosfato em frutose 1-6-difosfato pela fosfofrutoquinase (PFK). O fato de a PFK ser um dos passos limitantes da rota glicolítica, e a frutose ser rapidamente convertida por esta enzima, explicaria, pelo menos em parte a rápida incorporação

desta molécula ao metabolismo glicolítico. Assim, enquanto o metabolismo de glicose é negativamente regulado pela fosfofrutoquinase, a frutose pode continuamente entrar na rota glicolítica. Assim, a frutose pode incontrolavelmente produzir glicose, glicogênio, lactato e piruvato, fornecendo glicerol e acil para a formação de moléculas de acil-glicerol, promovendo uma super produção de triglicerídeos (CALLADO, 2007; MAYES, 1993), conforme observado no presente estudo nos grupos F e CAF tratado com frutose.

Schaefer e colaboradores (2009) em uma revisão com mais de 100 publicações realizadas, avaliaram os efeitos da dieta de frutose no metabolismo dos lipídeos e da glicose, mostrando que esta dieta esta associada com aumento dos triglicerídeos, colesterol total, concentrações de LDL, secreção de VLDL-TG, diminuição da tolerância a glicose, aumento da produção de ácido úrico, em animais, em indivíduos normais, hiperinsulinemicos, diabéticos e com distúrbios metabólicos. (MAYES, 1993; REISER et al., 1985; HALLFRISCH et al., 1983) eles concluem que a dieta de frutose promove efeitos deletérios aumentando o risco cardiovascular, especialmente em homens com hiperinsulinemia.

O treinamento físico de corrida diminuiu os valores de triglicérides do grupo COF, reforçando o papel do treinamento físico no controle lipídico de modelos experimentais tratados com sobrecarga de frutose. Estes dados vão de acordo com os resultados encontrados com o sexo feminino, no trabalho de Giannopoulou e colaboradores (2005), no qual o treinamento físico reduziu parâmetros metabólicos em mulheres pós-menopausa com diabetes tipo 2. Além disso, um estudo que avaliou homens e mulheres após treinamento físico associado com dieta demonstrou resultados favoráveis na concentração de LDL – colesterol, quando comparado ao grupo controle, mesmo sem alterações de peso corporal (STEFANICK et al., 1998).

Em um estudo realizado em esportistas saudáveis que receberam na água de beber uma concentração de glicose e frutose, ou apenas uma concentração de glicose, foi observado aumento dos níveis de triglicerídeos durante e após uma sessão de exercício físico no grupo que ingeriu glicose e frutose, demonstrando que a adição de frutose pré-exercício, promove mudanças metabólicas agudas durante e logo após a prática de exercícios moderados (FERNÁNDEZ et al., 2009). Tais dados sugerem que o consumo crônico de frutose possa trazer malefícios metabólicos mesmo com a prática de exercícios físicos, como os observados no grupo caminhada (CAF). Isso pode ter ocorrido por este treinamento não apresentar uma periodização, que é definida como, a estruturação da temporada de treinamento respeitando os princípios científicos da atividade física que distribuídos através dos meios e métodos devem atingir o objetivo final desejado. Interessantemente, o estudo de Haram et al., 2009, que avaliou o treinamento intervalado aeróbio versus o exercício moderado contínuo na síndrome metabólica em ratos que apresentavam capacidade aeróbia reduzida, observou que a intensidade do exercício não foi fator determinante em diferença de triglicerídeos entre os grupos, porém o grupo que realizou treinamento aeróbio intervalado apresentou menor HDL colesterol após 8 semanas de treinamento físico. Mostrando que a intensidade do programa de treinamento pode ser determinante em alguns componentes do metabolismo dos lipídios.

Os grupos frutose apresentaram resistência à insulina, já na nona semana de tratamento, como era esperado, já que alguns estudos demonstraram que a ingestão crônica de frutose promove uma série de alterações metabólicas, entre elas a resistência à insulina (HARATI et al., 2003; SUZUKI et al., 1997; ZAVARONI et al., 1980; HALLFRISCH et al., 1979; REISER & HALLFRISCH, 1977). Novamente o treinamento físico de corrida foi eficaz em atenuar a resistência à insulina ao final das 18 semanas de protocolo reforçando o papel desta intervenção

na melhora do perfil metabólico. Da mesma forma, porém em fêmeas tratadas com frutose, foi demonstrado que o treinamento físico melhorou a sensibilidade à insulina (BRITO et al., 2006; PONCIANO et al., 2006ab). O grupo que realizou o treinamento físico de caminhada não obteve tal resposta.

Um estudo realizado para verificar a quantidade e a intensidade de exercício físico recomendado para indivíduos com síndrome metabólica, verificou que não foram apresentadas diferenças entre os grupos treinados após 6 meses de intervenção (JOHNSON et al., 2007). Assim como neste estudo, em nosso protocolo, apesar do grupo COF apresentar uma maior sensibilidade à insulina ao final do treinamento em relação ao valor antes do início do treinamento, seus valores não foram diferentes do grupo CAF, que não apresentou melhor sensibilidade ao final do estudo. Esses resultados parecem demonstrar que o treinamento físico, principalmente o treinamento físico mais intenso reduz o impacto da síndrome metabólica em animais tratados com frutose e que a magnitude do efeito depende da intensidade do exercício aplicado.

5.2. Avaliação da Capacidade Física

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

A inatividade física (sedentarismo) é o fator de risco mais prevalente para as doenças

crônicas, dados da população da Finlândia apontam que 71% de sua população é sedentária, ultrapassando as taxas de outros fatores de risco como o fumo (35%), hipercolesterolemia (26%), hipertensão arterial (15%) e o excesso de peso (37%). E infelizmente este fenômeno apresenta comportamento similar na prevalência da população Brasileira (MATSUDO et al., 2002).

A falta de estudos que realizam treinamento físico com baixa intensidade com pessoas saudáveis ou com alguma patologia, dificulta a análise comparativa em relação a VFC. Em um estudo realizado com ratos que realizaram treinamento físico de alta intensidade 85% - 90% ou intensidade moderada 65% -70% uma vez ao dia 5 vezes por semana, constatou que após 10 semanas de TF o grupo de alta intensidade apresentou maior $VO_{2máx}$, maior hipertrofia e função dos cardiomiócitos, melhor taxa de contração e relaxamento (KEMI et al., 2005). Ambos os grupos apresentaram respostas similares para função endotelial, concluindo que adaptações cardiovasculares do treinamento físico são dependentes da intensidade. Deste modo a intensidade do exercício pode representar uma importante variável em investigações clínicas futuras (KEMI et al., 2005).

O estudo de Machida e colaboradores (2000) avaliando a composição cardíaca de ratos treinados 20 m/min (T20) ou 40m/min (T40) durante 60 minutos diários por 12 semanas, demonstrou maior hipertrofia ventricular, maior capacidade física e maior atividade da citrato síntase no músculo esquelético no grupo T40, sugerindo que o grau de hipertrofia cardíaca induzida pelo exercício é influenciada pela intensidade de treinamento físico.

Um artigo com indivíduos que possuem a síndrome metabólica e realizaram exercícios físicos isolados, dieta isolada ou combinação destas duas intervenções demonstrou que ambos os tratamentos isolados reduziram a prevalência de SM após um ano de intervenção, entretanto a combinação destas duas práticas apresentou maiores efeitos no tratamento da SM do que quando

aplicados de forma distinta. Foram observadas melhoras em peso corporal, gorduras, aptidão cardio-respiratória, demonstrando que além da prática regular de exercícios físicos, a dieta é fator determinante para a diminuição da prevalência de SM nestes pacientes (ANDERSSSEN et al., 2007).

No presente trabalho, através do uso do teste de esforço foi verificado que o grupo submetido ao treinamento físico de corrida evidenciou melhora na capacidade física. O grupo COF alcançou maiores velocidades nos testes de esforço após o período de treinamento físico quando comparado aos demais grupos. O grupo CAF não apresentou melhora de capacidade física ao final do estudo (valor absoluto), porém quando analisado o delta de variação do teste final com o teste intermediário foi observado que o grupo CAF apresentou melhoras de desempenho.

Como dito anteriormente, é difícil a comparação do presente trabalho com as demais publicações, já que a maior parte destes estudos é realizada com pessoas e/ou animais que não apresentam nenhuma patologia, pois estes apresentam limitações para tal prática, porém vale salientar que o aumento progressivo de intensidade ou volume nestes indivíduos possa representar um ganho, não necessitando chegar a intensidades tão elevadas. Neste sentido o estudo de Howarth et al. (2008) que realizou TF de diferentes intensidades em ratas induzidas ao diabetes treinadas a 9m/min ou 18m/min durante 30 minutos sugere que, as intensidades escolhidas de treinamento foram ineficazes na modulação e contração muscular cardíaca dinâmica e reverter os efeitos deletérios do diabetes sobre a contração do músculo cardíaco.

