



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

SARA RAQUEL DUTRA MACÊDO

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NO CONTROLE
AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM RATAS FÊMEAS SUBMETIDAS À
SOBRECARGA DE FRUTOSE

SÃO LUÍS
2018

SARA RAQUEL DUTRA MACÊDO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NO CONTROLE
AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM RATAS FÊMEAS SUBMETIDAS À
SOBRECARGA DE FRUTOSE**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do Maranhão
para obtenção do grau de Bacharel em Ciências
Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito
Monzani

SÃO LUÍS
2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Raquel Dutra-Macêdo, Sara.
Efeitos do treinamento físico aeróbio no controle
autônômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidas a
sobrecarga de frutose / Sara Raquel Dutra-Macêdo. - 2018.
56 f.

Orientador(a): Janaina de Oliveira Brito Monzani.
Monografia (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. Controle Autônômico. 2. Ratas Wistar. 3. Síndrome
Metabólica. I. de Oliveira Brito Monzani, Janaina. II.
Título.

SARA RAQUEL DUTRA MACÊDO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NO CONTROLE
AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR EM RATAS FÊMEAS SUBMETIDAS À
SOBRECARGA DE FRUTOSE**

Aprovada em 02 de Julho de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Wanderson Silva Pereira
Universidade Federal do Maranhão

À minha mãe que sempre me guiou por caminhos intelectuais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria e Simião, pelo esforço dedicado, por se esquecerem de si (durante anos) para poder me proporcionar absolutamente tudo o que eu precisei para que pudesse chegar até aqui... E para continuar caminhando!

A Deus pelo amparo nos momentos difíceis e por me dar força interior para superar as dificuldades, iluminando meu caminho nas horas incertas.

Ao meu namorado, Antonio Carlos, por estar dividindo a vida e a família comigo, pelos ensinamentos, amor, respeito e por despertar em mim a vontade de ser uma pessoa melhor todos os dias. Obrigada por me presentear com uma nova mãe, Dona Antônia, e com um novo pai, o Seu Antônio, e pelas lindas sobrinhas, a Duda e a Luiza.

A minha irmã, Sâmea Macêdo, que sempre me ajudou muito, principalmente, durante esses últimos quatro anos de graduação. Obrigada pela ajuda, amor, companheirismo e paciência. Sei que tu “segurastes as pontas” na minha ausência. Também gostaria de agradecer as minhas irmãs Neide, Nelia e Noêmia que a pesar da distância, sempre se fazem presentes. Todas nós sabemos o quanto cada uma é importante na vida da outra e o quanto esses últimos quatro anos foram agitados nas nossas vidas. Eu amo vocês!

À professora Janaina de Oliveira Brito Monzani e ao Professor Cristiano Teixeira Mostarda por terem acreditado em mim e por toda ajuda e incentivo. Muitíssimo obrigada!

Aos meus novos amigos do Laboratório LACORE que também vêm contribuindo muito para minha formação pessoal e profissional. Muitíssimo obrigada!

Aos meus amigos Aldilene, Carlos, Marlise, Naylene e Júnior que conquistei nas andanças da vida acadêmica. Eu só posso agradecer todos vocês pelos conselhos, pela paciência, pelo conhecimento compartilhado e pelas risadas sem fim. Muitíssimo obrigada.

A minha turma na Biologia, a 2014.1. Todos vocês me ajudaram e acrescentaram muito durante esses quatro anos de curso. Obrigada por todo o companheirismo nas noites em claro estudando e pela preocupação que tivemos um com o outro durante toda a caminhada no curso. Muitíssimo obrigada por fazerem parte dessa história.

A todos os funcionários do Prédio da Pós-Graduação do CCBS, em especial, a Dona Dica, que mais parece um anjo. Parabéns por ser essa mulher incrível, humilde e feliz. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos, pelas boas risadas e por ser meu cálice nas horas em que mais precisei, também gostaria de agradecer pela transformação espiritual que a senhora tem feito na minha vida (eu sei que tu és um presente de Deus para mim). Também gostaria de agradecer a Josué, por dividir comigo alguns finais de tarde e um pouco da sua vida. Muito obrigada por (só) me ouvir, sem depreciar. Você também fez parte de tudo isso e sei que mesmo de longe essa certeza vibra dentro de ti, meu amigo.

Muito obrigada!!!

“Amar e mudar as coisas me interessa mais”

Belchior

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo caracterizado pela ocorrência de pelo menos três das cinco desordens, incluindo circunferência abdominal aumentada, alterações nos níveis de triglicerídeos, colesterol HDL diminuído, pressão arterial aumentada e aumento da glicemia de jejum. Além disso, a SM é responsável por induzir alterações no Sistema Nervoso Autônomo, vistas através do aumento do seu componente simpático. Essas condições estão fortemente associadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Por outro lado, os benefícios das terapias não farmacológicas, como o treinamento aeróbio, estão se tornando cada vez mais reconhecidos no tratamento da SM e das DCV. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento aeróbio (TA) no controle autonômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose após o desmame. Foram utilizadas para o experimento 24 ratas fêmeas com 21 dias da linhagem *Wistar*. As ratas foram divididas aleatoriamente em três grupos com oito animais, grupo controle (GC), grupo frutose sedentário (GFS) e grupo frutose treinado (GFT). O GC recebeu comida e água padrão durante todo o experimento. O GFS e GFT receberam sobrecarga de frutose (100g/L) na água de beber durante 19 semanas. Ao final do protocolo, com relação às avaliações metabólicas não houve diferença em relação ao peso corporal em nenhum dos grupos avaliados tanto no início quanto ao final protocolo. Além disso, com relação aos níveis de triglicerídeos, houve um aumento significativo no GFS e no GFT quando comparado ao GC. No que diz respeito à resistência a insulina, no presente estudo o GFS apresentou sinais claros de resistência demonstrado pela menor constante de decaimento da insulina plasmática, já o GFT evidenciou os benefícios do TA que foi capaz de reduzir a resistência à insulina mesmo recebendo sobrecarga de frutose. Nas avaliações hemodinâmicas, o GFT apresentou valores semelhantes ao grupo controle, mesmo recebendo sobrecarga de frutose na água de beber. No entanto, os fatores de risco presentes no GFS promoveram aumentos discretos, mas significativo da PAS, PAD e PAM. Além disso, com relação à sensibilidade dos barorreceptores, o TA foi responsável por induzir melhoras na resposta bradicárdica reflexa no GFT. No entanto, não houve diferença na resposta taquicárdica reflexa em nenhum dos grupos avaliados. Quanto à avaliação da capacidade física, os animais treinados apresentaram melhora na capacidade física quando comparados ao grupo sedentário. Em conclusão, nossos dados sugerem que TA é particularmente eficaz para o tratamento dos distúrbios metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos desencadeados pela SM.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Ratas Wistar, Controle Autonômico.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is a complex disorder characterized by the occurrence of at least three of the five disorders, including increased waist circumference, changes in triglyceride levels, decreased HDL cholesterol, increased blood pressure, and increased fasting blood glucose. In addition, MS is responsible for inducing changes in the Autonomic Nervous System seen by increasing its sympathetic component. These conditions are strongly associated with increased risk for the development of cardiovascular disease. On the other hand, the benefits of non-pharmacological and non-invasive therapies, such as aerobic training, are becoming increasingly recognized in the treatment of MS and CVD. Thus, the objective of this study was to evaluate the effects of aerobic physical training on cardiovascular autonomic control in female rats submitted to fructose overload after weaning. Twenty-four female rats with 21 days Wistar lineage were used for the experiment. The rats were randomly divided into three groups with eight animals, control group (CG), sedentary fructose group (GFS) and trained fructose group (TFG). The CG received standard food and water throughout the experiment. GFS and GFT received fructose overload (100g / L) in drinking water for 19 weeks. At the end of the protocol, regarding metabolic assessments, in the present investigation, there was no difference in relation to body weight in any of the groups evaluated at both the beginning and end protocol. In addition, regarding triglyceride levels, there was a significant increase in GFS and GFT when compared to GC. Regarding insulin resistance, in the present study GFS showed clear signs of resistance demonstrated by the lower plasma insulin decay constant, since the TF showed the benefits of AT that were able to reduce insulin resistance even when receiving insulin overload fructose. Regarding hemodynamic evaluations, the TFG presented similar hemodynamic values to the control group, even when receiving fructose overload in the drinking water. However, the risk factors present in GFS promoted discrete but significant increases in SBP, DBP and MAP. In addition, regarding the sensitivity of the baroreceptors, the TA was responsible for inducing improvements in the reflex bradycardic response in the TFG. However, there was no difference in the reflex tachycardic response in any of the groups evaluated. Regarding the physical capacity assessment, the trained animals presented improvement in physical capacity when compared to the sedentary group. In conclusion, our data suggest that TA is particularly effective for the treatment of metabolic, hemodynamic and autonomic disorders triggered by MS.

