

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

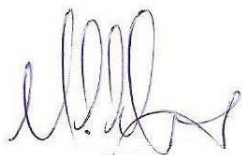
INSTITUTO DE BIOLOGIA

MARCELO JOSÉ MACHADO RODRIGUES

**“EXERCÍCIO DE NATAÇÃO PREVINE ALTERAÇÕES
CARDIOVASCULARES, BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS
INDUZIDAS POR DIETA HIPERLIPÍDICA EM RATOS WISTAR”**

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato (a)
Marcelo José Machado
Rodrigues
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biologia para
obtenção do Título de Mestre
em Biologia Funcional e
Molecular, na área de
Fisiologia.



Orientador: Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas

Campinas, 2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP**

R618e

Rodrigues, Marcelo José Machado
Exercício de natação previne alterações
cardiovasculares, bioquímicas e histológicas induzidas por
dieta hiperlipídica em ratos Wistar / Marcelo José Machado
Rodrigues. – Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: Miguel Arcanjo Areas.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Biologia.

1. Dieta hiperlipídica. 2. Natação. 3.
eletrocardiografia. 4. Pressão arterial. 5. Ratos. I.
Areas, Miguel Arcanjo. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

Título em inglês: Swimming exercise prevents cardiovascular, biochemists and histological alterations induced by high-fat diet in Wistar rats.

Palavras-chave em inglês: High-fat diet; Swimming; Electrocardiography; Blood pressure; Rats.

Área de concentração: Fisiologia.

Titulação: Mestre em Biologia Funcional e Molecular.

Banca examinadora: Miguel Arcanjo Áreas, Dora Maria Grassi-Kassisse, Felix Guillermo Reyes Reyes.

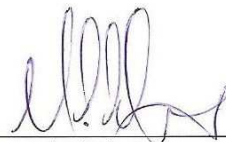
Data da defesa: 16/02/2009.

Programa de Pós-Graduação: Biologia Funcional e Molecular.

Campinas, 16 de Fevereiro de 2009

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Miguel Arcanjo Áreas (Orientador)



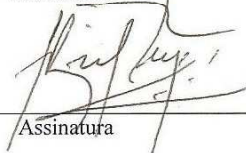
Assinatura

Profa. Dra. Dora Maria Grassi Kassis



Assinatura

Prof. Dr. Felix Guillermo Reyes Reyes



Assinatura

Profa. Dra. Maria Cristina Cintra Gomes Marcondes

Assinatura

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Assinatura

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Juliana, pelo incentivo, confiança, paciência e compreensão. Obrigado por seu amor e carinho!

Aos meus filhos Bruno e Vinícius, que tanto iluminam minha vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas, pelo seu empenho e dedicação na realização desse trabalho, pelos valiosos ensinamentos e amizade ao longo desses anos.

À Profa. Dra. Dora Maria Grassi Kassis, à Profa. Dra. Maria Cristina Cintra Gomes Marcondes e ao Prof. Dr. Felix Guillermo Reyes Reyes, pelas correções e sugestões, contribuindo de maneira extremamente significativa para a melhoria da qualidade desse trabalho.

À Profa. Dr. Helena Coutinho Franco de Oliveira pelo apoio no período do Programa de Estágio Docente (PED).

A todo corpo docente do Departamento de Fisiologia e Biofísica por contribuírem para minha formação.

Aos amigos do Laboratório: Gustavo, Luís, Brígida, Fernanda, Chico e Clodoaldo, pelo auxílio nos experimentos, pelos ensinamentos, amizade e companheirismo; e a todos os demais amigos do departamento.

À minha família: minha mãe Maria de Lourdes, meus irmãos Valcenir e Alexandre e minha irmã Valéria. Obrigado por sempre me apoiarem.

Ao meu sogro João Batista e minha sogra Elza, por todo incentivo, apoio e por compartilharem suas vidas.

A todos os funcionários do Departamento de Fisiologia e Biofísica e da Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Biologia.

A CAPES pelo apoio financeiro.

Agradeço a todas as pessoas que me ajudaram, direta ou indiretamente, na conclusão deste trabalho.

Sumário

<u>Resumo</u>	pág. 3.
<u>Abstract</u>	pág. 5.
<u>Tabela e Lista de Figuras</u>	pág. 7.
<u>I. Introdução</u>	pág. 14.
<u>II. Objetivo</u>	pág. 18.
<u>III. Metodologia</u>	pág. 19.
<u>III.a. Animais e Dieta</u>	pág. 19.
<u>III.b. Protocolo de Exercício</u>	pág. 21.
<u>III.c. Eletrocardiograma</u>	pág. 21.
<u>III.d. Pressão Arterial</u>	pág. 22.
<u>III.e. Determinação do Peso Corpóreo, de Tecidos e de Órgãos</u>	pág. 22.
<u>III.f. Análise Bioquímica</u>	pág. 22.
<u>III.g. Análise Histológica</u>	pág. 23.
<u>III.h. Análise Estatística</u>	pág. 23.

IV. Resultados e Discussão ----- pág. 24.

VI. Conclusões ----- pág. 47.

VII. Referências Bibliográficas ----- pág. 48.

Resumo

Dieta hiperlipídica pode desenvolver dislipidemia e alterar parâmetros cardiovasculares em humanos e em animais experimentais, exercendo papel determinante na progressão de doenças que apresentam aspectos semelhantes àqueles observados na Síndrome Metabólica. Por outro lado, o exercício físico pode ser eficaz tanto na prevenção quanto no tratamento de indivíduos portadores dessa síndrome. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do exercício de natação sobre as alterações induzidas pela dieta hiperlipídica na excitação e condução elétrica cardíaca, na pressão arterial, glicemia, lipídeos plasmáticos e histologia cardíaca em ratos wistar. Ratos Wistar machos foram distribuídos em quatro grupos (n=8): sedentário (SD), exercitado (EX), hiperlipídico sedentário (HSD) e hiperlipídico exercitado (HEX). O exercício foi constituído por duas sessões diárias de natação de 90 minutos cada, durante quatro semanas. A dieta hiperlipídica apresentou 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. Os animais foram pesados no início e no final do período experimental de 28 dias para determinação do ganho de peso corpóreo e dos pesos relativos do coração e gordura epididimal direita e esquerda. O eletrocardiograma (ECG) foi realizado com os ratos na posição supina e eletrodos inseridos na camada subcutânea das patas, nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF, sensibilidade 2N e velocidade de 50 mm/segundo com equipamento computadorizado (Heart Ware). A determinação das pressões arteriais sistólica, diastólica e média foi realizada com o equipamento BP-1-Analog single-channel transducer signal conditioner (World Precision Instruments). As concentrações plasmáticas de glicose, triacilglicerol e colesterol total foram obtidas ao final do período experimental com Kit E-CELM, método enzimático colorimétrico. Os cortes histológicos do coração foram corados pelos métodos de hematoxilina-eosina (HE), para análise histológica no microscópio Leica (40X) e utilizando-se o *software* Image Pro Plus. Utilizou-se do *software* Prisma Graph-Pad para a avaliação estatística através da análise de variância seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos,

considerando-se $p < 0,05$ como nível de significância. Foram obtidos os seguintes resultados: a) redução do ganho de peso corpóreo no grupo EX em relação ao SD e no grupo HEX em relação ao HSD; e aumento no grupo HSD em relação ao SD; b) redução do peso relativo da gordura epididimal no grupo HEX em relação ao HSD e aumento no HSD em relação ao SD; c) redução da concentração plasmática de triacilglicerol no grupo HEX em relação ao HSD e aumento no grupo HSD em relação ao SD; d) redução da concentração plasmática de colesterol total no grupo HEX em relação ao HSD e aumento no grupo HSD em relação ao SD; e) aumento da glicemia nos grupos HSD e HEX em relação aos seus respectivos controles, SD e EX; f) redução das pressões arteriais sistólica, diastólica e média no grupo HEX em relação ao HSD e aumento da pressão sistólica no grupo HSD em relação ao SD; g) aumento do peso relativo de coração no grupo EX em relação ao SD e no HEX em relação ao HSD; h) redução da frequência cardíaca de repouso no grupo EX em relação ao SD e no HEX em relação ao HSD; i) aumento da dispersão dos intervalos QT e QTc no grupo HEX em relação ao EX; j) desvio do eixo elétrico ventricular para a esquerda nos grupos EX e HSD em relação ao SD; k) aumento da espessura das fibras cardíacas nos cortes histológicos no grupo EX em relação ao SD, HEX em relação ao HSD; l) presença de infiltração leucocitária e acúmulo de gordura nos cortes histológicos cardíacos do grupo HSD, o que não ocorreu no grupo HEX. A natação preveniu os efeitos deletérios da dieta hiperlipídica sobre a pressão arterial, os lipídeos plasmáticos e a condução elétrica cardíaca, porém foi ineficaz em normalizar a glicemia plasmática. O efeito cardioprotetor promovido pela natação foi realçado pela ausência de infiltração leucocitária e de acúmulo de gordura no tecido cardíaco dos animais exercitados, em relação aos sedentários e igualmente submetidos à dieta hiperlipídica.

Palavras-chave: dieta hiperlipídica, natação, lipídios plasmáticos, ECG, pressão arterial, ratos.