Na literatura, a melhora da capacidade física tem sido considerada um marcador da eficiência do protocolo de treinamento físico, sendo um achado comum pós-treinamento em ratos controles, diabéticos, velhos, infartados e hipertensos (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), hipertensos (KOKKINOS et al., 1995) e em indivíduos infartados (LA ROVERE et al., 2002).

Recentemente, foi demonstrado que se pode estimar o $VO_{2máx}$, ou seja, o transporte, consumo e utilização de oxigênio ao nível alveolar, a partir dos resultados do teste de esforço máximo utilizando-se a equação de regressão linear entre $VO_{2máx}$ e teste de esforço. Além disso, diferenças de desempenho físico podem ser detectadas pelo teste de esforço uma vez que a velocidade máxima obtida no teste de esforço foi correlacionada com o $VO_{2 máx}$ em ratos machos saudáveis (RODRIGUES et al., 2006).

Interessantemente, esta correlação realizada entre o teste de esforço e o $VO_{2máx}$, nos faz pensar que o controle de intensidade pode ser um determinante para diminuir os riscos cardiovasculares em ratos com síndrome metabólica (HARAM et al., 2009), já que diversos estudos demonstram que um maior $VO_{2máx}$, em indivíduos com melhor capacidade física, correlaciona-se com melhor função endotelial, pressão arterial preservada, melhores parâmetros metabólicos e teciduais.

Dessa forma, baseado nos resultados de melhor desempenho no teste de esforço no grupo treinado controlado (COF) em relação aos demais grupos, somado aos dados publicados em modelos animais e humanos que utilizaram este método, pode-se concluir que o protocolo de treinamento físico no presente trabalho foi eficaz em promover melhora da capacidade física.

5.3. Avaliação do Perfil Hemodinâmico e do Controle Autonômico Cardiovascular

Existem evidências na literatura que a sobrecarga de frutose em ratos utilizada na ração ou na água de beber, além de induzir resistência à insulina, aumento dos triglicerídeos e da insulina plasmática, também promove elevação da pressão arterial sistólica (HARATI et al., 2003;

YOCHIDA et al., 2003; SUZUKI et al., 1997). Hwang e colaboradores (1987) demonstraram que a ingestão de sacarose acentuou a magnitude da elevação da pressão arterial em ratos SHR. Desde então, sabe-se que a ingestão de sacarose estimula a atividade nervosa simpática, podendo elevar a pressão arterial em animais suscetíveis.

No presente estudo, o grupo F e CAF apresentaram aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e média quando comparados ao grupo C. O treinamento físico de corrida foi eficaz em diminuir estes valores, equiparando-se ao grupo C. Estes dados condizem aos da literatura, no qual a avaliação das respostas hemodinâmicas produzidas pelo exercício agudo e/ou crônico, de forma semelhante ao realizado em humanos tem sido uma prática comum na investigação de modelos animais (IRIGOYEN et al., 2005; DE ANGELIS et al., 2004a; MELO et al., 2003; DE ANGELIS et al., 2000; DE ANGELIS et al., 1999; DE ANGELIS et al., 1997; GAVA et al., 1995; NEGRÃO et al., 1992a; NEGRÃO et al., 1992b).

De acordo com o trabalho desenvolvido por Farah e colaboradores (2006), em camundongos que receberam uma alta dieta de frutose, foi observado que ratos sedentários apresentaram maior pressão arterial média e frequência cardíaca no período escuro em relação ao período claro, e em relação ao grupo controle, lembrando que o período escuro é o momento ativo destes animais. O aumento da PA foi atribuído ao aumento da VAR-PAS e conseqüentemente ao aumento da banda de baixa frequência (representativa da modulação simpática). Estes resultados ilustram a presença de uma modesta hipertensão noturna nestes animais que consumiram uma alta dieta de frutose (FARAH et al., 2006).

Estudos, revisões e consensos reforçam as evidências dos benefícios do treinamento físico e indicam esta abordagem não farmacológica como parte do tratamento de portadores de hipertensão e/ou síndrome metabólica (PEDERSEN & Saltin, 2006; MOSCA et al., 2004;

HENRISSEN, 2002; WHELTON et al., 2002; NCEP, 2001; TUOMILEHTO et al., 2001). No estudo de Haran et al. (2009), foi observado que o treinamento intervalado aeróbio foi eficaz em diminuir a PAS em 20mmHg e a PAD 8 mmHg, enquanto que o grupo que realizou exercícios moderados contínuos apresentou uma diminuição de PAS e PAD de apenas 6 e 8 mmHg respectivamente, sugerindo novamente que a intensidade e ou volume de treino pode trazer respostas diferentes na PA. Este achado de redução da PA a níveis de normalização também tem sido documentada em humanos hipertensos treinados (WHELTON et al., 2002; KOKKINOS et al., 1995) e em mulheres normotensas pós menopausa, que participaram de um protocolo de treinamento físico durante 15 semanas (~65% do consumo máximo de oxigênio) (ASIKAINEN et al., 2003). Porém altas intensidades de treinamento assim como, treinamento intervalado, precisam ser melhor estudados, para estarem na prescrição de treinamento dos indivíduos hipertensos.

No presente estudo, o grupo COF, apresentou valores similares aos encontrado no grupo controle, mostrando a eficácia do treinamento aplicado neste grupo, as possíveis causas da diminuição da PA induzida pelo TF ainda não são tão claras, devido sua complexidade, porém, melhoras na função endotelial, na ação da insulina, e no controle metabólico são contribuintes prováveis (HARAN et al., 2009). Neste mesmo sentido, contribuições pós-exercício físico como, diminuição do estresse oxidativo, do ácido úrico, de vasoconstritores e modulação do sistema autônomo preservadas, são fatores que favorecem a diminuição da PA pós TF (MC NEILL et al., 2009).

O TF com melhora de desempenho como o observado no teste de esforço destes animais, assim como do $VO_{2máx}$ em diversos estudos realizados com humanos e animais, é fundamental para observarmos tais melhoras cardiovasculares e metabólicas favoráveis para tal diminuição da

PA, por haver alta correlação entre $VO_{2\text{máx}}$ e as variáveis citadas anteriormente. Assim podemos dizer que a não melhora de desempenho físico no teste de esforço dos ratos do grupo CAF, pode ser em parte, a causa na qual não observamos melhoras metabólicas e cardiovasculares nestes animais. Um estudo que fez a comparação de um treinamento com *sprint* (para se ter um menor volume e maior intensidade) com treinamento físico tradicional de endurance em humanos observou que ambos induziram aumentos similares em marcadores mitocondriais e oxidação lipídica (BURGOMASTER et al., 2008). Os autores sugerem que o treinamento de alta intensidade intervalado, é uma estratégia eficiente para aumentar a capacidade oxidativa do músculo esquelético e induzir adaptações metabólicas específicas durante o exercício que é comparável ao treinamento tradicional de endurance.

Os testes de correlação demonstraram correlação negativa entre a PAM e a sensibilidade à insulina e correlação positiva entre a PAM com o tecido adiposo e triglicerídeos. Estes dados sugerem que a diminuição da resistência à insulina do tecido adiposo e dos triglicerídeos possa promover uma atenuação do aumento da PAM neste protocolo experimental de SM.

Em relação à frequência cardíaca, a frutose promoveu aumento desta variável em comparação ao grupo controle. O treinamento físico de corrida promoveu redução da FC em relação aos valores observados no grupo C, o que não foi observado no grupo que realizou treinamento físico de baixa intensidade (a caminhada). Vários estudos têm demonstrado redução da FC de repouso em ratos machos normotensos jovens (NEGRÃO et al., 1992a), ou velhos (DE ANGELIS et al., 1997), em camundongos (DE ANGELIS et al., 2004) e em humanos (KATONA et al., 1982; FRICK, 1967) treinados. A redução da FC no grupo COF em relação ao grupo C provavelmente foi decorrente de uma melhora da modulação do tônus vagal destes animais. No presente estudo foi observada correlação negativa entre a frequência cardíaca e tônus vagal,

sugerindo que o aumento do tônus vagal pode estar relacionado com a diminuição da FC.