Key-words: Metabolic Syndrome, *Wistar* rats, Autonomic Control, Aerobic Training.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da frutose e da glicose.	17
Figura 2. Adaptado de LEON et al., 2013.	21
Figura 3. Adaptado de TENTOLOURIS et al., 2008.	22
Figura 4. Desenho experimental. Todas as ratas iniciaram o protocolo aos 21 dias de idade. Dois grupos foram submetidos à sobrecarga de frutose por 19 semanas. O treinamento aeróbio foi realizado durante 8 semanas (11 ^a à 19 ^a).	29
Figura 5. Sítio de dissecação da artéria carótida para inserção do cateter.	32
Figura 6. Esquema do sistema de registro da Pressão Arterial.	32
Figura 7. Peso Corporal dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao final do protocolo. * p< 0,05 vs GC; # p< 0,05 vs GFS.	35
Figura 8. Glicemia dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * p< 0,05 vs GC; # p< 0,05 vs GFS.	36
Figura 9. Triglicerídeos dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * p< 0,05 vs GC; # p< 0,05 vs GFS.	37
Figura 10. Sensibilidade à insulina avaliada pela constante de decaimento da glicose (KITT) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * p< 0,05 vs GC; # p< 0,05 vs GFS.	37
Figura 11. Velocidade alcançada nos TE1 e TE2 dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao longo do protocolo * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFS. As diferenças entre os momentos TE1 e TE2 também foi avaliada. € p<0,05 vs GC; † p<0,05 vs GFS.	39
Figura 12. A. Pressão Arterial Diastólica (PAD); B. Pressão Arterial Sistólica (PAS); C. Pressão Arterial Média (PAM); D. Frequência Cardíaca (FC) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT). * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFS.	40
Figura 14. Respostas taquicárdica e bradicárdica reflexas nos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFS.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Componentes da síndrome metabólica (SM) segundo a World Health Organization's Expert Committee Report (WHO) e as diretrizes do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP III).	20
Tabela 2. Valores plasmáticos de glicose, triglicerídeos e teste de resistência à insulina (KITT) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT). 36	
Tabela 3. Velocidade máxima (km/h) alcançada nos testes de esforço máximos dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao longo do protocolo.38	
Tabela 4. Avaliações hemodinâmicas do grupo controle (GC), grupo frutose sedentário (GFS) e grupo frutose treinado (GFT).....	40
Tabela 5. Resposta taquicárdica e bradicárdica dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT).....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais

DCV: Doenças cardiovasculares

FC: Frequência Cardíaca

GC: Grupo Controle

GFS: Grupo Frutose Sedentário

GFT: Grupo Frutose Treinamento

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBR: Índice de bradicardia reflexa

ITR: Índice de taquicardia reflexa

NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

PAS: Pressão arterial sistólica

PAM: Pressão arterial média

SHR: Ratos espontaneamente hipertensos

SM: Síndrome metabólica

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

TE: Teste de esforço

WHO: World Health Organization's Expert Committee Report

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Consumo de Frutose: Um Fator de Risco Para a Síndrome Metabólica	17
2.2 Definição, Diagnóstico e Epidemiologia da Síndrome Metabólica.....	19
2.3 Síndrome Metabólica e Atividade do Sistema Nervoso Autônomo	21
2.4 Controle Autonômico da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial.....	24
2.5 Exercício Físico e o Sistema Cardiovascular.....	26
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos	28
4. MÉTODOLOGIA	29
4.1 Amostra.....	29
4.2 Sobrecarga de frutose.....	30
4.3 Teste de esforço máximo	30
4.4 Treinamento físico aeróbico	30
4.6 Canulação e Registro da Pressão arterial	31
4.7 Avaliação da sensibilidade barorreflexa	33
4.8 Teste de resistência à insulina.....	33
4.9 Determinação dos níveis sanguíneos de glicose e triglicerídeos	33
4.10 Análise estatística.....	34
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	57

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo caracterizado pela ocorrência de pelo menos três das cinco desordens, incluindo circunferência abdominal aumentada, alterações nos níveis de triglicerídeos, colesterol HDL diminuído, pressão arterial aumentada e aumento da glicemia de jejum. Essas condições estão fortemente associadas ao aumento do risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (ROCHLANI *et al.*, 2015).

Atualmente, a SM afeta quase 30% da população mundial, representando a anormalidade metabólica mais comum e também a maior responsável por eventos cardiovasculares na população, elevando o índice da mortalidade geral em cerca de uma vez e meia, e a de mortalidade relacionada a DCV, perto de duas vezes e meia (FORD *et al.*, 2002; GOTTLIEB *et al.*, 2008; ETCHEGOYEN *et al.*, 2018).

Além disso, a SM é responsável por induzir alterações no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) vistas através do aumento do seu componente simpático (MAEDA *et al.*, 1995). Angelis *et al.*, demonstraram em um modelo experimental de SM que as ratas tratadas com frutose apresentaram aumento do tônus autonômico simpático (ANGELIS *et al.*, 2012). Em estudos com humanos, Milia *et al.* também indicaram um aumento da atividade simpática em pacientes com SM (MILIA *et al.*, 2015). Assim como foi visto em pacientes com DCV (SATA *et al.*, 2018), demonstrado a susceptibilidade destas condições clínicas a apresentarem comprometimento da sensibilidade do barorreflexo (LINDGREN *et al.*, 2006), bem como prejuízo na modulação autonômica (LINDGREN *et al.*, 2006).