Abstract

High-fat diet can develop dyslipidemia and modify cardiovascular parameters in human beings and experimental animals, exerting determinative paper in the progression of illnesses that present similar aspects to those observed in the Metabolic Syndrome. On the other hand, the physical exercise can in, such a way, be efficient in the prevention as well treatment of individuals carrying this syndrome. The objective of this study was to evaluate the effect of the swimming exercise on the induced alterations for the high-fat diet in the excitement and cardiac electric conduction, blood pressure, glycemia, plasma lipids concentrations and cardiac histology in wistar rats. Male Wistar rats had been distributed in four groups (n=8): sedentary (SD), exercised (EX), sedentary high-fat diet (HSD) and exercised high-fat diet (HEX). The exercise protocol was constituted by two daily sessions of swimming of 90 minutes each, during four weeks. The high-fat diet presented 35,25 % of fat, 26,8 % of carbohydrate and 27,9 % of protein. The fat fraction used was fat of pig. The animals were weighed at the beginning and in the end of the experimental period of 28 days for determination of the corporeal weight and the relative weights of the heart and right and left epididymal fat. The eletrocardiogram (ECG) was carried through with the rats in the supine position and inserted electrodes in the subcutaneous layer of the legs, in derivations DI, DII, DIII, aVR, aVL and aVF, sensitivity 2N and speed of 50 mm/seconds with computerized equipment (Heart Ware). The determination of the systolic, diastolic and average blood pressure was carried through with the BP-1-Analog equipment single-channel to transducer signal to conditioner (World Precision Instruments). The plasma glucose concentration, tryacylglycerol and total cholesterol had been gotten to the end of the experimental period with Kit E-CELM, colorimetric enzymatic method. The histological cuts of the heart were stained using haemotoxylin-eosin (HE), for histological analysis in the Leica microscope (40X) and using software Image Pro Plus. Graph-Pad Prism was used of software for the evaluation statistics through the analysis of variance followed of the test of Tukey for comparison between groups, considering $p < 0,05$. The following results had

been gotten: a) the reduction of corporeal weight in the EX group compared to the SD and group HEX in compared to the HSD; and increase in group HSD compared to the SD; b) reduction of the relative weight of the epididymal fat in group HEX compared to the HSD and increase in the HSD compared to the SD; c) reduction of the plasma concentration of tryacylglycerol in group HEX compared to the HSD and increase in group HSD compared to the SD; d) reduction of the total plasma cholesterol concentration in group HEX compared to the HSD and increase in group HSD compared to the SD; e) increase of the glycemia in groups HSD and HEX compared to its respective controls, SD and EX; f) reduction of the systolic, diastolic and average blood pressure in group HEX compared to the HSD and increase of the systolic pressure in group HSD compared to the SD; g) increase of the relative weight of heart in the EX group compared to the SD and the HEX compared to the HSD; h) reduction of the cardiac frequency of rest in the EX group compared to the SD and the HEX compared to the HSD; i) increase of the dispersion of the intervals QT and QTc in group HEX compared to the EX ones; j) shunting line of the ventricular electric axle for the left in EX groups and HSD compared to the SD; k) increase of the thickness of cardiac fibers in the histological cuts in the EX group compared to the SD, HEX compared to the HSD; l) presence of leucocitary infiltration and accumulation of fat in the cardiac histological cuts of group HSD, what it did not occur in group HEX. Swimming inhibited the deleterious effects of the high-fat diet on the blood pressure, plasma lipids and cardiac electric conduction, however it was inefficacious in normalizing the glycemia. The cardiac protection promoted by swimming was strengthened by the absence of leucocitary infiltration and accumulation of fat in the cardiac fibers of the exercised animals, compared to the sedentary ones and equally submitted to the high-fat diet.

Keywords: high-fat diet, swimming, plasma lipids, ECG, blood pressure, rats.

Tabela e Lista de Figuras

Tabela 1 - Composição da dieta hiperlipídica. Fonte: HN&C Consultoria em Nutrição Experimental (CNPJ = 10.427.871/0001-40). A fração de carboidratos foi composta por amido (63,06%), sacarose (16,05%) e dextrina (20,89%). A fonte de proteína utilizada foi a caseína comercial. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. As misturas de vitaminas e minerais foram formuladas de acordo com a AIN-93 (Reeves *et al.*, 1993). Densidade calórica = 5,36 cal/g..... **pág. 20.**

Figura 1 - Ganho de peso corpóreo (gramas) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^{\circ}$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 24.**

Figura 2 - Peso relativo (g/100g peso corpóreo) da gordura epididimal direita e esquerda dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^{\circ}$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 26.**

Figura 3 - Valores plasmáticos (mg/dL) de triacilgliceróis dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^{\circ}$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 27.**

Figura 4 - Valores plasmáticos (mg/dL) de colesterol total dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 28.**

Figura 5 - Glicemia plasmática (mg/dL) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 30.**

Figura 6 - Pressão arterial sistólica (**A**), diastólica (**B**) e média (**C**) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (**a**) HSD x SD; (**b**) EX x SD; (**c**) HEX x HSD; (**d**) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 32.**

Figura 7 - Peso relativo (g/100g peso corpóreo) do coração dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (**a**) HSD x SD; (**b**) EX x SD; (**c**) HEX x HSD; (**d**) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 34.**

Figura 8 - Parâmetros eletrocardiográficos: **(A)** Frequência Cardíaca (batimentos por minuto), **(B)** Eixo Elétrico Ventricular (graus), **(C)** Dispersão do Intervalo QT (ms) e **(D)** QTc (ms) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), 31 ± 1° C. Resultados expressos como média ± desvio padrão; p < 0,05 para **(a)** HSD x SD; **(b)** EX x SD; **(c)** HEX x HSD; **(d)** HEX x EX; Anova seguido de Tukey. n = 8..... **pág. 38.**

Figura 9 - Espessura (μm) dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para **(a)** HSD x SD; **(b)** EX x SD; **(c)** HEX x HSD; **(d)** HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$ **pág. 42.**

Figura 10 - Fotomicrografia de corte longitudinal do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Observam-se núcleos íntegros dispostos periféricamente e feixes de fibras íntegras. HE. 40 X..... **pág. 43.**

Figura 11 - Fotomicrografia de corte transversal do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), 31 ± 1° C. Observam-se acúmulo de gordura nos cardiomiócitos **(a)** e infiltração leucocitária **(b)** próxima de artéria coronária **(c)** no grupo HSD. Observam-se núcleos íntegros dispostos periféricamente e feixes de fibras íntegras nos grupos SD, EX e HEX. HE. 40 X..... **pág. 45.**

Figura 12 - Área Total, Gordura e Infiltrado Leucocitário (μm^2) do ventrículo esquerdo de ratos do grupo hiperlipídico sedentário (HSD). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. A fração de carboidratos foi composta por amido (63,06%), sacarose (16,05%) e dextrina (20,89%). A fonte de proteína utilizada foi a caseína comercial. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. Resultados expressos como média ± desvio padrão..... **pág. 46.**

I. Introdução

O aumento excessivo do tecido adiposo está relacionado, muitas vezes, à síndrome metabólica, caracterizada pelo aumento da resistência à insulina, dislipidemia e doenças cardiovasculares (Khan *et al.*, 2007). Atualmente, a obesidade é considerada um dos mais sérios problemas de saúde pública em todo o mundo. De fato, a deposição visceral de gordura decorrente da obesidade está fortemente associada com muitas doenças crônicas, tais como, hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2, aterosclerose coronária, câncer, esteatose hepática, entre outras. Dentre todos os tipos de influências ambientais, tanto a dieta rica em gordura, quanto a falta ou diminuição da atividade física diária, constituem os fatores mais importantes para o desenvolvimento da obesidade. Existe grande interesse no papel do exercício físico como um meio de diminuir os efeitos adversos causados pela dieta rica em gordura e o sedentarismo. Muitos estudos têm demonstrado que o exercício físico moderado promove a diminuição da adiposidade e do peso corporal, além de melhorar o perfil lipídico, entretanto, o conceito de que a atividade física traz benefícios à saúde é relativamente recente (Sene-Fiorese *et al.*, 2008).

O exercício físico, como parte integrante de um estilo de vida saudável, também se constitui em uma estratégia terapêutica recomendada para melhorar o perfil dos lipídeos e das lipoproteínas para todos os indivíduos, incluindo aqueles com doenças cardiovasculares (Kelley, Kelley & Franklin, 2006).

A predominância da obesidade e do diabetes tipo 2 está aumentando rapidamente, tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Embora as causas determinantes deste aumento sejam atribuídas ao excesso de peso corporal, à inatividade física e ao fumo; a composição da dieta parece ter um impacto adicional, uma vez que estudos experimentais demonstraram que tanto o índice glicêmico da dieta, como a quantidade e a qualidade da gordura da dieta são fatores envolvidos no desenvolvimento da resistência de insulina e do o diabetes tipo 2 (Due *et al.*, 2008).

A obesidade tem sido objeto de amplo debate nas últimas décadas e muitos estudos mostram que a ocorrência de certos tipos de doenças cardiovasculares, principalmente doença coronária e infarto, são maiores em pessoas obesas (Hubert *et al.*, 1983). Muitas dessas investigações têm associado consistentemente, obesidade com hipertrofia ventricular esquerda, um conhecido precursor de insuficiência cardíaca.

Em estudo para tentar caracterizar os estágios iniciais da Síndrome Metabólica, Miotto (2006), concluiu que a hiperinsulinemia juntamente com a dislipidemia, decorrentes do tratamento com dieta hiperlipídica em ratos, desempenharam papel determinante na progressão de doenças que indicam uma condição semelhante àquela observada na Síndrome Metabólica, uma vez que os animais apresentaram distúrbios metabólicos, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. A diminuição da função contrátil é uma característica crítica da hipertrofia cardíaca, desencadeando respostas neurohumorais complexas para a manutenção do débito cardíaco. Embora essas respostas sejam inicialmente compensatórias, elas contribuem para o quadro de insuficiência cardíaca (Ribeiro Filho *et al.*, 2000; Schonberger & Seidman, 2001).

A ingestão de uma dieta rica em gordura, além de provocar aumento do peso corporal, resulta em hipertrofia cardíaca e renal, hiperinsulinemia e aumento da pressão arterial (Fitzgerald *et al.*, 2001).

Estudos têm demonstrado que o acúmulo de gordura visceral pode aumentar a estimulação do sistema nervoso simpático, por intermédio da ação da insulina, da leptina e de neuropeptídeos hipotalâmicos, pois desempenham papel fundamental na regulação do apetite e do metabolismo em indivíduos obesos, podendo desencadear o surgimento de doenças cardiovasculares (Mark *et al.*, 1999; Eikelis *et al.*, 2003).

A principal medida terapêutica no tratamento da síndrome metabólica é a modificação do estilo de vida, visto que, dieta inadequada e baixo nível de atividade física, são as causas mais comuns para o seu desenvolvimento. Foi demonstrado que o exercício aeróbio praticado de maneira regular reduz fatores de risco metabólicos e, além disso, que a adoção de uma dieta saudável, ao estilo

mediterrâneo, pode reduzir a predominância da síndrome metabólica pela metade. Consequentemente, a modificação do estilo de vida, que incorpora tanto a prática regular de atividade física, como uma dieta ao estilo mediterrâneo, parece ser uma estratégia eficiente para diminuir a progressão dos fatores de risco dessa síndrome, minimizando assim, a necessidade de terapias farmacológicas (Aizawa *et al.*, 2008).

A obesidade por si só, constitui um fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica (Gus *et al.*, 1998), tendo em vista a elevada incidência de hipertensão em pacientes obesos. Em indivíduos hipertensos, o ganho excessivo de peso corpóreo pode aumentar ainda mais a pressão arterial; entretanto, a redução do peso corporal pode diminuí-la (Hall, 1994; Fitzgerald *et al.*, 2001), assim como, contribuir para a redução das concentrações plasmáticas de leptina e insulina, além da diminuição da atividade nervosa simpática (Brum *et al.*, 2004).