Uma meta-análise relatou que o treinamento aeróbio é parcialmente associado com a modulação vagal aumentada e que essa influência vagal pode manifestar-se em medidas como o aumento do poder de LF (SANDERCOCK et al., 2004). A frequência cardíaca está constantemente submetida a flutuações nos tônus autonômicos, determinada pela ativação e/ou inibição dos sistemas simpático e parassimpático, diferentes estímulos como a respiração, contração muscular e variações dos pressorreceptores são os responsáveis por este padrão dinâmico da atividade autonômica (REIS et al., 1998). Assim a sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida da função autonômica. Além disto, o prejuízo no controle reflexo da circulação comandado pelos pressorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular (LA ROVERE et al., 1998).

O tratamento com frutose reduziu a resposta bradicárdica induzida por fenilefrina, e a resposta taquicárdica induzida por nitroprussiato de sódio, no qual o grupo F apresentou menor resposta bradicárdica e taquicárdica em relação ao grupo C e ao grupo COF. No estudo de Farah e colaboradores (2007) em um modelo experimental de hipertensão e diabetes associados, fatores estes presentes na síndrome metabólica e em modelos de animais que consumiram altas doses de frutose, demonstrou que a resposta bradicárdica reflexa administrada por fenilefrina estava diminuída nestes animais em comparação ao grupo apenas hipertenso, não foram observadas diferenças entre os grupos para taquicardia reflexa administrada por nitroprussiato de sódio. A bradicardia reflexa observada no grupo hipertenso foi relatada por uma possível diminuição na atividade nervosa simpática e ou redução na densidade de receptores beta adrenergicos no miocárdio. Porém podemos observar que mesmo apresentando melhor resposta bradicárdica reflexa, ou seja, melhora dos pressorreceptores, no grupo apenas hipertenso, estes valores são

muito diminuídos em relação a animais controle e treinados, mostrando que assim como modelos de associação entre diabetes e hipertensão, a frutose também promove efeitos negativos na sensibilidade dos pressorreceptores.

O treinamento físico no grupo COF promoveu restabelecimento das respostas bradicárdica e taquicárdica, não havendo diferença em relação ao grupo C. Tal resposta não foi observada no grupo CAF, que apresentou respostas reduzidas às observadas nos grupos C e COF e semelhante ao grupo F. O grupo CAF, pode ter apresentado diminuição nas respostas bradicárdica e taquicárdica por diversos motivos, podendo ser prejuízos nos pressorreceptores, na comunicação com o núcleo do trato solitário, assim como maior participação adrenérgica. Estudos demonstram que a inibição do efeito adrenérgico cardíaco com o uso de beta bloqueadores pode ser capaz de reduzir a mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio (REIS et al., 1998). Porém estudos ainda devem ser efetuados para que esta prática seja adotada em indivíduos com a SM. A utilização de estratégias não farmacológicas, como a prática de exercícios físicos regular, além de melhorar a capacidade funcional e atuar favoravelmente em reduzir os riscos coronarianos, também modifica a atividade autonômica cardíaca, levando a um maior predomínio parassimpático.

Harthmann et al. (2007), demonstraram que a melhora no barorreflexo em animais controle e diabéticos submetidos a treinamento físico reforça o papel desta abordagem não farmacológica na prevenção dos riscos cardiovasculares em indivíduos saudáveis ou que apresentem alguma patologia como a diabetes. Já que o exercício vem demonstrando melhorar a função autonômica cardíaca de hipertensos, indivíduos com insuficiência cardíaca e diabetes sem neuropatia autonômica. Melhoras na sensibilidade dos pressorreceptores após o TF podem

favorecer modificações de sobrevivência a longo prazo, como as demonstradas em pacientes pós infarto do miocárdio (LA ROVERE et al., 2002).

No estudo de Harthmann et al. (2007) melhora da sensibilidade barorreflexa por treinamento físico pode estar associada com mudanças nos barorreceptores, no sistema nervoso simpático ou em fibras eferentes nos órgãos efetores. Em nosso estudo foram apresentadas melhoras de sensibilidade barorreflexa pós treinamento físico apenas no grupo COF, que pode ser associada em partes ao aumento representativo do tônus vagal deste grupo, já que o grupo CAF não apresentou melhorar de controle autonômico.

No estudo de ratas diabéticas treinadas as possíveis melhoras de sensibilidade dos pressorreceptores foram também justificadas pela alta regulação dos receptores muscarínicos relatado anteriormente em ratos diabéticos que pode estar exacerbada através do treinamento físico contribuindo para a normalização do barorreflexo (HARTHMANN et al., 2007) Além disso, um aumento da complacência vascular e/ou um aumento na tensão de cisalhamento durante o exercício pode induzir a liberação de fatores endoteliais e aumentar a sensibilidade aferente dos barorreceptores arteriais (HARTHMANN et al., 2007). Contudo, os mecanismos que norteiam a normalização do controle barorreflexo após o treinamento físico não são totalmente conhecidos.

Em relação ao tônus vagal no presente estudo foi observado que o tratamento com frutose reduziu o tônus vagal. O grupo F apresentou menor tônus vagal em relação ao grupo C. Tais dados corroboram com os já publicados na literatura. Por exemplo, Brito e colaboradores (2008) demonstraram uma correlação positiva entre o tônus vagal e o teste de resistência à insulina (ITT), em ratas fêmeas tratadas com frutose, demonstrando que animais com tônus parassimpático cardíaco reduzido apresentam maior resistência à insulina. Assim como os

animais do grupo F apresentaram menor sensibilidade à insulina que seus valores iniciais ao final do protocolo, esta pode ser uma das explicações para estes animais terem apresentado tônus vagal diminuído. Pode-se observar correlação negativa entre efeito vagal e triglicerídeos, tônus vagal e triglicerídeos e efeito vagal e tecido adiposo. Sugerindo que a diminuição de componentes metabólicos como triglicerídeos e tecido adiposo possam promover o aumento da resposta parassimpática em diferentes marcadores de modulação vagal que foram analisados neste protocolo.

De Angelis et al. (2009) analisando em termos de quais mecanismos estariam envolvidos nas mudanças cardiovasculares induzidas pela frutose demonstrou evidências do papel do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, devido o aumento da expressão de receptores de angiotensina na vasculatura e efeito depressor dos antagonistas dos receptores de angiotensina. Assim, estes resultados sugerem que a disfunção autonômica pode desempenhar um papel no desenvolvimento de alterações metabólicas e cardiovasculares precoces induzidas por uma alta dieta de frutose (BRITO et al., 2008).

Vale ressaltar que devido às mudanças de estilo de vida da população atual, estas desordens já estão sendo apresentadas em crianças. Paschoal et al. (2008) analisando os efeitos da obesidade na variabilidade da frequência cardíaca, níveis de lipídios sanguíneos e capacidade física em crianças, observou que os níveis de triglicerídeos assim como a atividade simpática e o balanço simpato-vagal estavam mais altos em crianças obesas quando comparadas as não obesas assim como uma menor capacidade física. Concluindo que a obesidade na infância resulta em alterações no controle autonômico cardíaco e na capacidade física.

O tônus vagal do grupo COF apresentou-se maior quando comparado ao grupo F e não foi diferente do grupo C. O grupo CAF apresentou tônus vagal reduzido em relação ao C e não foi

diferente do grupo F. Já em relação ao tônus simpático o tratamento com frutose não promoveu nenhuma alteração. Souza e colaboradores (2007) demonstraram em ratas controle e diabéticas submetidas a treinamento físico, que após 8 semanas de TF, o grupo controle treinada apresentou aumento do tônus vagas em relação ao grupo controle sedentária, já entre as diabéticas não foram observadas diferenças de tônus vagal. Porém quando analisado o tônus simpático, o grupo de ratas treinadas diabéticas apresentou um menor tônus em relação ao grupo diabéticas sedentárias, além de apresentarem um aumento da FC intrínseca.

A redução da pressão arterial e a melhora do controle autonômico cardiovascular (tônico e reflexo) do grupo treinado (COF) no presente estudo reforçam o importante papel da prática de exercícios físicos regulares como forma de tratamento não-farmacológico nas disfunções induzidas pela sobrecarga de frutose em um modelo de síndrome metabólica.

5.4. Controle autonômico da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) vem sendo estudada há vários anos, sendo cada vez maior o interesse pela compreensão de seus mecanismos e de sua utilidade clínica em doenças. De forma geral, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal, sendo uma medida não-invasiva, que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças (PUMPRLA et al., 2002; TASK FORCE, 1996).