Em adultos com SM, a disfunção autonômica parece ser mais pronunciada nas mulheres do que nos homens (ARCHIZA *et al.*, 2013). Além disso, segundo uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, há uma tendência por hábitos de vida sedentários, caracterizado com a obesidade acometendo 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres (DE ORÇAMENTOS FAMILIARES, 2010). Esse fato merece destaque já que o excesso de peso, localizado principalmente na região abdominal, está diretamente associado às alterações no perfil lipídico, ao aumento da pressão arterial e à hiperinsulinemia, fatores esses que aumentam o risco do desenvolvimento da SM e das DCV (BONOMINI *et al.*, 2015).

Por outro lado, embora o sedentarismo venha sendo descrito como o maior problema de saúde pública do século XXI (CIOLAC e GUIMARÃES, 2004), os benefícios das terapias não farmacológicas e não invasivas, como o treinamento aeróbio (TA), estão se tornando cada vez mais reconhecidos. Nesse contexto, o TA pode ser implementado para modificar o estilo de vida e reduzir os fatores de risco associados à SM, uma vez que se mostrou clinicamente relevante para combater os efeitos negativos associados à dieta (BASSUK e MANSON, 2005; BIDWELL *et al.*, 2014).

Os benefícios ao SNA associado ao TA estão sendo amplamente demonstrados em vários estudos (VIEIRA *et al.*, 2012; DONATO *et al.*, 2015). O TA em intensidade moderada evitou a disfunção diastólica em ratos machos submetidos a sobrecarga de frutose (MOSTARDA *et al.*, 2012), também foi responsável por diminuir o comprometimento metabólico, a taquicardia de repouso, os aumentos simpáticos cardíacos e a diminuição da sensibilidade barorreflexa induzida pela sobrecarga de frutose em ratas ovariectomizadas (SANCHES *et al.*, 2012; MACHI, 2015; BERNARDES, 2016).

Além disso, o TA também se correlacionou positivamente na prevenção de alterações metabólicas e hemodinâmicas em ratos machos que receberam frutose (MACHI *et al.*, 2013). Entretanto, os efeitos do TA sobre os parâmetros metabólicos e hemodinâmicos em ratas com 21 dias submetidas a sobrecarga de frutose ainda são pouco conhecidos. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físicos aeróbio no controle autonômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidos à sobrecarga de frutose após o desmame.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Consumo de Frutose: Um Fator de Risco Para a Síndrome Metabólica

Nas últimas décadas, o aumento geral no consumo de frutose é claro e se correlaciona positivamente com o aumento alarmante dos casos de Síndrome Metabólica (SM) (BASCIANO *et al.*, 2005). A ingestão aumentada de frutose se deve, principalmente, ao aumento do consumo do xarope de milho que contém entre 55 a 90% de frutose e é amplamente utilizado como adoçante de refrigerantes e alimentos processados em geral uma vez que é 1,5 vezes mais doce do que a sacarose. Seu custo vem sendo reduzido gradualmente ao longo dos anos como resultado da melhoria nos processos envolvidos na obtenção (BRAY *et al.*, 2004; ALLISTER PRICE *et al.*, 2018).

A frutose é um carboidrato simples que possui a mesma fórmula química da glicose ($C_6H_{12}O_6$), porém seu metabolismo difere devido a sua completa extração hepática e rápida conversão à glicose, glicogênio, lactato e, principalmente, ácidos graxos (BANTLE *et al.*, 1992). Além disso, embora a frutose tenha a mesma fórmula e massa molecular da glicose (Figura 1), do ponto de vista fisiológico, ambas são processadas de formas distintas. A frutose não necessita de estímulo da insulina para internalização celular (TRAN *et al.*, 2009; SAMUEL, 2011). Assim, ao contrário da glicose, a frutose não estimula a secreção de insulina e leptina, mas sim de hormônios ligados a estimulação do apetite, sugerindo sua relação com a rápida estimulação da lipogênese, alterações dos níveis triglicérido e ganho de peso, sintomas característico da SM (TEFF *et al.*, 2004).

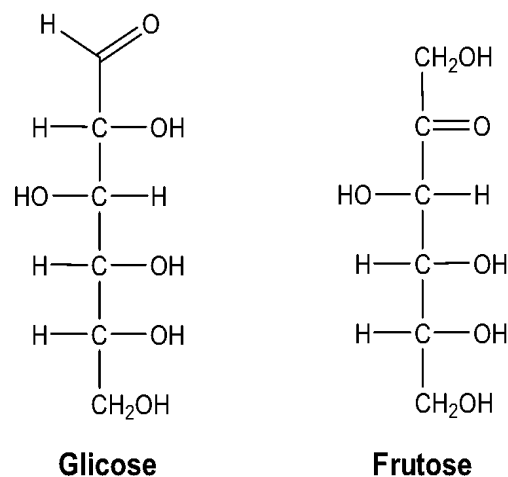


Figura 1. Fórmula estrutural da frutose e da glicose.

Diante disso, os efeitos prejudiciais da sobrecarga de frutose na dieta já estão confirmados em alguns tecidos (SCHULTZ *et al.*, 2013). Rabens *et al.*, demonstraram que homens jovens que receberam uma dieta suplementada com frutose apresentaram os níveis de triglicerídeos séricos aumentaram e aumento da pressão arterial sistólica (PAS) (RABEN *et al.*, 2002).

Em modelos experimentais utilizando ratos e camundongos, a sobrecarga de frutose tem sido realizada na ração ou na água de beber, provocando vários dos sintomas da SM (SUZUKI *et al.*, 1997; ELLIOTT *et al.*, 2002; YOSHIDA *et al.*, 2003; FARAH *et al.*, 2006), como o em ganho de peso, hiperinsulinemia (LESSA, 2001) e elevação da PAS (ORGANIZATION, 2003; BRITO *et al.*, 2008; LOUZADA *et al.*, 2015; MALTA *et al.*, 2017). Além disso, há evidências que demonstram a relação entre o consumo excessivo de frutose e o desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica (SCHULTZ *et al.*, 2013), e fibrose hepática resultante do acúmulo de gordura no fígado (ABDELMALEK *et al.*, 2010).

2.2 Definição, Diagnóstico e Epidemiologia da Síndrome Metabólica

A primeira concepção da SM foi elaborada pela *American Diabetes Association*, em 1988, designando-a de Síndrome da Resistência Insulínica, Síndrome Plurimetabólica ou Síndrome X (ESCOTT-STUMP *et al.*, 2013).

O desenvolvimento da SM em determinado indivíduo depende de uma complexa interação entre a predisposição genética e fatores ligados ao estilo de vida, como padrão dietético, sedentarismo e obesidade, o que caracteriza a natureza multifatorial da patogênese (GRAY *et al.*, 2016).