Embora essa relação seja amplamente reconhecida, os mecanismos fisiológicos que a envolvem, bem como a participação de fatores genéticos, ainda não foram totalmente esclarecidos.

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população adulta representa também um grave problema de saúde pública e está positivamente associada com a medida da circunferência da cintura e negativamente associada com o nível de atividade física (Carroll & Dudfi, 2004; Castro, Moncau & Marcopito, 2007). Dessa forma, tanto o exercício aeróbico moderado (Allen *et al.*, 2001), quanto o exercício intervalado de alta intensidade (Tjønnna *et al.*, 2008), exerce efeito protetor ao sistema cardiovascular, contribuindo para a diminuição do peso corporal e da hipertensão arterial. As adaptações ao exercício físico podem incluir uma maior capacidade para vasodilatação na musculatura esquelética, aumento da capacidade de bombeamento cardíaco (Martin *et al.*, 1987), bradicardia em repouso (Scheuer & Tipton, 1977; Medeiros *et al.*, 2000) e diminuição da pressão arterial (Monteiro & Sobral Filho, 2004).

Portanto, a dieta hipocalórica associada à prática regular de atividade física, deve ser a estratégia de escolha para o tratamento não farmacológico de indivíduos obesos (Brum *et al.*, 2004).

II. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do exercício de natação sobre as alterações induzidas pela dieta hiperlipídica na excitação e condução elétrica cardíaca, na pressão arterial, glicemia, lipídeos plasmáticos e histologia cardíaca em ratos Wistar machos adultos.

III. Metodologia

III.a. Animais e Dieta

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram utilizados ratos machos, albinos, Wistar, com peso inicial aproximado de 275 ± 36 gramas, totalizando 32 ratos, fornecidos pelo Centro de Bioterismo da Unicamp. Os animais foram distribuídos em quatro grupos (n=8): Sedentário (SD), Exercitado (EX), Hiperlipídico Sedentário (HSD) e Hiperlipídico Exercitado (HEX) e mantidos no Biotério do Departamento de Fisiologia e Biofísica em ambiente com fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, à temperatura $22 \pm 2^\circ$ C. Foram alimentados com ração padrão para animais de laboratório (Grupos SD e EX), contendo 4% de gordura e 0% de colesterol, marca Labina-Purina, Brasil ou com ração hiperlipídica (grupos HSD e HEX), contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas (**Tabela 1**). A fração de carboidratos foi composta por amido (63,06%), sacarose (16,05%) e dextrina (20,89%). A fonte de proteína utilizada foi a caseína comercial. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. As misturas de vitaminas e minerais foram formuladas de acordo com a AIN-93 (Reeves *et al.*, 1993) e água fornecida *ad libitum*. O Comitê de Ética em Experimentação Animal da Unicamp aprovou o protocolo experimental sob o número 1648-1.

Composição da dieta hiperlipídica

Ingredientes	Quantidade (%)
Carboidratos	26,8
Proteínas	27,9
Lipídios	35,25
Fibras	5,0
L-cistina	0,3
Minerais	3,5
Vitaminas	1,0
Colina	0,25
TOTAL	100,0

Tabela 1 - Composição da dieta hiperlipídica. Fonte: HN&C Consultoria em Nutrição Experimental (CNPJ = 10.427.871/0001-40). A fração de carboidratos foi composta por amido (63,06%), sacarose (16,05%) e dextrina (20,89%). A fonte de proteína utilizada foi a caseína comercial. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. As misturas de vitaminas e minerais foram formuladas de acordo com a AIN-93 (Reeves *et al.*, 1993). Densidade calórica = 5,36 cal/g.

III.b Protocolo de Exercício

Os grupos EX e HEX foram submetidos a duas sessões diárias de natação (às 7:00 e às 19:00 horas), por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro de 85 cm de comprimento, 56 cm de largura e 60 cm de altura, com água à temperatura de $31 \pm 1^{\circ} \text{C}$. Este protocolo de exercício, adaptado de Evangelista *et al.* (2003), foi utilizado neste estudo, pois se mostrou capaz de promover, em ratos, resposta adaptativa similar à observada em humanos, através do aumento da atividade de enzimas musculares, do peso do coração e do tamanho do miócito, além de aumentar o volume diastólico final, característica presente em animais submetidos à natação, sugerindo hipertrofia miocárdica excêntrica.

III.c. Eletrocardiograma

Dezesseis horas após o término do protocolo de natação, período este que não houve restrição alimentar, os ratos foram anestesiados com Ketamina + Xilazina (10mg/kg de peso corporal), mantidos em posição supina e com respiração espontânea para registrar o ECG. Os eletrodos foram conectados aos canais do computador (Heart Ware System) e registradas seis derivações padronizadas (DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF) com sensibilidade 2N e velocidade de 50 mm/segundo. O intervalo QT foi medido em três batimentos consecutivos, do início do complexo QRS ao ponto de retorno da onda T à linha isoeletrica, definido como segmento TP (7). O QTd foi calculado em valores absolutos, subtraindo o intervalo QT mais curto do mais longo ($QT = QT_{\text{Max}} - QT_{\text{min}}$). Esse valor foi convertido em percentual (% QTd) pela correção do QTd pelo intervalo QT mais curto e multiplicando este valor por 100 ($\% QTd = QT_{\text{max}} - QT_{\text{min}} / QT_{\text{min}} \times 100$). O intervalo QT foi corrigido pela frequência cardíaca usando a fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) (Ribeiro Filho *et al.*, 2000; Khan *et al.*, 2007) e posteriormente foi calculada a dispersão do intervalo QTc, subtraindo o intervalo QTc mais curto do QTc mais longo ($QTcd = QTc_{\text{max}} - QTc_{\text{min}}$). O percentual de QTcd foi

calculado também ($\%QTcd = (Qt_{cmax} - Qt_{cmin}) / Qt_{cmin} \times 100$). As análises foram feitas por um observador único para minimizar as divergências na medida da dispersão (Costa *et al.*, 2008).

III.d. Pressão Arterial

A determinação das pressões arteriais sistólica, diastólica e média foi realizada após o ECG com o equipamento BP-1-Analog single-channel transducer signal conditioner (World Precision Instruments, Sarasota, FL), através de cânula inserida na artéria femoral esquerda dos ratos. A calibração foi executada utilizando-se manômetro de pressão (modelo PM-015), (Kang *et. al*, 2006).

III.e. Determinação do Peso Corpóreo, de Tecidos e de Órgãos

Os animais foram pesados no início e no final do período experimental de 28 dias do protocolo de natação para determinação do ganho de peso corpóreo. Depois do sacrifício sob aprofundamento da anestesia, logo após a determinação das pressões arteriais, foram retirados coração, gordura epididimal direita e esquerda para a determinação do peso fresco absoluto e o peso relativo (g/100g peso corpóreo).

III.f. Análise Bioquímica

As concentrações plasmáticas de glicose, triacilglicerol e colesterol total foram obtidas ao final do período experimental com utilização de Kit E-CELM (Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo, Br), método enzimático colorimétrico, (Takada *et. al*, 2007), (Machado & Moutinho, 2008).

III.g. Análise Histológica

Os cortes histológicos do coração foram corados com hematoxilina-eosina (HE), para análise histológica no microscópio Leica (40X) e utilizando-se do *software* Image Pro Plus.

III.h. Análise Estatística

Diferenças estatísticas foram calculadas através da análise de variância (ANOVA) e Teste de Tukey para o estabelecimento das diferenças entre os grupos. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. O número de animais em cada grupo experimental está apresentado com a letra “n” no final do rodapé de cada figura.

IV. Resultados e Discussão

A **figura 1** apresenta o ganho de peso corpóreo dos grupos experimentais. Observou-se que a dieta hiperlipídica aumentou significativamente o ganho de peso nos animais sedentários (HSD), sendo que a natação impediu que esse aumento ocorresse nos animais exercitados alimentados com dieta hiperlipídica (HEX), assim como promoveu menor ganho peso do grupo exercitado (EX) em relação ao sedentário (SD).

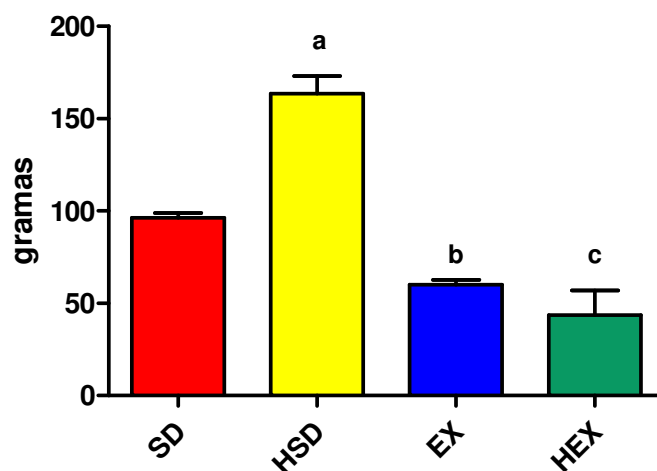


Figura 1 - Ganho de peso corpóreo (gramas) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro 85 x 56 x 60 cm, $31 \pm 1^{\circ}$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

A atividade física regular é fundamental para a manutenção da saúde. Dessa forma, a utilização do exercício físico tem sido um dos procedimentos mais empregados para o tratamento da obesidade. Por outro lado, o sedentarismo é um fator de risco importante para o desenvolvimento da obesidade, existindo relação inversa significativa entre atividade física e altos índices de gordura corpórea. Assim, a frequência, a intensidade, a duração e o tipo de atividade física devem ser adequados às condições fisiológicas e às necessidades específicas do indivíduo (Thompson, 2008). Pelo fato da obesidade ser uma desordem metabólica crônica, associada geralmente, aos altos índices de morbidade e mortalidade em indivíduos obesos, a diminuição do excesso de peso reduz fatores de risco como dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial, dentre outros relacionados às cardiopatias (Poirier & Després, 2001).

Dessa forma, o protocolo de natação utilizado neste experimento preveniu a obesidade induzida pela dieta hiperlipídica, contribuindo de forma significativa para a melhoria das condições cardiovasculares, como veremos adiante.

De fato, a **figura 2** mostra o peso relativo da gordura epididimal dos grupos estudados, na qual se pode observar a significativa redução do peso nos animais submetidos ao exercício de natação (HEX), em relação ao grupo hiperlipídico sedentário (HSD).