Indivíduos sadios ou portadores de cardiopatia que apresentem diminuição da variabilidade da FC têm maiores propensões a eventos cardíacos, já que a VFC diminuída constitui um importante prognóstico para tais eventos. Estudos demonstram que a redução da VFC já foi estabelecida como um fator de risco independente para eventos arrítmicos e

mortalidade geral em pacientes após infarto agudo do miocárdio. Esta diminuição da VFC está relacionada à hiperatividade adrenérgica e diminuição da atividade parassimpática cardíaca (REIS et al., 1998).

A análise da VFC através do domínio do tempo e da frequência permitiu verificar que a frutose promoveu diminuição dos indicadores de variabilidade total (SDNN e VAR RR) e modulação parassimpática (índice RMSSD e do HF). Além disso, foi observado aumento na modulação simpática através do índice LF. Em camundongos tratados com frutose na ração foi observado um aumento da PA no período escuro destes animais, que foi atribuído ao aumento da VAR-PAS e conseqüentemente ao aumento da banda de LF (representativa da modulação simpática) (FARAH et al., 2006). Este aumento na banda de baixa frequência pode representar um aumento da atividade simpática vascular que poderia explicar o aumento da resistência vascular periférica, bem como alterações estruturais e/ou funcionais, que podem estar relacionadas à alterações cardiovasculares e a atenuação do barorreflexo (IRIGOYEN et al., 2005; IRIGOYEN et al., 2003).

Os estudos clínicos vêm demonstrando uma associação entre o aumento da variabilidade da PA e a morbidade e mortalidade cardiovascular (FARAH et al., 2006). Em um estudo em humanos, de Liao et al. (1998) realizado com uma população de 2.359 homens com síndrome metabólica, foi demonstrado que a variabilidade da frequência cardíaca estava diminuída, com redução do índice HF quando comparado aos indivíduos sem nenhuma desordem metabólica. Até 20 anos atrás, variações do ritmo cardíaco (ou da pressão arterial) eram completamente ignoradas pelos cardiologistas, atualmente irregularidades de FC e PA, são consideradas anormalidades e a diminuição da FC vem sendo vista como um mau prognóstico.

Diversos investigadores têm observado que indivíduos com alguma patologia ou desordem metabólica apresentam uma menor variabilidade da frequência cardíaca, podendo apresentar uma menor proteção do órgão alvo diminuindo a proteção cardiovascular e aumentando o risco de desenvolver síndrome metabólica. Um estudo realizado por Liao e colaboradores (1998) analisou se indivíduos com síndrome metabólica apresentavam atividade autonômica cardíaca reduzida, foram analisados 2359 homens entre 45 e 64 anos, foi observado que indivíduos com SM apresentavam diminuição na banda HF, concluindo que os transtornos observados na SM afetam adversamente o controle autonômico cardíaco e que esta redução pode contribuir para o aumento de riscos de evento cardíaco nesta população.

No grupo frutose que realizou o treinamento físico de caminhada não foi verificada melhora na VFC. Um estudo que avaliou os efeitos do treinamento aeróbio na pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, após 3 meses de TF com duração de 30 minutos, 3 vezes por semana observou que 12 semanas de um programa de atividade física não está associado com uma redução significativa da pressão arterial ou melhoria na VFC (MARQUIS et al., 2008). Demonstrando a importância de um volume e ou intensidade adequada para uma população de risco.

Um aspecto que pode ter influenciado para que o grupo CAF não tenha apresentado tais benefícios possa ser as adaptações ao TF, como o princípio da sobrecarga, já que após um período de treinamento o organismo se adapta a tal carga, necessitando o aumento de volume ou intensidade, para assim apresentar ganhos adicionais. Sendo que, estas duas variáveis (volume e intensidade) deverão sempre estar adequadas às fases de treinamento, seguindo uma orientação de interdependência entre si. Ainda segundo Tubino: “Na maioria das vezes, o aumento dos

estímulos de uma dessas duas variáveis é acompanhado da diminuição da abordagem em treinamento da outra” (TUBINO, 1984).

Devido à presença de poucos estudos que avaliem diferentes intensidades e volume de treinamento físico, serão necessárias mais pesquisas que estudem indivíduos que possuem complicações metabólicas e cardiovasculares assim como as que estão presentes na SM, para assim prescrevermos de forma adequada e individualizada o treinamento físico para o portador da SM.

O grupo que recebeu frutose e realizou o treinamento de corrida (COF) apresentou aumento do IP, SDNN, VAR RR em relação ao grupo F. Embora, tais indicadores tenham aumentado, não foi restabelecido totalmente, uma vez que continuaram inferiores aos valores observados no grupo C. Já para RMSSD, LF e HF seus valores se equipararam aos observados no grupo C. Souza et al., (2007) demonstraram em seu estudo que a VFC estava reduzida em ratos diabéticos sedentários e que o treinamento físico foi eficaz em aumentar a VFC quando comparado com o grupo sedentário. O mesmo ocorreu em ratos controle que foram submetidas ao treinamento físico.

Pode-se observar correlação negativa entre o índice SDNN e triglicérides e entre variância total e tecido adiposo. Este dado sugere que a diminuição dos níveis de triglicérides e tecido adiposo promove o aumento da variabilidade da FC, já que estes resultados não se alteraram no grupo CAF de forma tão exacerbada como no grupo COF.

O treinamento físico vem se demonstrando uma ferramenta positiva para aumentar a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos normais ou com alguma patologia, no estudo que avaliou os efeitos do exercício físico na variabilidade da frequência cardíaca pós angioplastia coronária, observou que, após 8 semanas de treinamento físico a modulação parassimpática

estava aumentada no grupo exercitado em relação ao grupo controle, concluindo que a VFC pode ser estendida para avaliar o efeito do treinamento físico sobre a disfunção autonômica cardíaca em pessoas pós angioplastia coronária (TSAI et al., 2006). Neste mesmo caminho agora estudando pacientes sobreviventes de parada cardíaca súbita, que realizaram TF por 8 semanas de forma supervisionada, aeróbia 60% - 80% da FC máxima, além de realizarem caminhadas no tempo livre, de forma monitorada, foi observado que o consumo de oxigênio, variáveis metabólicas, VFC como os componentes HF, RMSSD, Prr50 foram melhorados após 8 semanas de exercício (DOUGHERTY et al., 2008). Já se tratando de uma população feminina, um estudo realizado com mulheres menopausadas que possivelmente apresentam uma menor VFC e realizaram exercício físico por 6 meses, foi observado que o treinamento físico de intensidade moderada é suficiente para melhorar a VFC em mulheres previamente sedentárias pós menopausadas (EARNEST et al., 2008).

Se tratando de uma população de risco como os portadores de síndrome metabólica, vale ressaltar que diversos estudos vêm demonstrando uma melhor VFC em populações de risco. O estudo de Bhagyalakshmi e colaboradores (2007) avaliando o efeito do exercício supervisionado na variabilidade da frequência cardíaca no diabetes mellitus tipo 2, constatou que exercício regular supervisionado melhora significativamente a VFC em pacientes com DM tipo 2, que pode influenciar positivamente no seu prognóstico a longo prazo.

Outro estudo deste grupo também verificou aumento da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes diabéticos após 12 meses de exercício (SRIDHAR et al., 2009). Os autores verificaram que o grau de aumento da VFC foi maior em pacientes diabéticos hipertensos do que em pacientes diabéticos normotensos. Além disso, os pacientes diabéticos hipertensos apresentaram diminuição na pressão arterial após o exercício físico regular. Sugerindo que há

mudança no balanço simpato-vagal cardíaco em favor de predominância parassimpática em pacientes diabéticos. No qual, o treinamento físico pode ser um meio eficaz para reverter a disfunção autonômica observada em diabetes tipo 2.

Um estudo que analisou a relação entre a prática de exercícios físicos no tempo de lazer com a SM em 5,620 adultos da população americana, usando diversas definições para a SM, observou que adultos que se engajam em atividades físicas no tempo do lazer, semelhante à recomendação atual de saúde pública podem ter uma diminuição no risco de desenvolver a síndrome metabólica, isto é muito relevante já que pesquisas já apontam que um a cada três adultos americanos possui a SM (CHURILLA et al., 2009). Vale ressaltar que apesar do grupo caminhada não ter se sobressaído em algumas variáveis em relação ao grupo corrida, alguns resultados observados são positivos para diminuir os riscos de eventos cardiovasculares. Um estudo realizado com mais de 73 mil mulheres após a menopausa comparando o exercício de caminhada com o exercício vigoroso observou que ambas as intervenções estão associadas com redução substancial na incidência de eventos cardiovasculares, independente de raça, idade e massa corporal. Esses achados corroboram com atuais práticas de programa de saúde pública que endossaram atividade de baixa intensidade, incluindo a caminhada em suas ações. Embora o exercício de maior intensidade não deva ser desencorajado para aqueles que escolhem uma maior intensidade e estão melhores condicionados, já que os resultados do presente estudo demonstram benefícios tanto metabólicos como cardiovasculares.