Além disso, em relação à estatística global de SM, um item importante a destacar é a falta de unanimidade no seu diagnóstico e na sua determinação que têm sido dificultados pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes. De acordo com o *World Health Organization's Expert Committee Report* (WHO) e as diretrizes do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP/ATP III) a SM é definida conforme os critérios descritos na Tabela 1.

No entanto, embora as definições da SM não sejam caracterizadas da mesma forma, as duas predizem um aumento significativo no risco de doença coronária e DCV como um todo (LAAKSONEN *et al.*, 2002; WILSON *et al.*, 2005). Diante disso, cientistas discutem sobre a capacidade da SM para uma previsão simples, segura e forte de risco cardiovascular, em comparação com suas características individuais (BIANCHI *et al.*, 2008). No presente estudo, utilizamos os critérios de diagnóstico da SM conforme descrito pelas diretrizes do NCEP/ATP III que é semelhante aos critérios utilizados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Tabela 1. Componentes da síndrome metabólica (SM) segundo a World Health Organization's Expert Committee Report (WHO) e as diretrizes do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP III).

Definição WHO (hiperinsulinemia jejum ou regulação glicose alterada e >2 outros fatores)	Definição ATP III (≥ 3 dos 5 fatores de risco)
Também (a) insulina de jejum no quartil superior para não-diabéticos ou	Circunferência do abdome
(b) glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl e ≥ 2 dos seguintes	>102 cm para homens
Pressão arterial sistólica ≥ 140 e/ou diastólica ≥ 90 mm Hg	>88 cm para mulheres
Dislipidemia: Triglicérides >150 mg/dl ou HDL <35 para homens ou <39 mg/dl para mulheres	Pressão arterial
Obesidade central relação cintura quadril >0,90 para homens ou >0,85 para mulheres e/ou IMC >30 kg/m ²	≥ 130 mmHg sistólica e/ou
Microalbuminúria (≥ 20 μ g/min ou albumina/creatinina ≥ 30 mg/g)	≥ 85 mmHg diastólica
	Glicose plasmática
	≥ 110 mg/dl
	Triglicérides
	>150 mg/dl
	HDL-colesterol
	<40 mg/dl para homens
	<50 mg/dl para mulheres

Tabela 1 - Critérios clínicos para definir a síndrome metabólica

Fonte: Adaptado de (LOPES e EGAN, 2006).

2.3 Síndrome Metabólica e Atividade do Sistema Nervoso Autônomo

A SM é responsável por induzir alterações no SNA que é responsável pelo controle das funções vegetativas do organismo (MAEDA *et al.*, 1995). A ativação do seu componente simpático é fortemente associada a dois componentes específicos da síndrome, a obesidade e a hipertensão (Figura 2) (LEON *et al.*, 2013). Além disso, a estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) também tem sido associada à intolerância à glicose através da via de resistência à insulina (GRASSI e SERAVALLE, 2006).

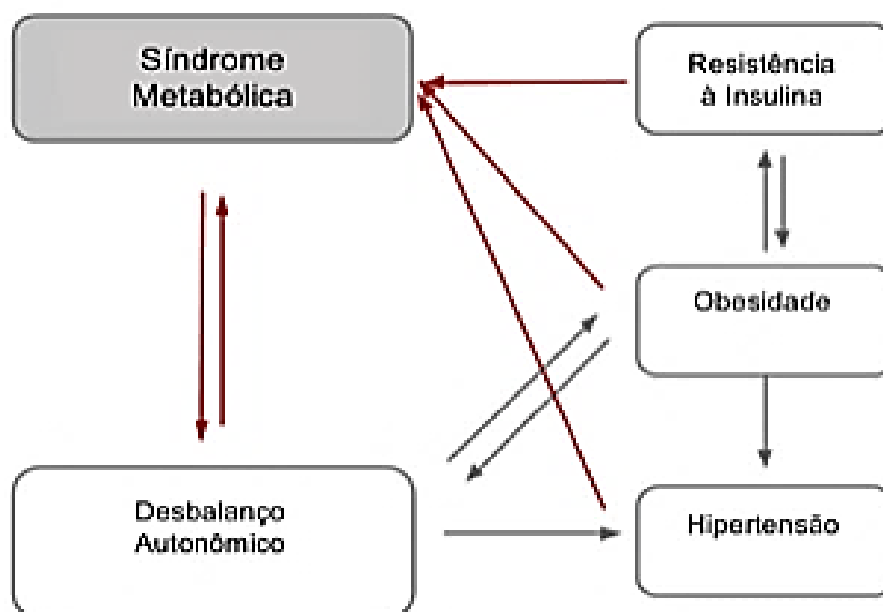


Figura 2. Adaptado de LEON *et al.*, 2013.

Os métodos para a avaliação da atividade do SNA incluem a medição das concentrações plasmáticas de catecolaminas ou dos seus metabólitos, análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), determinação da sensibilidade dos barorreceptores (BRS) e estudos em órgãos específicos (LIATIS *et al.*, 2004). Uma vez que a estimulação do SNS exerce efeitos desfavoráveis no sistema cardiovascular, induzindo hipertrofia cardíaca, remodelamento arterial e disfunção endotelial (GRASSI e SERAVALLE, 2006).

A associação entre a atividade do SNS e a SM vêm do estudo da sensibilidade dos barorreceptores, porque sua função depende fortemente da modulação do SNA. Um estudo mostrou que os barorreceptores são reduzidos em indivíduos com SM (LINDGREN *et al.*,

2006). Além disso, a diminuição da VFC devido à ativação do SNS está associada à SM (NOVAK *et al.*, 1994; KIMURA *et al.*, 2006). Segundo os estudos de Stein et al. pacientes com duas a quatro características da SM tiveram menor VFC em comparação com aqueles com uma característica (STEIN *et al.*, 2007).

O estresse contínuo também pode contribuir para o desenvolvimento do SM (BIANCHI *et al.*, 2008). Um estudo interessante conduzido em homens jovens saudáveis, não obesos, expostos a estresse prolongado e sob dieta e exercícios controlados, mostrou que eles apresentavam obesidade abdominal além de outras características da SM (aumento nos níveis de insulina, triglicérides e do colesterol HDL) (BRANTH *et al.*, 2007) (Fig. 2).



Figura 3. Adaptado de TENTOLOURIS *et al.*, 2008

Por tanto, a situação de estresse parece ser associada ao risco de desenvolvimento de DCV. Greenwood *et al.* revisaram 14 estudos prospectivos em humanos, e quase todos os estudos de relações de estresse com DCV ou doença coronariana (GREENWOOD *et al.*, 1996). Pickering *et al.* constatou que, em pessoas com grande estresse no trabalho, a pressão arterial aumentou com o tempo, tanto em casa como no trabalho (PICKERING *et al.*,

1997). De fato, na ausência de bons hábitos de saúde, até mesmo em adultos ou idosos saudáveis apresentam maiores riscos de DCV. Estes incluem maior pressão arterial (SCHNEIDER e ROWER, 1990), gordura corporal (VITALIANO *et al.*, 2002) e níveis de insulina e glicose alterados (BERGMANN *et al.*, 2014).