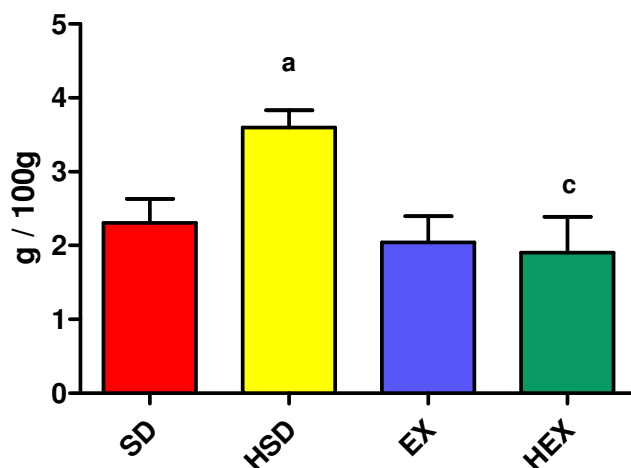


Figura 2 - Peso relativo (g/100g peso corpóreo) da gordura epididimal direita e esquerda dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

O exercício físico em intensidade moderada, semelhante ao protocolo utilizado neste experimento, aumenta a atividade simpática que, juntamente com outros hormônios, tais como hormônio do crescimento (GH), tireóide estimulante (TSH) e adrenocorticotropina (ACTH), desencadeiam reações que resultam na ativação de enzimas que degradam triacilgliceróis (Lima-Silva *et al.*, 2006).

A **figura 3** representa os valores de triacilgliceróis plasmáticos dos grupos experimentais. De fato, os animais exercitados com natação (HEX) apresentaram significativa redução das concentrações plasmáticas de triacilgliceróis, em relação aos hiperlipídicos sedentários (HSD).

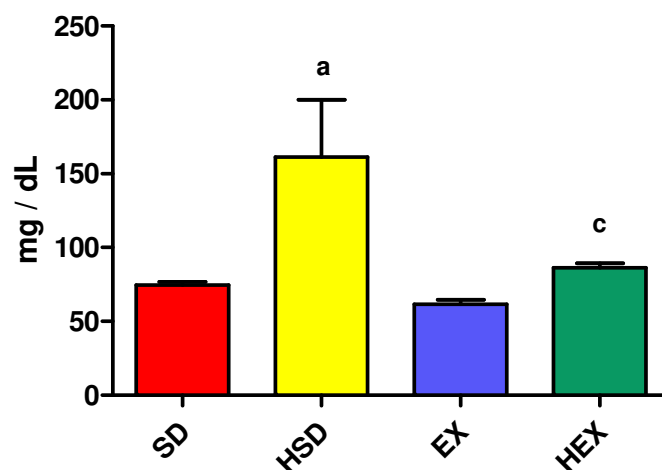


Figura 3 - Valores plasmáticos (mg/dL) de triacilgliceróis dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Nossos resultados estão de acordo com Ooyama *et al.* (2008), que verificaram em ratos exercitados significativa redução da massa de gordura visceral, devido pelo menos parcialmente, ao aumento do gasto energético.

Kelley & Kelley (2008), também verificaram significativa redução das concentrações plasmáticas de triacilglicerol em humanos submetidos a treinamento de resistência progressiva.

A **figura 4** apresenta os valores plasmáticos de colesterol total dos grupos experimentais.

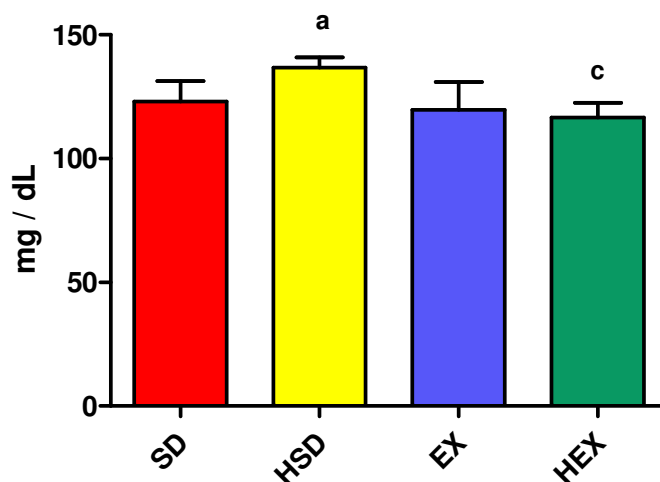


Figura 4 - Valores plasmáticos (mg/dL) de colesterol total dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Os resultados mostraram que a dieta hiperlipídica aumentou as concentrações plasmáticas de colesterol total (HSD) e que o exercício de natação impediu de forma significativa, que esse aumento ocorresse (HEX).

Apesar de ratos apresentarem resistência em desenvolver hipercolesterolemia e aterosclerose em razão, provavelmente, do aumento na conversão hepática do colesterol em ácidos biliares (Machado *et al.*, 2003), nossos resultados estão de acordo com Miotto (2006) que, estudando o efeito de

dieta hiperlipídica semelhante à utilizada neste experimento, também verificou aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total em ratos Wistar adultos, implementando um modelo experimental com características semelhantes à síndrome plurimetabólica. Segundo o autor, a ingestão de uma dieta hiperlipídica induz diversas alterações funcionais e estruturais, incluindo dislipidemia, a qual está associada com hiperinsulinemia, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Tais parâmetros cardiovasculares serão analisados mais adiante.

Sene-Fiorese *et al.* (2008), também corroboram nossos resultados, uma vez que observaram aumento do teor de gordura epididimal, triacilglicerol e colesterol total em ratos wistar alimentados com dieta hiperlipídica, sendo que tais parâmetros também foram reduzidos em ratos exercitados.

Assim, acreditamos que o aumento do gasto energético proporcionado pelo exercício de natação foi um fator determinante na melhora do perfil lipídico, bem como na significativa redução do ganho de peso corpóreo e do teor de gordura nos animais exercitados e submetidos à dieta hiperlipídica, como também proposto por Ooyama *et al.*, (2008), pelo fato da atividade física regular ser capaz de reduzir o peso corpóreo e o teor de gordura mesmo sem restrição dietética em indivíduos obesos (Lakka & Bouchard, 2005). Contudo, novos estudos serão necessários para esclarecer as associações entre atividade física, gasto energético, perfil lipídico e ingesta alimentar.

A **figura 5** apresenta os valores glicêmicos dos grupos experimentais.

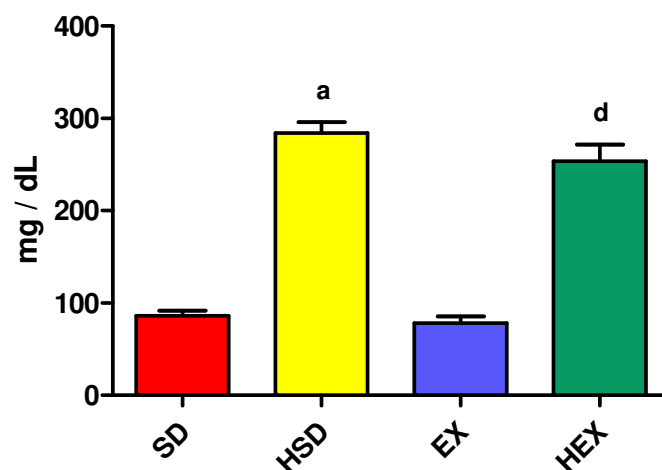


Figura 5 - Glicemia plasmática (mg/dL) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Observou-se que a dieta hiperlipídica aumentou significativamente a glicemia de jejum (HSD), a qual não foi reduzida pelo exercício de natação (HEX), sendo que tais valores permaneceram elevados em relação aos respectivos grupos alimentados com dieta padrão, sedentários (SD) e exercitados (EX).

Nossos resultados estão de acordo com Miotto (2006), o qual também observou aumento da glicemia de jejum decorrente da ingestão de dieta hiperlipídica, em ratos Wistar. Bernardes *et al.* (2004), também verificaram valores glicêmicos semelhantes aos observados em nosso experimento em ratos Wistar alimentados com dieta hiperlipídica (300 mg/dL, aproximadamente), em relação

aos controles (110 mg/dL, aproximadamente), sendo que o treinamento físico não alterou a glicemia entre os grupos hiperlipídicos, assim como verificado em nosso trabalho.

A elevação da glicemia de jejum é um dos aspectos relacionados à Síndrome Metabólica devido, provavelmente, ao aumento da resistência periférica à insulina em decorrência da dislipidemia que caracteriza tal síndrome (Stone, 2006; Ascaso *et al.*, 2007; Guize *et al.*, 2008).

Por outro lado, mesmo reduzindo o perfil lipídico plasmático e o teor de gordura corpórea, o exercício de natação foi ineficaz em normalizar a glicemia nos animais alimentados com dieta hiperlipídica. Portanto, novos estudos abrangendo tanto a secreção quanto a resistência periférica à insulina, serão necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos na manutenção da normalidade glicêmica, abrangendo a associação entre exercício físico, dislipidemia e síndrome metabólica.

Segundo Guize *et al.*, (2008), a Síndrome Metabólica está associada a alterações cardiovasculares como aumento da frequência cardíaca, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, prejuízo da função diastólica e arritmias cardíacas.

A **figura 6** apresenta os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos experimentais.

Nossos resultados mostraram que a dieta hiperlipídica aumentou significativamente a pressão arterial sistólica refletindo na tendência de aumento da pressão arterial média, como observado no grupo HSD.

Por outro lado, o exercício de natação promoveu significativa redução dos três parâmetros avaliados nos animais submetidos à dieta hiperlipídica (HEX).