5.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica está associada a disfunções cardiovasculares, autonômicas e metabólicas. Este estudo demonstra evidências dos benefícios do exercício com controle de intensidade como uma abordagem não farmacológica no tratamento da SM, que, em parte, o treinamento físico realizado através da caminhada sem ajuste intensidade não mostrou ser tão eficaz, principalmente para atenuar as disfunções cardiovasculares e autonômicas. Assim, o presente estudo sugere que o treinamento físico sem ajuste de intensidade pode não trazer os mesmos benefícios no tratamento das disfunções presentes na síndrome metabólica quando comparado à um treinamento físico com ajuste de intensidade. Tais achados podem ter importantes implicações clínicas se confirmadas em estudos futuros em pacientes portadores de síndrome metabólica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, F.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. **Diabetes Medicine**, v.15, p.539-5539, 1998.

ANDERSSON, S.A.; CARROLL, S.; URDAL, P.; HOLME, I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo diet and exercise study. **Medicine & science in sports**. v.17, p. 687-695, 2007.

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

BALBINOTT, A.W.; IRIGOYEN, M.C.; BRASILEIRO-SANTOS, M.S.; ZOTTIS, B., DE LIMA, N.G.; PASSAGLIA, J.; SCHAAN, B.D. Dose-dependent autonomic dysfunction in chronic L-NAME-hypertensive diabetic rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. v.46, p.563-569, 2005.

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, p.2190-2194, 1988.

BASCIANO, H., FEDERICO, L., ADELI, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. **Nutrition & Metabolism**, p.2-35, 2005.

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

BHAGYALAKSHMI S, NAGARAJA H, ANUPAMA B, RAMESH B, PRABHA A, NIRANJAN M, SHREEDHARA, A. Effect of supervised integrated exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus. **Kardiologia Polska**; v.65, p.363-367, 2007.

BLAIR, S.N.; CHENG, Y.; HOLDER, S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?. **Medicine Science in Sports & Exercise**. V.33, p. s379-399, 2001.

BLAIR SN; KOHL HW 3RD; PAFFENBARGER RS JR; CLARK DG; COOPER KH; GIBBONS LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. **JAMA**, v.262, p. 2394-401, 1989.

BLAIR, S.N.; GOODYEAR, N.N.; WYNNE, K.L.; SAUNDERS, R.P. Comparison of dietary and smoking habit changes in physical fitness improvers and nonimprovers. **Preventive Medicine**. v.13, p.411-420. 1984B.

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

BORGES, P.K.O; GIMENO, S.G.A; TOMITA, N.E; FERREIRA, S.R. Prevalência e características associadas à síndrome metabólica em nipo-brasileiros com e sem doença periodontal. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, 2007.

BRADBURY, S.; EGGLESTON, C. Postural hypotension. A report of three cases. **American Heart Journal**, v 1, p.173-86, 1925.

BRITO, J.O.; PONCIANO, K.; FIGUEROA, D.; BERNARDES, N.; SANCHES, I.C.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.41, p.804-808, 2008.

BRITO, J.O; DE ANGELIS, K. **Sobrecarga de frutose induz disfunção metabólica e cardiovascular em ratas**. In: X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2006, Ribeirão Preto - SP. X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, 2006.

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- 1015, 1978.

BURGOMASTER, K. A; HOWARTH, K.R; PHILLIPS, S.M; RAKOBOWCHUK, M. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. **Journal of Physiology**, v.586, p.151-160, 2008.

CANNON, W.B. The Wisdom of the Body. **Physiol Rev** .New York: W.W. Norton; 1939.

CHURILLA, J.R; FITZHUGH, E.C. Relationship between leisure-time physical activity and metabolic syndrome using varying definitions: 1999-2004 NHANES. **Diabetes & Vascular Research**, v.6, p.100-109, 2009.

CIOLAC, E.G.; GUIMARÃES, G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v.10 n.4, p.319-324, 2004.

CUNHA, T.S.; FARAH, V.; PAULINI, J.; PAZZINE, M.; ELASED, K.M.; MARCONDES, F.K.; et al. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. **Regul Pept**; v. 139(1-3). 2007.

DANEV, S.; NIKOLOVA,R.; KEREKOVSKA, M.; SVETOSLAVOV, S. Relationship between heart rate variability and hypercholesterolaemia. **Center European Journal Public Health** v.5, p.143-146, 1997.

DAY, C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. **Diabetes and vascular disease research**. v. 4, p.1, 2007.

DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M.C.; MORRIS, M. Diabetes and cardiovascular autonomic dysfunction: Application of animal models. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical** v,145, p.3-10, 2009.

DE ANGELIS K, BRASILEIRO-SANTOS MS, IRIGOYEN MC. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande Do Sul**, v.3, p.1-7, 2004b

DE ANGELIS, K.L.D.; WICHI, R.B.; JESUS, W.W.; 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, 2004a.

DE ANGELIS, K.; HARTHMANN, A.D.; PARENTE COSTA, L.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Improvement of circulation control in trained diabetic rats: role of baroreflex sensitivity and blood flow distribution. **Hypertension**, v. 40, p.407, 2002b.

DE ANGELIS, K.; SCHAAN, B.D.; MAEDA, C.Y.; DALL'AGO, P.; WICHI, R. B.; IRIGOYEN, M.C. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Brazilian Journal of Medicine and Biological Research** 35, 1091-1100. 2002a.

DE ANGELIS, K; OLIVEIRA, AR; DALL'AGO, P; PEIXOTO, LRA; GADONSKI, G; FERNANDES, TG; IRIGOYEN, MC. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, 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.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. **Hypertension**, v 30,n.3 II, p. 767-771, 1997.

DOUGHERTY, CM ; GLENNY, R.; KUDENCHUK, P.J. Aerobic Exercise Improves Fitness and Heart Rate Variability After an Implantable Cardioverter Defibrillator. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v, 28 n, 5: 307–311. 2008.

DURSTINE, J.L.; HASKELL, W.L. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. **Exercise Sports Science Review**, v. 22, p. 477-521, 1994.

EARNEST, C.P; LAVIE, C.J;BLAIR, S.N;CHURCH, T.S. Heart Rate Variability Characteristics in Sedentary Postmenopausal Women Following Six Months of Exercise Training: The DREW Study. **Plosone**.V, 3 n, 6, 2008.

ELLIOTT, S.S.; KEIM,N.L.; STERN, J.S.; TEFF, K.; HAVEL, P.J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.76, p.911-922, 2002.

EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YOUNG, R.J.; CLARKE,B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: **10 years experience in diabetes: Diabetes Care**, v. 8, p. 491-498, 1985.

FARAH, V.; ELASED, K.M.; CHEN, Y.; KEY, M.P.; CUNHA, T.S.; IRIGOYEN, M.C., MORRIS, M., Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. **Autonomic Neuroscience**, v.130, p.41-50, 2006.

FARAH, V.; ELASED, K.M.; MORRIS, M.Genetic and dietary interactions: role of angiotensin AT1a receptors in response to a high-fructose diet. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*, v.293 n.2, p.1083-9. Epub, 2007.

FAZAN, R JR.; BALLEJO, G.; SALGADO, M.C.; MORAES, M.F.; SALGADO, H.C, Heart rate variability and baroreceptor function in chronic diabetic rats: **Hypertension**, v.30, p.632-635, 1997.

FERNÁNDEZ J.M, DA SILVA-GRIGOLETTO M.E, RUANO-RUIZ J.A, CABALLERO-VILLARRASO J, MORENO-LUNA R, TÚNEZ-FIÑANA I, TASSET-CUEVAS I, PÉREZ-MARTÍNEZ P, LÓPEZ-MIRANDA J, PÉREZ-JIMÉNEZ F. Fructose modifies the hormonal response andmodulates lipid metabolism during aerobic exercise after glucose supplementation. *Clinical Science*, v.116, p. 137-145, 2009.

FORD, E.S.; GILES, W.H. A comparision of the prevalence of the metabolic syndrome using two poposed definitions. *Diabetes Care*, v.26, p.575-581, 2003.

FRANCHINI, K.G.; KRIEGER, E.M. Bradycardic responses to parassimpática stimulation and methacholine injection in sino-aortic denervated rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.22, p757-60, 1989.