2.4 Controle Autônomo da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial

O controle do sistema cardiovascular é realizado, em parte, pelo SNA, o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular (AUBERT *et al.*, 2003). A influência do SNA sobre o coração é dependente de informações que partem, dentre outros, dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (COOKE *et al.*, 1998; PÉREZ-LLORET *et al.*, 2014).

Este controle neural está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC) e atividade reflexa barorreceptora (AUBERT *et al.*, 2003). A partir das informações aferentes, por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a FC, adaptando-a as necessidades de cada momento. O aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto que, a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal (AUBERT *et al.*, 2003; ACHARYA *et al.*, 2006).

Alterações na FC, definidas como VFC, são normais e esperadas e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas, metabólicas, bem como em compensar desordens induzidas por doenças (CARUANA-MONTALDO *et al.*, 2000; AUBERT *et al.*, 2003; ACHARYA *et al.*, 2006).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico (PUMPRLA *et al.*, 2002; COLZATO *et al.*, 2018).

Vários são os métodos invasivos e não-invasivos utilizados para avaliar a função simpática e parassimpática nas doenças cardiovasculares. Entre eles, medida das catecolaminas, microneurografia, sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial nos domínios do tempo e da frequência (análise espectral)

podem ser considerados os mais utilizados. O estudo no domínio da frequência ou a análise espectral tem alcançado considerável interesse por ser um método não-invasivo que estima atividade neural e não neural para oscilações a curto e longo prazo da frequência cardíaca (FARAH *et al.*, 1999).

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida de função autonômica. Este reflexo pode ser ativado pelo estímulo mecânico dos corpos carotídeos, manobra de Valsalva, mudanças posturais e injeção de drogas, os quais induzem modificações de pressão arterial que devem ocasionar em modificações da FC (FERRER *et al.*, 1991).

Assim, a sensibilidade do controle reflexo da FC comandada pelos barorreceptores pode ser avaliada por meio das respostas de bradicardia ou taquicardia, desencadeadas pela infusão de drogas vasoativas. Em modelos animais, a sensibilidade barorreflexa pode ser avaliada pela infusão de drogas como a fenilefrina e nitroprussiato de sódio, as quais induzem aumentos e quedas da PA que promovem respostas bradicárdicas e taquicárdicas, respectivamente (FARAH *et al.*, 1999).

2.5 Exercício Físico e o Sistema Cardiovascular

A inatividade física e baixo nível de condicionamento físico têm sido considerados fatores de risco para mortalidade prematura tão importantes quanto fumo, dislipidemia e hipertensão arterial (RICKETTS *et al.*, 2016). Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade (GREER *et al.*, 2015). Por outro lado, a prática regular de exercício físico (EF) tem sido recomendada para a prevenção e tratamento de DCV, seus fatores de risco, e outras doenças crônicas (MOORE *et al.*, 2016; BRYAN *et al.*, 2017). Conforme a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, a prática regular do EF é indicada para prevenir e tratar a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (SILVA *et al.*, 2011).

Além disso, é inegável o benéfico papel que o EF exerce na promoção da saúde, sendo este fortemente indicado como um potencial agente tanto na prevenção quanto no tratamento de algumas doenças crônico-degenerativas. Independentemente de sua natureza (ex. aeróbio e/ou resistido), intensidade e duração, sabe-se que o EF pode promover melhorias na funcionalidade e remodelamento cardíaco (EVANGELISTA *et al.*, 2003; BARAUNA *et al.*, 2007) Devido os seus importantes benefícios cardioprotetores, o campo da fisiologia do exercício clínico tem recebido notável atenção, principalmente em relação à HAS.

A realização dos EF requer a interação de mecanismos fisiológicos, de modo que os sistemas corporais, sobretudo o sistema cardiovascular, suportem a demanda metabólica imposta a ele. As respostas cardiovasculares ao EF podem ser classificadas quanto ao efeito agudo (após única sessão) ou como efeito crônico (resultado de um somatório de adaptações) (MUCCI *et al.*, 2012). Um dos efeitos do EF que tem sido muito estudado é a redução da PA pós-exercício em relação aos níveis pré-exercício, sendo essa redução mais pronunciada nos indivíduos hipertensos em comparação com os normotensos (HALLIWILL *et al.*, 2014; CAVALCANTE *et al.*, 2015).

Desta forma, tem sido amplamente demonstrado que o treinamento aeróbio (TA) provoca importantes alterações autonômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular. Como exemplo, podemos citar a bradicardia de repouso (GAVA *et al.*, 1995; NEGRÃO *et al.*, 2001), a diminuição da atividade nervosa simpática renal (NEGRÃO *et al.*, 2001) e da atividade nervosa simpática muscular (GRASSI *et al.*, 1994), assim como o menor débito cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos, SHR (MOSTARDA *et al.*, 2012). Além disso, o treinamento físico aumenta a bradicardia e taquicardia reflexa tanto em

animais (MOSTARDA *et al.*, 2014; MIZUNO *et al.*, 2015) como no homem (WHITE e FERNHALL, 2015).

Essas alterações cardiovasculares provocadas pelo TA são também observadas na pressão arterial, quando os níveis pressóricos de repouso (WHITE e FERNHALL, 2015) e durante o exercício submáximo (SKRYPNIK *et al.*, 2015) para a mesma potência absoluta são reduzidos após o treinamento.

De acordo com Halliwill (2001), a hipotensão pós-exercício é definida como uma redução pressórica após uma sessão aguda de EF em relação aos valores de repouso antecedentes ao esforço (HALLIWILL, 2001). Diversas pesquisas nesta área são realizadas no sentido de auxiliar a escolha de uma intensidade segura e eficaz de EF, principalmente para indivíduos hipertensos, sendo a população que mais se beneficia deste fenômeno. Em relação à redução pressórica via TA, tanto intensidades baixas quanto intensidades mais elevadas são eficazes em promover a redução da PA. Contudo, aparentemente maiores intensidades de exercício podem promover uma maior magnitude e duração da hipotensão pós-exercício (JONES *et al.*, 2007).

Conforme estudos de Hirai *et al.* a vasodilatação ocorrida após o EF tem sido relacionada com a liberação de óxido nítrico. Entende-se que a prática do EF promove o aumento na expressão e ativa a óxido nítrico sintase endotelial que, por conseguinte aumenta a biodisponibilidade de óxido nítrico (HIRAI *et al.*, 2012). Um ponto de grande importância na vasodilatação deve-se a prática crônica do EF, no qual é capaz de provocar um aumento no diâmetro dos vasos. Porém, neste quesito a intensidade do EF deve ser levada em consideração, pois intensidades mais elevadas elevam as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, aumentando assim a função endotelial (LEVINE *et al.*, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar os efeitos do treinamento físicos aeróbio no controle autonômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidos à sobrecarga de frutose após o desmame.