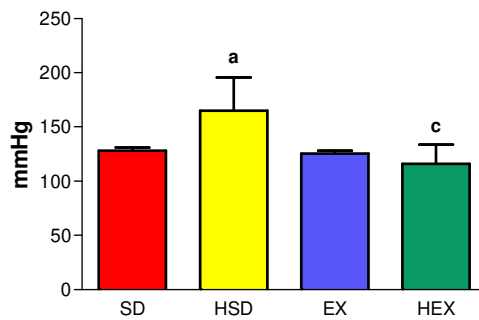
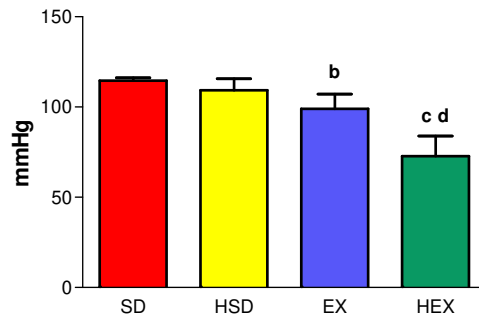
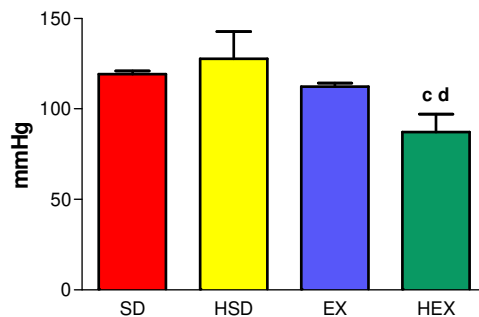
A**B****C**

Figura 6 - Pressão arterial sistólica (**A**), diastólica (**B**) e média (**C**) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (**a**) HSD x SD; (**b**) EX x SD; (**c**) HEX x HSD; (**d**) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Nossos resultados estão de acordo com Pinheiro *et al.*, (2007), os quais observaram que o exercício físico reduziu a pressão arterial em ratos alimentados com dieta hiperlipídica. De acordo com esses autores, com o aumento da obesidade na população mundial, têm se reconhecido a estreita correlação entre a gordura visceral e a resistência à insulina, acarretando numa grande variedade de alterações fortemente associadas com a obesidade, as quais se constituem em importantes fatores de risco cardiovascular. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hipertensão arterial está associada diretamente com a obesidade. De fato, o aumento do peso corpóreo em função do acúmulo de gordura pode resultar em aumento da frequência cardíaca, do volume sanguíneo e da resistência periférica, sendo que tais fatores estão diretamente relacionados ao aumento das pressões sistólica e diastólica (Kenchiah *et al.*, 2002), afetando assim, a geometria e a massa cardíaca, como também a vasculatura coronária. Portanto, não podemos subestimar o papel da obesidade na promoção de múltiplos fatores de risco e conseqüentemente, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Schunkert, 2002). Assim, acreditamos que o exercício de natação, diminuindo a gordura visceral (figura 2), contribuiu de forma significativa para a redução da sobrecarga cardíaca imposta pela dieta hiperlipídica.

Na **figura 7** encontram-se os valores do peso relativo do coração dos grupos experimentais.

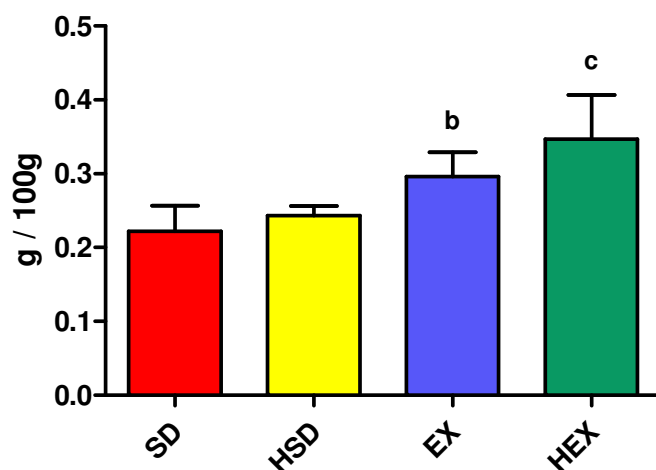


Figura 7 - Peso relativo (g/100g peso corpóreo) do coração dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ$ C. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Os resultados obtidos demonstraram que a dieta hiperlipídica aumentou, embora de forma não significativa, o peso do coração nos animais sedentários (HSD), em relação aos sedentários não exercitados (SD). Por outro lado, os animais exercitados, alimentados ou não com dieta hiperlipídica (HEX e EX, respectivamente), apresentaram aumento significativo do peso relativo do coração, em relação aos seus respectivos controles.

Acreditamos que o aumento, não significativo, do peso do coração no grupo HSD foi devido ao aumento da pressão arterial decorrente, provavelmente, do aumento da resistência periférica proporcionada pelo elevado teor de gordura

corpórea observado nesses animais. Nossos resultados estão de acordo com Miotto (2006), o qual também observou hipertrofia cardíaca decorrente do aumento da pressão arterial em animais que desenvolveram aspectos da síndrome metabólica induzida por dieta hiperlipídica.

Com relação aos grupos exercitados (EX e HEX), o aumento do peso cardíaco pode ter sido conseqüente à sobrecarga de trabalho imposta ao coração pelo protocolo de exercício adotado neste experimento. O remodelamento cardíaco imposto pelo exercício físico se constitui em um processo dinâmico em que o coração sofre mudanças estruturais, inclusive no tamanho e na forma da câmara, na massa miocárdica e na estrutura intersticial, em resposta à sobrecarga hemodinâmica de pressão ou de volume (Blužaitė *et al.*, 2006).

De fato, determinados tipos de exercício, como treinamento de resistência, por exemplo, induziu, em ratos Wistar, o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca concêntrica sem alterar, entretanto, a função ventricular (Barauna *et al.*, 2007).

A hipertrofia cardíaca pode ser definida como um aumento do tamanho do miócito decorrente de alterações das condições de carga a que ele é submetido, acarretando em aumento do tamanho e do peso do coração. Este processo adaptativo tem como objetivo, ajustar a massa cardíaca à carga hemodinâmica aumentada. O tipo de resposta adaptativa depende de estímulos estressores distintos. Sendo assim, é necessário analisar a hipertrofia cardíaca em seus aspectos fisiopatológicos, estruturais e moleculares (Carter, Banister & Blaber, 2003).

O exercício físico pode ser considerado de fundamental importância na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares. O exercício de natação, em especial, tem se mostrado benéfico em experimentos com ratos, proporcionando em corações enfartados, diminuição do tamanho da cicatriz tecidual, aumento da densidade arteriolar e adaptações metabólicas envolvendo a participação de genes durante o remodelamento cardíaco. A natação, como método de treinamento aeróbico, pode aumentar a massa do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco e, por outro lado, diminuir a frequência cardíaca em repouso.

Dessa forma, a atividade física constitui-se num fator de proteção contra a morbidade e a mortalidade cardiovascular.

Assim, através do eletrocardiograma (ECG), registramos parâmetros que permitissem avaliar o processo de excitação e condução elétrica cardíaca nas condições experimentais estabelecidas neste trabalho.

Os registros eletrocardiográficos realizados em ratos variam de acordo com o tipo de técnica de gravação utilizada, presença ou ausência de anestesia, tipo de agente anestésico, posição do animal durante o registro, características do amplificador e velocidade e amplitude do registro. A idade, o peso, o sexo e a forma de contenção do animal são fatores que também precisam ser considerados para o registro e análise do eletrocardiograma de rato.

O rato apresenta eletrocardiograma de difícil interpretação em face de sua morfologia peculiar e alta frequência cardíaca, quando analisado isoladamente, de forma não seriada, ao longo de qualquer processo que altere a condutividade elétrica normal, que pode acometer o coração. A orientação anatômica do coração do rato é semelhante à do homem, ou seja, os ventrículos direito e esquerdo encontram-se na posição anterior e posterior do coração. Conseqüentemente, as forças iniciais de ativação (despolarizantes) do músculo cardíaco deslocam-se da esquerda para a direita do coração; entretanto, são de baixa amplitude e, dependendo da posição do coração, são responsáveis pela forma aguda da onda Q. Por outro lado, o vetor de ativação do ápice ventricular apresenta sentido da direita para a esquerda e de cima para baixo, evidenciado pela maior amplitude da onda R em todas as derivações, apresentando-se negativa em aVR. A última região do coração do rato a ser ativada é a base do ventrículo esquerdo representada pela presença invariável de uma onda S, de baixa amplitude, em todas as derivações. A onda Q pode apresentar-se de forma rudimentar ou ausente. Ocasionalmente, uma discreta onda Q é observada em aVL. A onda S, por outro lado, é registrada em quase todas as derivações. A onda R é sempre registrada invertida na derivação aVR. O eixo elétrico ventricular mostra-se na posição vertical, indicando que o ápice do coração está próximo da linha média do esterno (entre $+60^{\circ}$ e $+90^{\circ}$).

Os valores do eixo podem ser calculados tendo-se como referências o complexo QRS e onda T, segundo orientação espacial do sistema hexaxial. Em contraste com o modelo de repolarização do ventrículo humano, o processo de repolarização dos ventrículos do rato apresenta um componente muito rápido, sendo que o pico da onda T ocorre imediatamente após a onda R, proporcionando falsa elevação do segmento S-T. Deve-se destacar que a o segmento S-T curto ou mesmo ausente, se deve à repolarização ventricular no coração do rato começar antes mesmo que a despolarização ventricular tenha terminado.

Deve ser lembrado, ainda, que o rato apresenta, normalmente, alta frequência cardíaca e, sob estresse físico ou mental, essa frequência pode aumentar ainda mais, sendo essencial, portanto, que a repolarização seja suficientemente rápida para a continuidade do processo normal de excitação/contração do coração. Conseqüentemente, medidas da duração da onda T e do intervalo Q-T podem sofrer variações num mesmo registro de ECG.

Na **figura 8** encontram-se os resultados dos parâmetros eletrocardiográficos dos grupos experimentais. Podemos observar que o exercício de natação reduziu a frequência cardíaca de repouso e desviou o eixo elétrico ventricular para a esquerda nos grupos EX e HEX. Observamos, ainda, que os ratos sedentários alimentados com dieta hiperlipídica (HSD), também apresentaram desvio do eixo elétrico para esquerda. Além disso, verificamos que a dieta hiperlipídica promoveu tendência de aumento da dispersão dos intervalos QTd e QTcd nos animais sedentários (HSD), fato este que se mostrou significativo no grupo exercitado (HEX).