FRATTOLA, A.; PARATI, G.; CUSPIDI, C.; ALBINI, F.; MANCIA, G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability: **Journal of Hypertension**, v.11, p.1133-1137, 1993.

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

GALIPEAU, D.; VERMA, S.; MCNEILL, J.H. Female rats are protected against fructose-induced changes in metabolism and blood pressure. **American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology**, v.283, p.2478-2484. 2002.

GANG, H.; QIAO, Q.; TUOMLIEHTO, J.; BALKAU, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; PYORALA, K. For the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-

cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. **Arch Intern Med**, v.164, p.1066-1076, 2004.

GAVA, N.S.; VERAS-SILVA, A.S.; NEGRAO, C.E.; KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v26, p.1129-1133, 1995

GIANNOPOULOU, I.; PLOUTZ-SNYDER, L.L.; CARHART, R.; WEINSTOCK, R.S.; FERNHALL, B.; GOULOPOULOU, S.; KANALEY, J.A. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.90, p.1511-8, 2005.

GIRMAM, C.J.; RHODES, T.; MERCURI, M.; PYORALA, K.; KJEKSHUS, J.; PEDERSENT, R. et al. for the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (**AFCAPS/TexCAPS**). *Am J Cardiol*, v.93, p.136-141, 2004.

GREGOIRE, J.; TUCK, S.; YAMAMOTO, Y.; HUGHSON, R. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v.21, n.6, p.455-70, 1996.

GUSTAT, J.; SRINIVASAN, S.R.; ELKASABANY, A.; BERENSON, G.S.; Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.55, p.997-1006, 2002.

HAFFNER, S.; TAEGTMEYER, H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. **Circulation**, v.108, p.1541-1545, 2003.

HALLFRISCH, J. Metabolic effects of dietary fructose. **FASEB J** 4, p.2652-2660. 1990.

HALLFRISCH J; REISER S; PRATHER ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 37, p.740-8, 1983.

HALLFRISCH, J.; LAZAR, F.; JORGENSEN, C.; REISER, S. Insulin and glucose responses in rats fed sucrose or starch. **American Journal of Clinical Nutrition**, 32:787-793, 1979.

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

HARAM, P.M.; KEMI, O.J.; LEE, S.J.; BENDHEIM, M.O.; AL-SHARE, Q.Y.; WALDUM, H. L.; GILLIGAN, L.J., KOCH, L.G., BRITTON, S.L., NAJJAR, S.M., WISLOFF, U., Aerobic

interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. **Cardiovascular Research**, v.81, p.723-732, 2009.

HARATI, M.; ANI, M.; MESSRIPOUR, M. Effect of Vanadyl Sulfate on Fructose-Induced Insulin Resistance Rat. **Iranian Biomedical Journal**, v.4, p.179-182, 2003.

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

HENRISSSEN, E.J. Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **Journal of Applied Physiology**, v.93, p.788-796, 2002.

HOLLOSZY, J.O.; SCHULTZ, J., KUSNIERKIEWICZ, J., HAGBERG, J.M., EHSANI, A.A., Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. Brief review and some preliminary results. **Acta Medicine Scandinavica**, v.711, p.55-65, 1986.

HOWARTH, F. C., ALMUGADDUM, F. A., QURESHI, M. A., LJUBISAVIJEVIC, M., Effects of varying intensity exercise on shortening and intracellular calcium in ventricular myocytes from streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.317 p.161-167, 2008.

HSIEH, P.S.; HUANG, W.C., Neonatal chemical sympathectomy attenuates fructose-induced hypertriglyceridemia and hypertension in rats. **Chinical Journal of Physiology**, v.44, p.25-31, 2001.

HWANG IS, HO H, HOFFMAN BB, REAVEN GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **Hypertension**, v.10, n.5, p.512-6, 1987.

IRIGOYEN, M.C.; PAULINI, J.; FLORES, L.J.; FLUES, K.; BERTAGNOLLI, M.; MOREIRA, E.D.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; BELLO-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, 2005.

IRIGOYEN, M.C.; LACCHINI, S.; DE ANGELIS K.; MICHELINI L.C. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? **Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo**, v. 1, p.20-45, 2003.

IRIGOYEN, M.C & KRIEGER, E.M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Brazilian Journal Of Medical Biological Research**, n.31,p.1213-20, 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, Pt 2, p.1111-6. 1995.

IRIGOYEN, M.C.; MOREIRA, E.D.; CESTARI, I.A.; KRIEGER, E.M. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**; v. 24, p.219-22, 1991.

ISOBE, K; ZENG Q, FU L, OHKOSHI N, OHMORI H, TAKEKOSHI K, KAWAKAMI Y. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. *Life Sciences*, v. 80, p. 454-459, 2006.

JAKICIC, J.M.; CLARK, K.; COLEMAN, E.; DONNELLY, J.E.; FOREYT, J.; MELANSON, E.; VOLEK, J.; VOLPE, S.L. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine Sci Sports Exerc** v. 33, p.2145-2156, 2001.

JOHNSON, J. L ; SLENTZ, C.A ; HOUMARD, J.A ; SAMSA, G.P ; DUSCHA, B.D ; AIKEN, L.B ; MCCARTNEY, J.S ; TANNER, C.J ; KRAUS, W.E. Exercise Training Amount and Intensity Effects on Metabolic Syndrome (From Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). **American Journal of Cardiology**. v.100 n.12, p.1759–1766, 2007.

KAMIDE, K.; RAKUGI, H.; HIGAKI, J.; OKAMURA, A.; NAGAI, M.; MORIGUCHI, K.; OHISHI, M.; SATOH, N.; TUCK, M.L.; OGIHARA, T. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. **American Journal of Hypertension**, v. 15, p.66-71, 2002.

KARASON, K.; MOLGAARD, H.; WIKSTRAND, J.; SJOSTROM, L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. **American Journal of Cardiolvascular**. v. 83, p.1242-1247, 1999.

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.

KELISHADI, R. Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. **Epidemiologic Reviews**. v. 29, 2007.

KEMI, O.J.; HARAM; WISLOFF, U; ELLINGSEN, O. Aerobic Fitness Is Associated With Cardiomyocyte Contractile Capacity and Endothelial Function in Exercise Training and Detraining. **Circulation**.v. 109, p.2897-2904, 2004.

KEMI, O.J; HARAM, P.M.; LOENNECHEN, J.P; OSNESC, J.B; SKOMEDALC, T; WISLOFFA, U; ELLINGSENA, O. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness cardiomyocyte contractility, and endothelial function. **Cardiovascular Research**, v. 67, p.161 – 172, 2005.

KIKUYA, M.; A HOZAWA; T. OHOKUBO; I. TSUJI; M MICHIMATA; M. MATSUBARA; M. OTA; K. NAGAI; T. ARAKI; H. SATOH; S. ITO; S. HISAMICHI; Y. IMAI. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. **Hypertension**, v. 36, p.901-906, 2000.

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.1462-7, 1995.

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, p.945-949, 2002.

LA ROVERE, M.T.; BIGGER, J.T.J.R.; MARCUS, F.I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **ATRAMI** (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: *Lancet*; v.351, n.9101, p.478-84, 1998.

LAKKA,T.A.; LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, H.M.; MANNIKKO, N.; NISKANEN, L.K.; RAURAMAA, R.; SALONEN, J.T. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Medicine Sciences Sports and Exercise**. v.35, p.1279-1286, 2003.

LAKKA, H.M.; LAAKSONDEN, D.E.; LAKKATA, NISKANEM, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, v.288, p2709-2716, 2002.

LEE, C.D; BLAIR, S.N; JACKSON, A.S. Cardiorespiratory fitness, body composition , and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. **America Journal of Clinical Nutrition**. V.69, p. 373-380, 1999.

LEVINE, R. Monosaccharides in health and disease. *Annual Review of Nutrition*, v.6, p.211-24, 1986.

LIAO, D.R.P.; SLOAN, W.E.; CASCIO, A. R.; FOLSOM, A. D.; LIESE, G .W.; EVANS, J.; CAI, A. R.; SHARRETT. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study: **Diabetes Care**, v. 21, p. 2116-2122, 1998.

LOPES, H. F. Hipertensão, Obesidade, Resistência À Insulina E síndrome metabólica. *Rev Bras Hipertens*, v.12, n.3, p.154-158, 2005.

LOPES, H.F. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 4, p.539-43. 2004.