3.2 Objetivos Específicos

- Hemodinâmicos: pressão arterial e frequência cardíaca;
- Metabólicos: peso corporal, glicose, triglicerídeos sanguíneos e resistência à insulina;
- De capacidade funcional: teste máximo de corrida em esteira;
- Autonômico: sensibilidade barorreflexa;

4. METODOLOGIA

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Maranhão (número de registro: 23115.007171/2017-24) e o estudo foi conduzido de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, emitido pelo *National Institutes of Health* (NIH Publication number 96-23, revisado em 1996).

4.1 Amostra

Ratas fêmeas com 21 dias da linhagem *Wistar* foram obtidas no Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão. Durante o experimento, os animais foram mantidos no Biotério Setorial da Pós-graduação da Universidade Federal do Maranhão em ambiente com temperatura controlada, entre 22 e 25°C, ciclo claro-escuro (12 horas) e com livre acesso a água e alimentação.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

- Grupo Controle (GC): animais acompanhados durante 19 semanas.
- Grupo Frutose Sedentário (GFS): animais submetidos à sobrecarga de frutose na água de beber durante 19 semanas.
- Grupo Frutose Treinado Aeróbio (GFT): animais submetidos ao treinamento físico aeróbio durante 8 semanas + sobrecarga de frutose na água de beber durante 19 semanas.

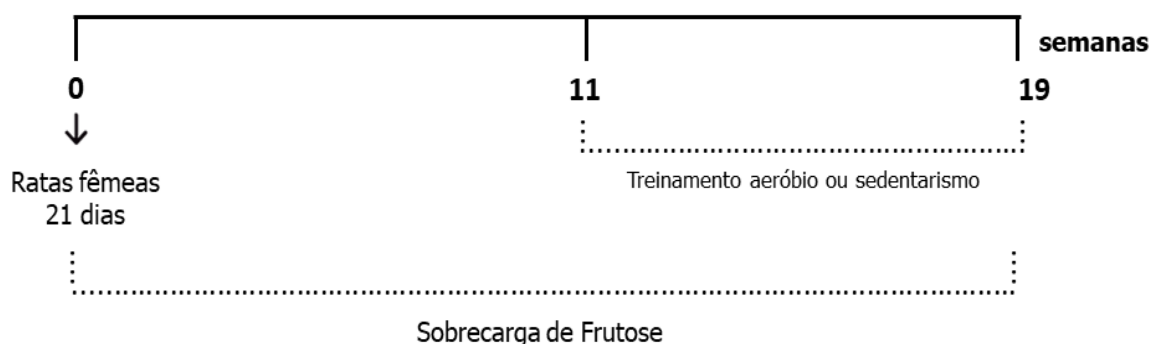


Figura 4. Desenho experimental. Todas as ratas iniciaram o protocolo aos 21 dias de idade. Dois grupos foram submetidos à sobrecarga de frutose por 19 semanas. O treinamento aeróbio foi realizado durante 8 semanas (11^a à 19^a).

4.2 Sobrecarga de frutose

A frutose (100 g/L) foi administrada na água de beber *ad libitum* durante 19 semanas em todos os grupos, exceto o controle (SUZUKI *et al.*, 1997). A indução da SM utilizando este período de administração de frutose e modelo experimental já foi demonstrado em um artigo do nosso grupo publicado no ano de 2008 (BRITO *et al.*, 2008).

4.3 Teste de esforço máximo

O teste de esforço (TE) constituiu um protocolo escalonado com incrementos de velocidade de 0,3 km/h a cada três minutos, até que seja atingida a velocidade máxima suportada pelos animais. O critério utilizado para a determinação da exaustão do animal e interrupção do teste foi o momento em que o rato não foi mais capaz de correr mediante o incremento de velocidade da esteira (BROOKS e WHITE, 1978).

4.4 Treinamento físico aeróbico

Na oitava semana de protocolo, após o teste de esforço máximo, as ratas do GFT foram submetidas a um protocolo de treinamento físico aeróbico em esteira ergométrica (*Inbramed*) com velocidade e carga progressivas durante oito semanas (40-60% velocidade máxima de corrida) uma vez por dia, cinco dias por semana por um período de uma hora (DE ANGELIS *et al.*, 2004; IRIGOYEN *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2007).

4.5 Identificação da Fase do Ciclo Estral

A caracterização de cada fase do ciclo foi baseada na proporção de três tipos de células na secreção vaginal: epiteliais, corneificadas e leucócitos segundo Marcondes e colaboradores (2002). A secreção vaginal foi coletada com uma pipeta plástica com 10 μ L de solução salina introduzida superficialmente na vagina da rata e foi colocada uma lâmina de vidro para a observação em um microscópio ótico. Tal procedimento foi realizado em todos os grupos (GC, GFS e GFT) no dia das avaliações hemodinâmicas e do sacrifício dos animais, a fim de garantir que tais procedimentos fossem realizados nas fases não ovulatórias do ciclo estral das ratas (MARCONDES *et al.*, 2002).

4.6 Canulação e Registro da Pressão arterial

Ao final do protocolo, os animais foram anestesiados (80 mg / kg de cetamina e 12 mg / kg de xilazina, *ip*) e foi realizada a implantação de catéteres de polivinil na veia jugular (para administração de drogas) e na artéria carótida (para registro direto da PA e FC). Cada animal foi mantido em uma caixa individual padrão durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas que iniciaram 24 hs (ratos) após a canulação. Com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm, permitindo livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético de pressão, que por sua vez, foi conectado a um pré-amplificador. Sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (*DAQ Instruments, DI-158U*), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de dois KHz (ratos) por canal para estudo dos valores de PA e FC (DE ANGELIS *et al.*, 2004; IRIGOYEN *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2007).

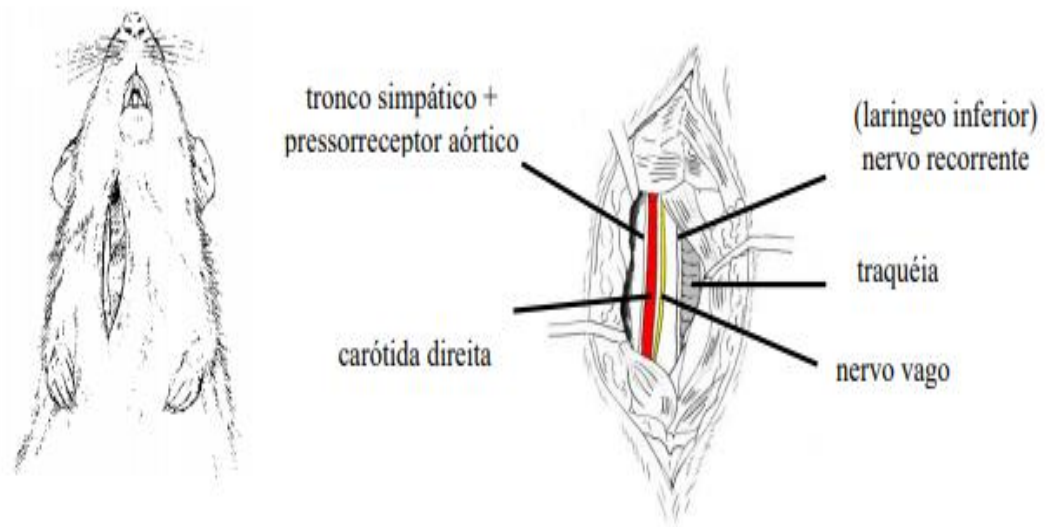


Figura 5. Sítio de dissecação da artéria carótida para inserção do cateter.