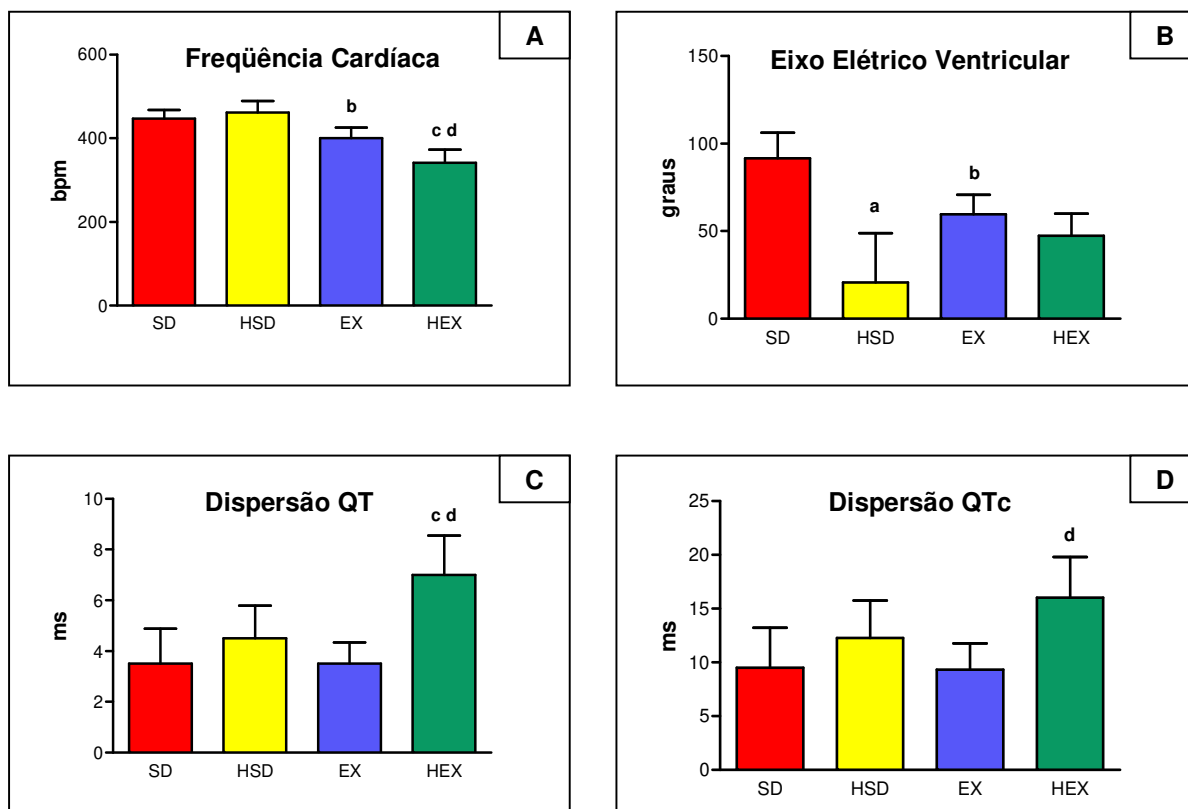


Figura 8 - Parâmetros eletrocardiográficos: **(A)** Frequência Cardíaca (batimentos por minuto), **(B)** Eixo Elétrico Ventricular (graus), **(C)** Dispersão do Intervalo QT (ms) e **(D)** QTc (ms) dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para **(a)** HSD x SD; **(b)** EX x SD; **(c)** HEX x HSD; **(d)** HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

Com relação à frequência cardíaca, nossos resultados estão de acordo com diversos autores que verificaram a presença de bradicardia de repouso como consequência de processos adaptativos do coração ao exercício, proporcionados pelo sistema nervoso autônomo.

Exercício aeróbico pode ser definido como aquele que tem duração de pelo menos vinte minutos, com elevação da frequência cardíaca a níveis que variam entre 60 e 80% da frequência cardíaca máxima estipulada para cada indivíduo. Esse estímulo altera significativamente o sistema neurovegetativo, aumentando a atividade simpática e diminuindo a atividade parassimpática durante sua execução. Comparados com sedentários, indivíduos treinados apresentam atividade simpática diminuída quando executam exercício de mesma intensidade (Coats *et al.*, 1992) e ainda, sua elevada atividade vagal de repouso pode postergar a predominância simpática durante o exercício (Fronchetti *et al.*, 2006). Dessa forma, indivíduos treinados apresentam normalmente, como resposta adaptativa, aumento do tônus vagal, caracterizado pela diminuição da frequência cardíaca em repouso, além de uma recuperação mais rápida da frequência cardíaca pós exercício (Almeida & Araújo, 2006).

Quanto ao eixo elétrico ventricular, a natação promoveu significativo desvio para esquerda nos grupos exercitados (EX e HEX), como consequência provável de remodelamento ventricular esquerdo caracterizando um quadro de hipertrofia, como será quantificada adiante.

Segundo Mazzaro *et al.* (2008), a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) representa um importante fator de risco cardiovascular, independentemente da hipertensão arterial sistêmica, que se constitui como uma de suas principais causas. Entre os diversos métodos propedêuticos para o diagnóstico de HVE, o ECG é o menos dispendioso, o mais amplamente difundido e de fácil interpretação. Assim, em virtude do baixo custo e da excelente reprodutibilidade, o ECG continua tendo importância no diagnóstico da HVE, razão pela qual tem sido amplamente empregado em estudos clínicos que envolvam hipertensão arterial sistêmica e HVE.

A HVE pode ser conseqüente a um processo adaptativo fisiológico ou decorrente de alterações nas características estruturais e funcionais do coração. O remodelamento do ventrículo esquerdo decorrente do treinamento físico é uma adaptação benéfica que permite o aumento do volume de enchimento ventricular e assim, aumentar o volume de ejeção durante a execução do exercício, sem, entretanto, produzir alterações excessivas na pressão de enchimento. O aumento do volume de enchimento provoca, conseqüentemente, o aumento do diâmetro interno que acompanha o remodelamento do ventrículo esquerdo induzido pelo exercício e está associado com o aumento proporcional e fisiológico da espessura da parede ventricular esquerda. A hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo resulta de um aumento na espessura da parede ventricular decorrente de uma determinada pressão de enchimento com conseqüente redução do estresse muscular diastólico, apesar do aumento do raio interno ventricular (Eckardstein, 2004). Assim, a hipertrofia cardíaca conseqüente ao treinamento físico é considerada fisiológica quando não é acompanhada de fenômenos prejudiciais à saúde. Burniston (2008) demonstrou que o crescimento cardíaco induzido pelo exercício está associado com maior expressão da proteína FHL2, presente no músculo cardíaco, indicando que esta pode representar uma das diferenças entre a hipertrofia fisiológica e aquela relacionada à doença cardíaca.

Com relação ao desvio do eixo ventricular para esquerda nos ratos sedentários submetidos à dieta hiperlipídica (HSD), acreditamos que tal fato possa ser conseqüente às alterações estruturais do coração em função do acúmulo de gordura e da presença de processo inflamatório no ventrículo esquerdo, como será demonstrado adiante, alterando, provavelmente, a condução elétrica ventricular.

Dessa forma avaliamos a dispersão do intervalo QT (QTd e QTcd), como um parâmetro eletrocardiográfico capaz de prever o aparecimento de arritmias ventriculares e risco de morte súbita (Okin *et al.*, 2000; Pshenichnikov *et al.*, 2008). É definida como a diferença entre o intervalo QT mais longo (máximo) e o mais curto (mínimo), em qualquer derivação do ECG convencional ($QTd = QT_{max} - QT_{min}$). Esse conceito foi introduzido por Day, McComb & Campbell (1990),

baseado na hipótese que a dispersão QT reflete diferenças espaciais em relação ao tempo de recuperação do miocárdio e representa a expressão da variação regional fisiológica da recuperação da excitabilidade miocárdica. Dessa forma, a análise da dispersão do QT, é um método não invasivo para detectar a heterogeneidade da repolarização ventricular, constituindo-se em um marcador de arritmogênese (Lopes *et al.*, 2006).

Destacamos que a dispersão do tempo de recuperação também está relacionada com isquemia miocárdica, o que pode explicar o aumento da probabilidade do desenvolvimento de arritmias. Michelucci *et al.* (1996), em estudo com pacientes humanos submetidos à angioplastia coronária, concluiu que a dispersão QT aumentou significativamente, tanto durante a isquemia, quanto durante a reperfusão, indicando que ambos alteram a repolarização ventricular, induzindo a um padrão de recuperação ventricular menos homogêneo, como consequência de alterações nos canais de Potássio (K^+) voltagem dependentes (Costa *et al.*, 2008). Portanto, a dispersão do intervalo QT pode ser utilizada como um indicador coadjuvante da morbidade e mortalidade cardíaca (Musha *et al.*, 1999; Woodcock *et al.*, 2008).

Em nosso trabalho, a natação, embora tenha produzido resultados benéficos em diversos parâmetros, potencializou no grupo HEX a tendência de aumento da dispersão dos intervalos QTd e QTcd induzida pela dieta hiperlipídica nos animais sedentários (HSD) devido, provavelmente, ao remodelamento cardíaco descrito anteriormente. Novos estudos serão necessários para o esclarecimento desse resultado.

As alterações estruturais cardíacas observadas em nosso trabalho também foram identificadas por Gottwald, Gottwald & Dhein (1998), os quais demonstraram em corações isolados de coelhos, que a isquemia aguda produziu deslocamento transversal das ondas da ativação elétrica cardíaca, retardamento geral de condução e aumento significativo na dispersão do tempo de recuperação; e que este aumento foi mais pronunciado em locais que apresentavam irregularidades histológicas, tais como tecido adiposo, conectivo, ou vasos. Na

figura 9 podem ser observadas as medidas da espessura das fibras cardíacas dos grupos experimentais.

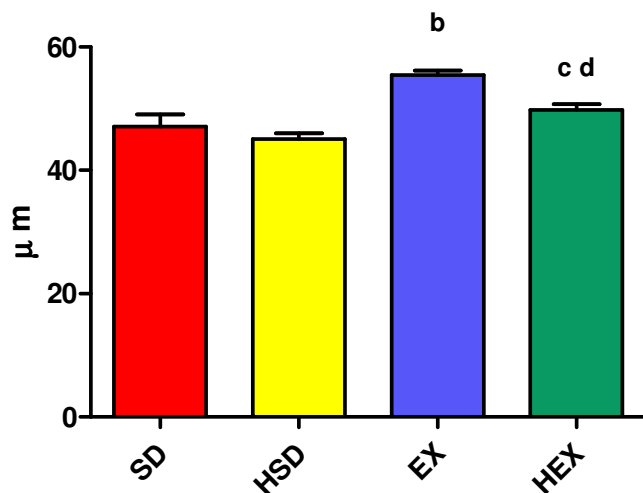
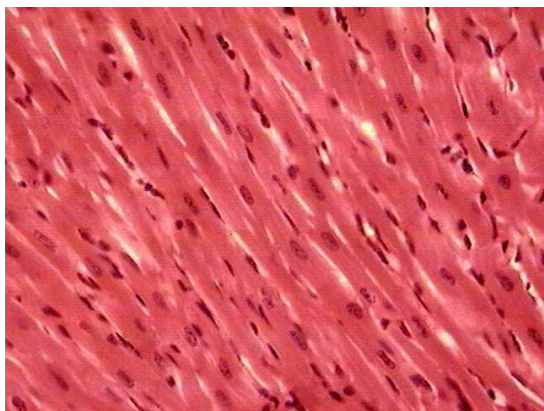
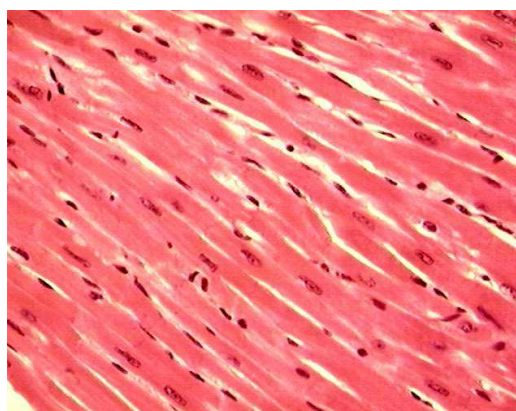


Figura 9 - Espessura dos cardiomiócitos (μm) do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^\circ \text{C}$. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão; $p < 0,05$ para (a) HSD x SD; (b) EX x SD; (c) HEX x HSD; (d) HEX x EX; Anova seguido de Tukey. $n = 8$.