MACHIDA, S.; KARIYA, F.; KOBAYASHI, K.; NARUSAW, A.M. Lack of effect of running training at two intensities on cardiac myosin isozyme composition in rats. **Japanese Journal of Physiology**, v.50, p.577-583, 2000.

MAEDA, C.Y.; FERNANDES, T.G.; TIMM, H.B.; IRIGOVEN, M.C. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. **Hypertension**, v. 26, n.6, p.1000-1004, 1995.

MALLIANI, A.M. ; PAGANI, F.; LOMBARDI, S.; CERUTTI. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, p. 482-492, 1991.

MANSON, J.E; GREENLAND, P; LACROIX, A.Z; STEFANICK, M.L; MOUTON, C.P; OBERMAN, A; PERRI, M.G; SHEPS, D.S; PETTINGER, M.B; SISCOVICK, D.S. **The new England journal of medicine**, v.347, p.716-725, 2005.

MARQUIS, K.; MALTAIS, F.; LACASSE, Y.; LACOURCIERE, Y; FORTIN, C; POIRIER, P. Effects of aerobic exercise training and irbesartan on blood pressure and heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Canadian Respiratory Journal**, v.15, n.7, 2008.

MATSUDO, S.M, et al. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. **Revista Brasileira Ciência e Movimento**, v.10, p.41-50, 2002.

MATSUDO, S.M, et al. The agita São Paulo Program as a model for using physical activity to promote health. **Revista Panamericana de Salude Publica/Pan American Journal Public Health** . v.14, p.4, 2003.

MAYES, P.A. Intermediary metabolism of fructose. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, p.754S-765S, 1993.

MCNEILL, J.H.; YUEN, V.G.; TRAN, L.T. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 332, p.145-159, 2009.

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, p.851-857, 2003.

MILLER, A.W.; SIMS, J.J.; CANAVAN, A.; HSU, T.; UJHELYI, M.R. Impaired vagal reflex activity in insulin-resistant rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 33, p.698-702, 1999.

MORGADO, A.; SCHNEIDER, S. H. Sport medicine for the diabetic athlete. **New Jersey Medicine**, v. 88, p.651-654, 1991.

MOSCA, L., APPEL, L.J., BENJAMIN, E.J., BERRA, K., CHANDRA-STROBOS, N., FABUNMI, R.P., GRADY, D., HAAN, C.K., HAYES, S.N., JUDELSON, D.R., KEENAN, N.L., MCBRIDE, P., OPARIL, S., OUYANG, P., OZ, M.C., MENDELSON, M.E., PASTERNAK, R.C., PINN, V.W., ROBERTSON, R.M., SCHENCK-GUSTAFSSON, K., SILA, C.A., SMITH, S.C. JR, SOPKO, G., TAYLOR, A.L., WALSH, B.W., WENGER, N.K., WILLIAMS, C.L. e AHA. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**; 24(3):e29-50, 2004.

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

NAKAGAWA, T.; TUTTLE, K.R.; SHORT, R. A.; JOHNSON, R.J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v.1, p.80-86. 2005.

NAKAZONE, M.A. et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de ncep-atpiii e idf. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.53, p.407. 2007.

NCEP- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) **JAMA**, n.285, p.2486-2497, 2001.

NEGRÃO, C.E.; BARRETO, A.C.P. **Cardiologia do exercício – Do atleta ao cardiopata**. Editora Manole, v.1, p.1-8, 2005.

NEGRAO, C.E.; MOREIRA, E.D.; SANTOS, M.C.L.M.; FARAH, V.M.A.; KRIEGER, E.M. Vagal function impairment after exercise training. **American Physiological Society**, v.72, n.5, p.1749-1753, 1992.

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

NOCK, N.L. LARKIN, E.K. PATEL, S.R. REDLINE, S. Empirical Evidence for “Syndrome Z”: A Hierarchical 5-Factor Model of the Metabolic Syndrome Incorporating Sleep Disturbance Measures. **SLEEP**, V. 32, N. 5, 2009.

OHKAWARA, K.; TANAKA, S.; MIYACHI, M.; ISHIKAWA-TAKATA, K.; TABATA, I. A dose–response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. **International Journal of Obesity**, v. 31, p.1786–1797, 2007.

OLMI, P.C.B. et al. Prevalência de síndrome metabólica nos pacientes atendidos no ambulatório médico da UNESC. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 38, 2009.

PAFFENBARGER, R.S.J.R.; JUNG, D.L.; LEUNG, R.W.; HYDE, R.T. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. **Annals Internal of Medicine**, v. 23, p.319-32, 1991.

PARATI, G.G.; POMIDOSSI, F.; ALBINI, D.; MALASPINA, G.; MANCIA. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension: **Journal of Hypertension**, v. 5, p. 93-98, 1987.

PASCHOAL, M.A.; TREVIZAN, P.F.; SCODELER, N.F. Heart Rate Variability, Blood Lipids and Physical Capacity of Obese and Non-Obese Children. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n.3, p.223-229, 2008.

PEDERSEN, B.K.B.; SALTIN, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 16, n.1, p. 3–63, 2006.

PESCATELLO, L.S.; FRANKLIN, B.A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W.B.; KELLEY, G.A.; AND RAY C.A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Medicine Sciences Sport Exercices**, v. 36, p.533-553, 2004.

PONCIANO, K.R, DE ANGELIS, K.L.D. Efeitos do treinamento físico na Síndrome Metabólica durante o Climatério: evidências em um modelo experimental. In: XII Simpósio Multidisciplinar da Universidade São Judas Tadeu, 2006, São Paulo - SP. **Anais do XII Simpósio Multidisciplinar da Universidade São Judas Tadeu**, 2006(a).

PONCIANO, K.R, DE ANGELIS, K.L.D. Treinamento físico induz melhora no perfil hemodinâmico e metabólico em um modelo experimental de síndrome metabólica e menopausa. XXIX Simpósio Internacional De Ciências Do Esporte-, 2006, São Paulo- SP. **XXIX Simpósio Internacional De Ciências Do Esporte**, 2006 (b).

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Internation Journal of Cardiology**, v. 84, p.1-14, 2002.

REIS, A.F; BASTOS, B.G; MESQUITA, E.T, ROMÊO, L.J; NÓBREGA, A.C.L. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v.70, p.193-199, 1998.

REISER, S. Effects of Dietary Sugars in Metabolic Risk Factors Associated with Heart Disease . **Nutrition. Health**, v.3, p. 203-16, 1985.

REISER, S.; HALLFRISCH, J. Insulin sensitivity and adipose tissue weight of rats fed starch or sucrose diets ad libitum or in meals. **Journal of Nutrition**, v.107, p.147-155, 1977.

RODRIGUES, B; IRIGOYEN, M.C; DE ANGELIS, K. Correlação entre velocidade do teste de esforço máximo e consumo de oxigênio (VO₂) em ratos. **FIEP Bulletin**, jan 2006, in press.

ROLIM, N.P.L; MATTOS, K.C; BRUM, P.C; BALDO, M.V.C; MIDDLEKAUFF, H.R; NEGRÃO, C.E. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, p.297-304, 2006.

ROYER, M.; CASTELO-BRANCO, C.; BLÜMEL J. E. *et al.* The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): Prevalence of the Metabolic Syndrome in Postmenopausal Latin American Women. **Climateric**, v. 10, 2007.

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.

SALAROLI, L.B; BARBOSA, G.C; MILL, J.G; MOLINA, M.C.B. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.51, p.7, 2007.

SANDERCOCK, G.R.H; BROMLEY, P.D; BRODIE, D.A. Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis. **American College of Sports Medicine**, v.37, p.433-439, 2004.

SCHAAN, B.D.; DALL'AGO, P.; MAEDA, C.Y.; FERLIN, E.; FERNANDES, T.G.; SCHMID, H.; IRIGOYEN, M.C. Relationship between cardiovascular dysfunction and hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.37, p.1895-1902. 2004.

SCHAEFER, E.J.; GLEASON, J.A.; DANSINGER, M.L. Dietary Fructose and Glucose Differentially Affect Lipid and Glucose Homeostasis. **American Society for Nutrition**, v.139, p. 1257S-1262S, 2009.

SILVA, G.J.; BRUM, P.C.; NEGRAO, C.E.; KRIEGER, E.M. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 30, p.714-719. 1997.

SILVA, M.; Relação entre adiponectina e distúrbios metabólicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 32, p.847-850, 2004.

SONG, D.; ARIKAWA, E.; GALIPEAU, D.; BATTELL, M.; McNEILL, J.H. Androgens are necessary for the development of fructose-induced hypertension. **Hypertension**, v. 43 p.667-672, 2004.