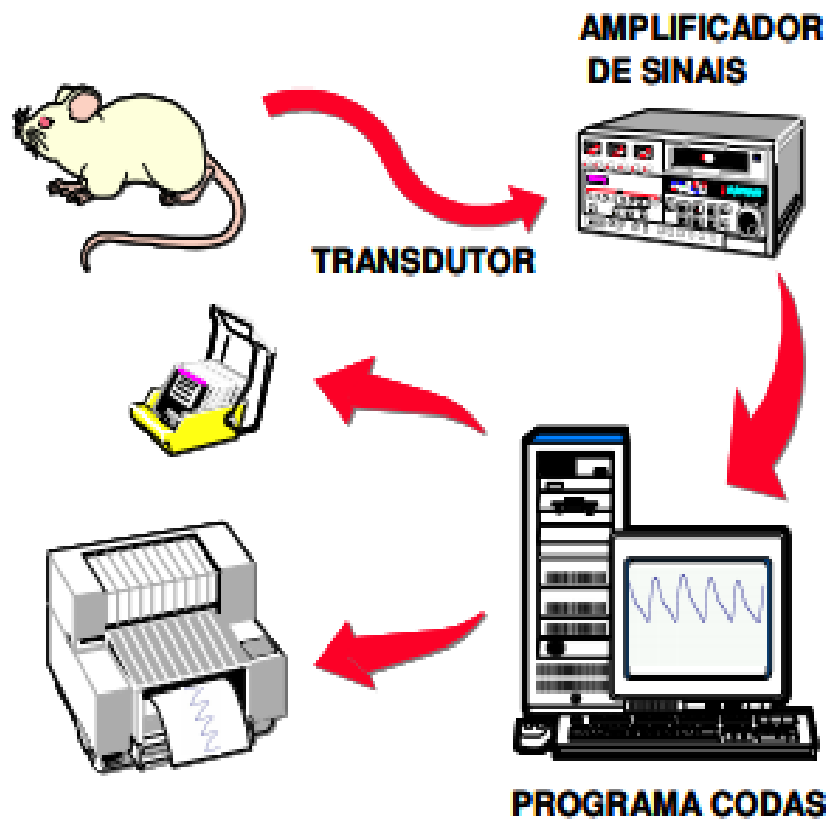


Figura 6. Esquema do sistema de registro da Pressão Arterial.

4.7 Avaliação da sensibilidade barorreflexa

Depois de feito o registro da PA, com os animais em condição de repouso, a sensibilidade dos pressorreceptores foi testada através da infusão de fenilefrina e logo após, nitroprussiato de sódio. A fenilefrina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), um potente estimulador, cuja ação predominante é a vasoconstrição das arteríolas periféricas, foi injetada em doses crescentes na cânula da veia femoral (oito diluições seriadas com concentração inicial de 0,25 a 32 µg/ml). Tal fármaco foi utilizado, portanto, para causar aumento da pressão arterial, efeito que provoca bradicardia reflexa subsequente, comandada pelos pressorreceptores.

Efeito contrário, qual seja, redução da pressão arterial com resposta taquicárdica reflexa também comandada pelos pressorreceptores, foi provocado pela injeção doses crescentes de nitroprussiato de sódio (sete diluições seriadas com concentração inicial de 2,5 a 100 µg/ml) (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA), um potente vasodilatador tanto de arteríolas como de veias.

A sensibilidade barorreflexa foi avaliada pelo índice calculado através da divisão de variação da FC pela variação da PAM ($ITR = \text{índice de taquicardia reflexa}$ e $IBR = \text{índice de bradicardia reflexa}$) (ANGELIS *et al.*, 1997; SOUZA *et al.*, 2007).

4.8 Teste de resistência à insulina

No dia seguinte das avaliações hemodinâmicas os animais foram submetidos a jejum de 2 horas, foram anestesiados com pentobarbital (40 mg / kg, *ip*), 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 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 sanguínea (Kitt) de acordo com a descrição de Bonora *et al.* (BONORA *et al.*, 1989).

4.9 Determinação dos níveis sanguíneos de glicose e triglicerídeos

Ao final do protocolo, os níveis sanguíneos de glicemia e triglicerídeos foram determinados através da coleta de 1ml de sangue através do capilar ocular após 4 horas de

jejum. A glicemia e os triglicerídeos foram obtidos através dos aparelhos *Accu-check* e *Accutrend da Roche*, respectivamente através de tiras reagentes.

4.10 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. O teste de análise de variância (ANOVA) *one way* e *two way* foi devidamente aplicado para análise dos dados. Foi utilizado o programa estatístico GraphPad InsTat (versão 2) para análise dos dados. O nível de significância estabelecido foi de $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

No início e ao final do protocolo, o peso corporal dos animais foi avaliado. Observou-se que não houve diferença em relação ao peso corporal entre os grupos tanto no início (49 ± 4 gramas) quanto ao final (442 ± 12 gramas) do protocolo (Figura 10).

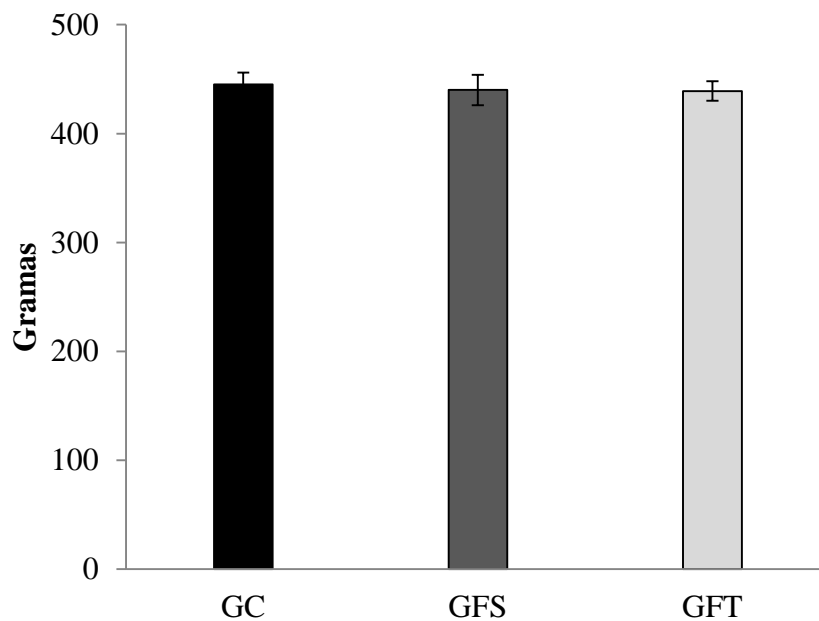


Figura 7. Peso Corporal dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao final do protocolo. * $p < 0,05$ vs GC; # $p < 0,05$ vs GFS.