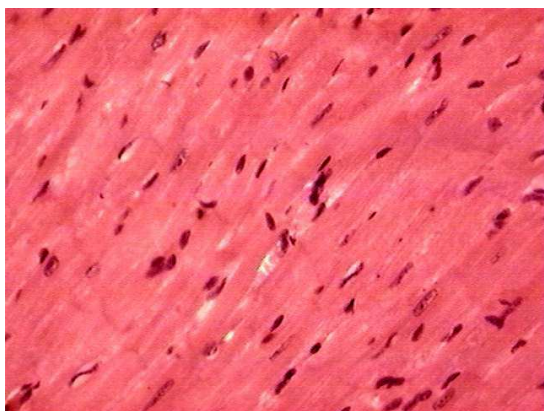
A **figura 10** mostra as fotomicrografias do ventrículo esquerdo dos grupos experimentais.



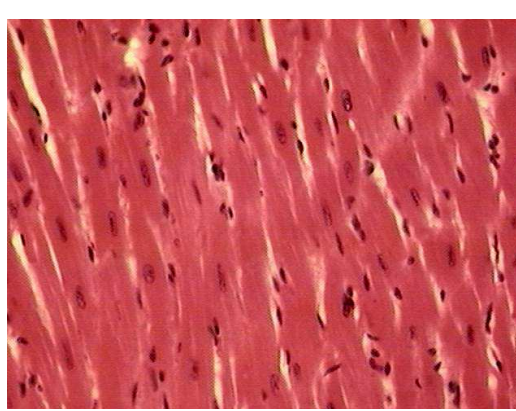
SD



HSD



EX



HEX

Figura 10 - Fotomicrografia de corte longitudinal do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^{\circ}$ C. Observam-se núcleos íntegros dispostos perifericamente e feixes de fibras íntegras. HE. 40 X.

Esses resultados comprovam a ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda resultante da sobrecarga cardíaca imposta pelo exercício de natação nos grupos exercitados (EX e HEX), concordando com o aumento do peso relativo do coração e com o desvio do eixo elétrico ventricular para a esquerda observado nesses grupos, como discutido em parágrafos anteriores.

Por outro lado, a dieta hiperlipídica não resultou em hipertrofia ventricular esquerda que justificasse remodelamento cardíaco conseqüente ao aumento da pressão sistólica observada no grupo HSD.

Assim, o desvio do eixo elétrico ventricular para a esquerda do grupo HSD está, provavelmente, relacionado a alterações estruturais do tecido cardíaco, dificultando então, a condução elétrica ventricular.

De fato, na **figura 11** podem ser observadas deposições significativas de gordura no ventrículo esquerdo dos animais sedentários submetidos à dieta hiperlipídica (HSD), compreendendo 34% da área total, além da presença de infiltrado leucocitário caracterizando um processo inflamatório no miocárdio, compreendendo 9% da área total (**figura 12**).

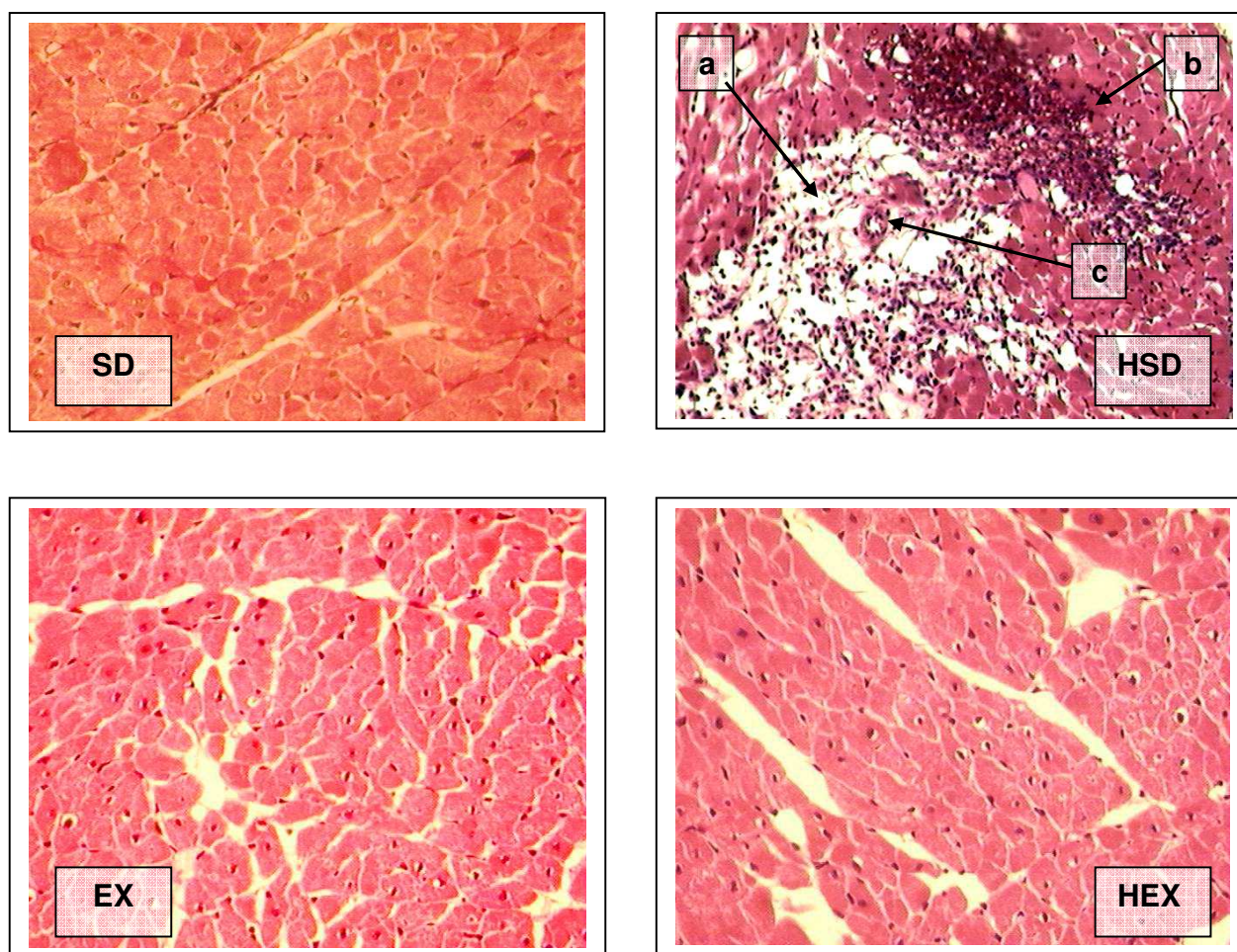


Figura 11 - Fotomicrografia de corte transversal do ventrículo esquerdo dos ratos dos grupos sedentário (SD), hiperlipídico sedentário (HSD), exercitado com natação (EX) e hiperlipídico exercitado com natação (HEX). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. O protocolo de exercício constou de duas sessões diárias de natação, por noventa minutos cada uma, cinco dias por semana, durante quatro semanas, em tanque de vidro (85 x 56 x 60 cm), $31 \pm 1^{\circ}$ C. Observam-se acúmulo de gordura nos cardiomiócitos (a) e infiltração leucocitária (b) próxima de artéria coronária (c) no grupo HSD. Observam-se núcleos íntegros dispostos perifericamente e feixes de fibras íntegras nos grupos SD, EX e HEX. HE. 40 X.

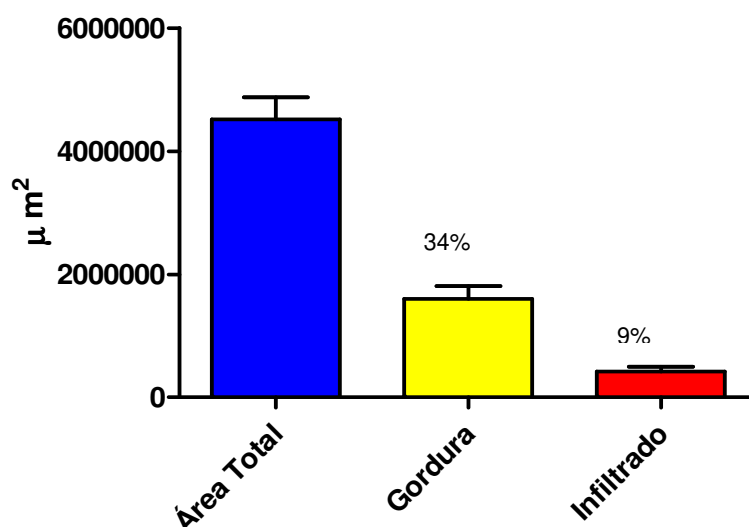


Figura 12 - Área Total, Gordura e Infiltrado Leucocitário (μm^2) do ventrículo esquerdo de ratos do grupo hiperlipídico sedentário (HSD). A indução da dislipidemia foi feita através de ingestão de dieta hiperlipídica contendo 35,25 % de lipídios, 26,8 % de carboidratos e 27,9 % de proteínas, ao longo de quatro semanas. A fração de carboidratos foi composta por amido (63,06%), sacarose (16,05%) e dextrina (20,89%). A fonte de proteína utilizada foi a caseína comercial. A fração lipídica utilizada foi a banha de porco. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Dessa forma, o exercício de natação protegeu o miocárdio (HEX) dessas alterações induzidas pela dieta hiperlipídica observadas nos animais sedentários (HSD).