SOUZA, S.B.C.; FLUER, 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, p. 786-791, 2007.

SRIDHAR, B; HALEAGRAHARA, N; BHAT, R; KULUR, A.B; AVABRATHA, S; ADHIKARY, P. Increase in the Heart Rate Variability with Deep Breathing in Diabetic Patients after 12-Month Exercise Training. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**. v.220, p. 107-113, 2009.

STEFANICK, M.L.; MACKEY,S.; SHEEHAN, M. et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low level of HDL cholesterol and high of LDL cholesterol. **New England of Medicine**. 1998.

STEIN,P.K. R .E. KLEIGER. Insights from the study of heart rate variability. **Annu.Rev.Med.**, v. 50, p.249-261. 1999.

STEVEN, M. HAFFNER, MD. Risk Constellations in Patients with the Metabolic Syndrome: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Patterns. **The American Journal of Medicine**, v.119. p. 3S-9S, 2006.

SU, D.F.; MIAO, C.Y. Blood pressure variability and organ damage. **Clinical Experimental Pharmacology and Physiology** v. 28, p.709-715. 2001.

SUZUKI, M.; NOMURA, C.; ODAKA, H.; IKEDA, H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v.74, p297-302. 1997.

TASK FORCE - Heart Rate Variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation and **Clinical Use**. **Circulation**, v. 93, n.5, p.1043-1065, 1996.

TEFF, K.L.; ELLIOTT, SS.; TSCHOP, M; KIEFFER, T.J; RADER, D; HEIMAN; M; TOWNSEND, R.R; KEIM, N.L; D ALESSIO, D; HAVEL, P.J. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, p.2963-2972, 2004.

TJONNA, A.E, et al. Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome: A Pilot Study. **Circulation**, v.118, p.346-354, 2008.

TRAN, L.T.; YUEN, V.G.; MCNEILL, J.H. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 332, p.145-159, 2009.

TSAI, M.W.; CHIE W.C.; KUO T.B; CHEN, M.F; LIU, J.P; CHEN, T.T; WU, Y.T. Effects of Exercise Training on Heart Rate Variability After Coronary Angioplasty. **Physical Therapy** . v. 86, n.5 . May 2006.

TUBINO, M.J.G.; Metodologia científica do treinamento desportiva. São Paulo: Ibrasa, 1984.

TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; LOUHERANTA, A.; RASTAS, M.; SALMINEN, V.; UUSITUPA, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n.18, p.1343-1350, 2001.

VERMA, S.; BHANOT, S.; MCNEILL, J.H. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension. **European Journal Pharmacol**, v. 373, p.1-4, 1999.

WHELTON, S.P.; CHIN, A.; XIN, X.; H.E. J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Annals Internal of Medicine**, v. 136, p.493-503, 2002.

WICHI R.B; DE ANGELIS K; JONES L; IRIGOYEN M.C. A brief review of chronic exercise intervention to prevent autonomic nervous system changes during the aging process. **CLINICS**, v. 64, p.253-8. 2009.

YOSHIDA, K.; KAWAMURA, T.; X.U.H.L.J.I.L.; MORI, N.; KOHZUKI, M. Effects Of Exercise Training On Glomerular Structure In Fructose-Fed Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 26, p.907-914, 2003.

ZAVARONI, I.; SANDER, S.; SCOTT, S.; REAVEN, G.M. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. **Metabolism**, v. 29, p.970-973, 1980.

ZENG, Q; FU, L; TAKEKOSHI, K; KAWAKAMI, Y; ISOBE, K. Effects of short-term exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. **New England of Medicine**, v. 14, p.261-265, 2007.

7. ANEXOS

Anexo 01 – CRONOGRAMA.

As seguintes etapas foram cumpridas:

Meses	2008		2009						2010				
	Set / Out	Nov / Dez	Jan / Feb	Mar / Abr	Mai / Jun	Jul / Ago	Set / Out	Nov / Dez	Jan / Feb	Mar / Abr	Mai / Jun	Jul / Ago	Set
Indução da Síndrome Metabólica (GC, FS)	X	X	X										
Avaliações hemodinâmicas dos grupos sedentários (FS, GC)			X										
Aquisição de Dados (FS, GC)			X	X									
Tabulação e Análise de Dados (FS, GC)				X	X	X							
Indução da Síndrome Metabólica (CAF, COF)					X	X	X						
Protocolos de Treinamento Físico (CAF, COF)							X						
Avaliações hemodinâmicas dos grupos treinados (CAF, COF)								X					
Aquisição de Dados (CAF, COF)								X	X				
Tabulação e Análise de Dados (CAF, COF)									X	X	X		
Discussão de Dados						X	X	X	X	X	X	X	
Revisão Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Divulgação Científica								X	X	X	X	X	X
Elaboração do Relatório											X	X	X
Divulgação													X

Anexo 02 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.



UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

FORMULÁRIO Nº 9

AMC - Serviços Educacionais S/C Ltda
Rua Taquari, 546 - Mooca - São Paulo - SP
CEP 03166-000
PABX: 6099-1999 - FAX: 6099-1692



PARECER CONSUBSTANCIADO

Protocolo: **063/06**

Título do Projeto: Respostas cardiovasculares e metabólicas frente à realização de diferentes programas de treinamento físico em ratos wistar tratados com sobrecarga de frutose.

Professor Orientador: Prof. Dr. Rogério Brandão Wichi

Grupos temáticos: III- Projeto fora de áreas temáticas especiais

Decisão: Aprovado com Recomendações

Resumo dos Autores:

Apesar de diferentes estudos demonstrarem os efeitos benéficos do exercício físico sobre os distúrbios cardiovasculares e metabólicos, são escassos estudos que avaliem os efeitos do treinamento físico (TF) em um modelo experimental de Síndrome Metabólica (SM) através da sobrecarga de frutose. Além disso, sabemos que o TF só traz benefícios no tratamento de doenças crônicas quando bem controlado (frequência, intensidade e duração). Assim, os objetivos deste projeto de pesquisa serão: 1- Estudar os efeitos crônicos de diferentes programas de TF no tratamento das disfunções metabólicas e no controle cardiovascular de ratos submetidos à sobrecarga de frutose (Estudo 1); 2- Investigar os efeitos de diferentes programas de TF na capacidade de realizar esforço e sua relação com o controle neuro-humoral do metabolismo e do sistema cardio-respiratório de ratos submetidos à sobrecarga de frutose. Para cada estudo serão utilizados 4 grupos distintos (Controle, Frutose, TF Controlado e TF não Controlado. Ratos machos Wistar receberam D-frutose na água de beber (100 g/L) durante 18 semanas. O TF será iniciado após 10 semanas de tratamento com frutose. No TF Controlado os animais serão submetidos a corrida em esteira (50-60% da velocidade máxima de corrida, obtida através de um teste de esforço) com controle e ajuste da intensidade ao longo do protocolo. No TF não Controlado os animais serão submetidos a caminhada em esteira (velocidade constante de 0,3km/K) sem ajustes ao longo do protocolo. O TF em ambos os grupos será realizado por 8 semanas (60 minutos/dia, 5 vezes/semana). Serão avaliadas as respostas hemodinâmicas (PA, FC, controle autonômico e reflexo da PA), metabólicas (glicemia, triglicérides, resistência à insulina, lactato, VO₂) e humorais (IGF-1, Leptina e ECA). Acreditamos que este estudo possa contribuir não apenas para a área da Educação Física, mas para toda área da saúde, demonstrando a importância do TF controlado no manejo da SM.

Parecer do COEP:

O COEP/USJT julga que os procedimentos apresentados estão adequados para a obtenção dos objetivos propostos no presente estudo, todavia, recomenda que:

os autores revisem os critérios de exclusão, haja visto que não são o oposto aos de inclusão; citem a metodologia para determinação das medidas de fluorescência; explicito o teste estatístico complementar à ANOVA; insira as figuras citadas no texto, que estão ausentes no projeto; revejam as referências bibliográficas que não concordam com as citações no texto, sendo, porém, adequadas e atualizadas; Revejam a redação do texto, pois alguns trechos deixam margem a dúvidas.

O COEP/USJT deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao COEP.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao COEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Os Relatórios Parciais e Final devem ser apresentados ao COEP na forma de arquivo eletrônico (CD-R) exclusivamente, em 2 vias, inicialmente, em **01/12/2007** e ao término do estudo em **01/12/2008**.

Data: 22/02/2007

Assinatura:

Prof.ª Ms. Cláudia Borim da Silva
Secretária do COEP/USJT

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](#)