VI. Conclusões

- No tempo proposto em nosso protocolo experimental, a dieta hiperlipídica induziu alterações estruturais, bioquímicas e funcionais semelhantes a algumas daquelas que caracterizam a síndrome metabólica.
- O exercício de natação, de acordo com nosso protocolo experimental, produziu efeito cardioprotetor impedindo a maioria das alterações cardiovasculares, bioquímicas e histológicas, conseqüentes à ingestão da dieta hiperlipídica.

VII. Referências Bibliográficas

Aizawa K, Shoemaker JK, Overend TJ and Petrella RJ. Effects of lifestyle modification on central artery stiffness in metabolic syndrome subjects with pre-hypertension and/or pre-diabetes. *Diab. Res. Clin. Pract.* (2008), doi:10.1016/j.diabres.2008.11.016.

Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, Leinwand LA Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* 2001; 90:1900–1908.

Almeida MB, Araújo CGS. Effects of aerobic training on heart rate. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9:113-20.

Ascaso J, Gonzalez SP, Hernandez MA, Mangas RA, Masana L, Millan J, Pallardo LF, Pedro-Botet J, Perez JF, Pintó X, Plaza I, Rubiés J, Zúñiga M. Management of Dyslipidemia in The Metabolic Syndrome: Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(4):302.

Barauna VG, Rosa KT, Irigoyen MC, and de Oliveira EM. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clin Med Res* 5: 114-120, 2007.

Bernardes D, Manzoni J, Souza CP, Tenório N, Damaso AR. Efeitos da Dieta Hiperlipídica e do Treinamento de Natação Sobre o Metabolismo de Recuperação ao Exercício em Ratos. *Rev. Bras. Educ. Fís. Esp.*, São Paulo, V.18, N.2, P.191-200, Abr./Jun. 2004 .

Blužaitė I, Braždžionytė J, Žaliūnas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(6):450-454.

Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Revista Paulista de Educação Física*, São Paulo. v.18, n.esp., p.21-31, ago. 2004.

Burniston, JG. Adaptation Of The Rat Cardiac Proteome In Response To Intensity-Controlled Endurance Exercise. *Proteomics* 2009, 9, 106-115.

Carroll S, Dudfi EM. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Méd* 2004; 34: 371 – 418.

Carter JB, Banister EW and Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33: 33-46, 2003.

Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119 –31.

Costa ECS, Gonçalves AA, Areas MC e Mogabel RGB. Os Efeitos da Metformina sobre a Dispersão do Intervalo QT e QTc de Ratos Diabéticos. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(4): 254-260.

Day CP, McComb JM and Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart* 1990; 63; 342-344.

De Castro RA, Moncau JE, Marcopito LF. Hypertension prevalence in the city of Formiga, MG, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(3):334-9.

Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S, Martinussen T and Astrup A. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets¹. *Am J Clin Nutr* 2008;87:855–62.

Eckardstein, A. Risk Factors For Atherosclerosis. *JAMA*, 291 No. 3, January 21, 2004.

Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41(5):1072-9.

Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1751-9.

Fitzgerald SM, Henegar JR, Brands MW, Henegar LK, Hall JE. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne–Mendel rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R547–52.

Fronchetti L, Nakamura F, Aguiar C e Oliveira F. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Port Cien Desp* 2006, 6(1) 21–28.

Gottwald E, Gottwald M and Dhein S. Enhanced dispersion of epicardial activation-recovery intervals at sites of histological inhomogeneity during regional cardiac ischemia and reperfusion. *Heart* 1998;79:474-480.

Guize L, Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B. A Recent Advances In Metabolic Syndrome And Cardiovascular Disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008 Sep;101(9):577-83.

Gus M, Moreira LB, Pimentel M, Gleisener AL, Moraes RS, Fuchs FD. Associação entre Diferentes Indicadores de Obesidade e Prevalência de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(2):111-14.

Hall JE: Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 23:381–394, 1994.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.

Kang JJ, Toma I, Sipos A, McCulloch F, and Peti-Peterdi J. Quantitative imaging of basic functions in renal (patho)physiology. *Am J PhysiolRenal Physiol* 291: F495–F502, 2006.

Kelley GA, Kelley KS. Impact of Progressive Resistance Training on Lipids and Lipoproteins in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Prev Med*. 2008 Nov.

Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:131–9.

Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ and Larson MG. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:305e13.

Khan SH, Khan FA, Ijaz A, Sattar A, Dilawar M, Hashim R. Hypertension and metabolic syndrome: Impact of clustering of hypertension in subjects with metabolic syndrome. *Pak J Med Sci* 2007 Vol. 23 No. 6.

Lakka TA, Bouchard C. Physical Activity, Obesity And Cardiovascular Diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(170):137-63.

Lima-Silva AE, Adami F, Nakamura FY, de Oliveira FR, Gevaerd MS. Metabolismo de Gordura Durante O Exercício Físico: Mecanismos De Regulação. *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2006;8(4):106-114.

Lopes NHM, Grupi C, Dina CH, de Góis AFT, Hajjar LA, Ayub B, Rochitte CE, Ramires JAF, Hueb AW and Kalil R. QT Interval Dispersion Analysis in Acute Myocardial Infarction Patients: Coronary Reperfusion Effect. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* - Volume 87, Nº 2, August 2006.

Machado DF, Ferreira CLLF, Costa NMB, Oliveira TO. Efeito de Probiótico na Modulação dos Níveis de Colesterol Sérico e no Peso do Fígado de Ratos Alimentados com Dieta Rica em Colesterol e Ácido Cólico. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, V. 23, N. 2, P.270-275, 2003.

Machado L, Moutinho F. Avaliação da correlação entre os níveis séricos de paratormônio com os parâmetros bioquímicos em cães com insuficiência renal crônica. *Vet. e Zootec.* v.15, n.2, ago., p.370-379, 2008.

Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*.1999;33:537-41.

Martin WH, Montgomery J, Snell PG, Corbett JR, Sokolov JJ, Buckey JC, Maloney DA, Blomqvist CG. Cardiovascular adaptations to intense swim training in sedentary middleaged men and women. *Circulation* 1987;75:323-330.

Mazzaro CL, Costa FA, Bombig MTN, Filho BL, Amato A, De Paola V, Carvalho ACC, Costa W, Fonseca FAH, Pova RMS. Massa Ventricular E Critérios Eletrocardiográficos De Hipertrofia: Avaliação De Um Novo Escore. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(4): 249-253

Medeiros A, Gianolla RM, Kalil LMP, Bacurau RFP, Rosa LFBC, Negrão CE, Brum PC. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. *Revista Paulista de Educação Física*, São Paulo, v.14, n.1, p.7-15, jan./jun. 2000.

Michelucci A, Padeletti L, Frati M, Mininni S, Chelucci A, Stochino ML, Simonetti I, Giglioli C, Meergheri M, Gensini GF. Effects of Ischemia and Reperfusion on QT Dispersion During Coronary Angioplasty. *PACE*, Vol. 19 November 1996. Part II; 1905-1908.

Miotto, M A. Alterações Cardiovasculares e Metabólicas Induzidas pela Dieta Hiperlipídica em Ratos. *Tese de Doutorado* 2006, Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.

Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte* 2004;10(6):513-9.

Musha H, So T, Hashimoto N, et al. Dynamic changes of QT dispersion as a predictor of myocardial ischemia on exercise testing in patients with angina pectoris. *Jpn Heart J* 1999; 40: 119–126.

Okin PM, Devereux RB , Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET and Welty TK. Assessment of QT Interval and QT Dispersion for Prediction of All-Cause and Cardiovascular Mortality in American Indians : The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101;61-66.

Ooyama K, Wu J, Nosaka N, Aoyama T, Kasai M. Combined intervention of medium-chain triacylglycerol diet and exercise reduces body fat mass and enhances energy expenditure in rats. *Nutr Sci Vitaminol*. 2008 Apr;54(2):136-41.

Pinheiro AR, Cunha AR, Aguila MB, Mandarim-De-Lacerda CA. Beneficial Effects of Physical Exercise on Hypertension and Cardiovascular Adverse Remodeling of Diet-Induced Obese Rats. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2007) 17, 365e375.

Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin*. 2001 Aug;19(3):459-70.

Pshenichnikov I, Shipilova T, Laane P, Meigas K, Anier A, Kaik J. Prognostic value of QT interval dispersion during exercise in patients with stable angina. *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 2008, 14:3.

Reeves, PG; Nielsen, FH and Fahey, GC, Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition *ad hoc* writing committee on the reformulation of AIN -76A rodent diet. *J. Nutr.*, 123: 1939–1951,1993.

Ribeiro Filho FF, Rosa EC, Lerário DG, Ferreira SRG, Kohlmann Jr O, Zanella MT, et al. Obesidade, hipertensão arterial e suas influências sobre a massa e função do ventrículo esquerdo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(1):64-71.

Scheuer J, Tipton CM: Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann Rev Physiol* 1977;39:221-251.

Schonberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 69: 249-60, 2001

Schunkert H. Obesity And Target Organ Damage: The Heart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl. 4):S15e20.

Sene-Fiorese M, Duarte FO, Scarmagnani FRR, Cheik NC, Manzoni MSJ, Nonaka KO, Rossi EA, Duarte ACGO and Damaso AR. Efficiency Of Intermittent Exercise On Adiposity And Fatty Liver In Rats Fed With High-Fat Diet. *Obesity* (2008) 16 10, 2217–2222. Doi:10.1038/Oby.2008.339.

Stone NJ. Successful Control Of Dyslipidemia In Patients With Metabolic Syndrome: Focus On Lifestyle Changes. *Clin Cornerstone*. 2006;8 Suppl 1:S15-20.

Takada J, Machado MA, Peresa SB, Brito LC, Borges-Silva CN, Costa CEM, Fonseca-Alaniza MH, Andreotti S e Lima FB. Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 977–984.

Thompson, JL. Exercise in Improving Health v. Performance. *Proc. Nutr. Soc.* 2008 Dec 1:1-5.

Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Shaer QY, Skogvoll E, Slørdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM and Wisløff U. Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome: A Pilot Study. *Circulation* 2008; 118: 346 - 354.

Woodcock EA, Du XJ, Reichelt ME and Graham RM. Cardiac α 1-adrenergic drive in pathological remodeling. *Cardiovascular Research* 2008; 77, 452–462.