Com relação às avaliações dos níveis plasmáticos de glicemia e triglicerídeos, como esperado, o GFS apresentou maior valor de glicemia plasmática em jejum quando comparado ao GC. Por outro lado, o GFT apresentou valores de glicemia semelhantes ao GC, sugerindo um efeito positivo associado à praticada de exercício. Com relação aos níveis de triglicerídeos, houve um aumento significativo no GFS e no GFT quando comparado ao GC (Tabela 2, Figuras 8 e 9).

Ao final do protocolo também foi feito o teste de resistência à insulina em todos os animais dos GC, GFS e GFT. O GFS demonstrou menor sensibilidade à insulina, o que foi evidenciado pela menor constante de decaimento da glicose sanguínea (KITT). Por outro lado, o GFT evidenciou que o treinamento físico aeróbio foi eficaz em normalizar os valores da constante de decaimento da glicose no grupo mesmo na presença da sobrecarga de frutose.

Tabela 2. Valores plasmáticos de glicose, triglicerídeos e teste de resistência à insulina (KITT) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT).

Variáveis	GC (n=8)	GFS (n=8)	GFT (n=8)
Glicemia (mg/dl)	81,9 ± 2,13	92,5 ± 2,23*	86,3 ± 3,24#
Triglicerídeos (mg/dl)	101,33 ± 4,68	166,22 ± 9,38*	142,33 ± 12,61*
KITT (%/min)	4,42 ± 0,29	3,40 ± 0,32*	4,31 ± 0,22#

Dados representam média ± EPM. * p< 0,05 vs. GC; # p< 0,05 vs GFS.

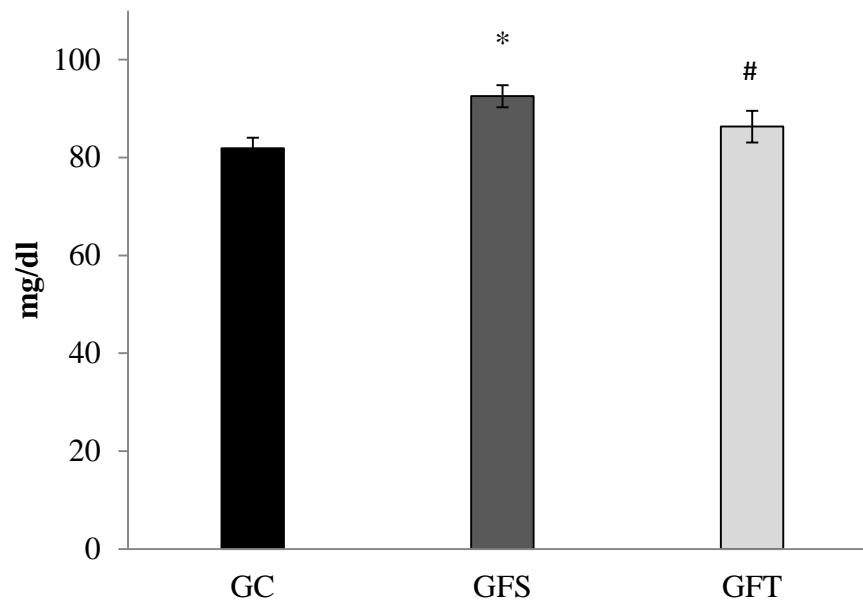


Figura 8. Níveis de Glicemia dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * p< 0,05 vs GC; # p< 0,05 vs GFS.

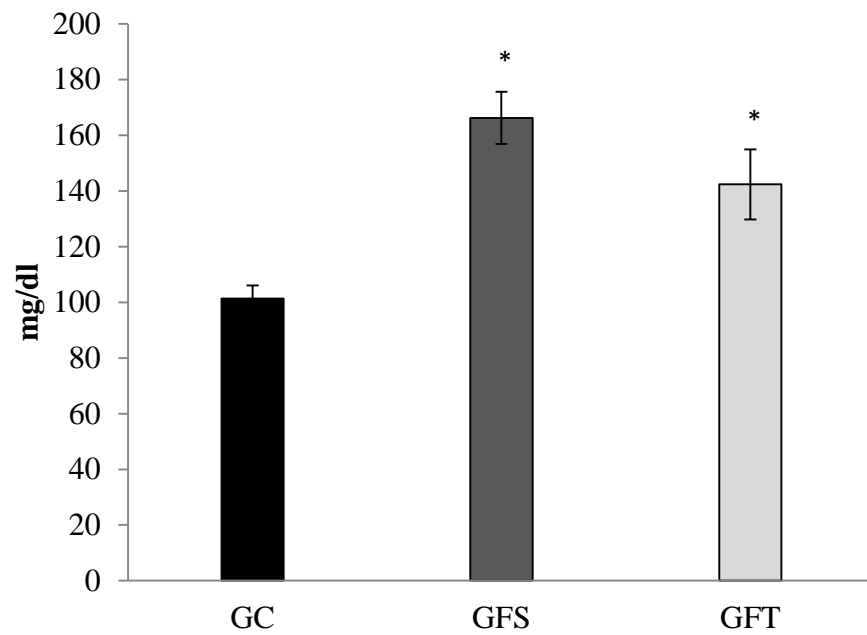


Figura 9. Níveis de Triglicerídeos dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * $p < 0,05$ vs GC; # $p < 0,05$ vs GFS.

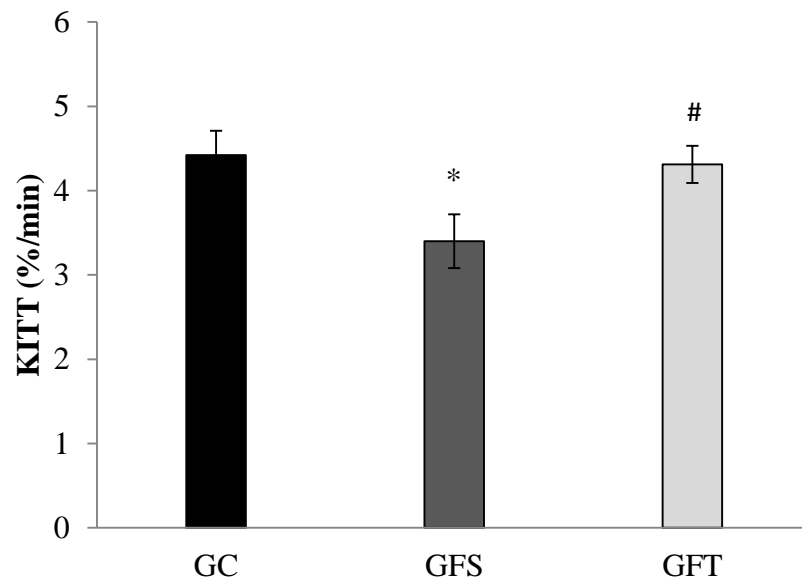


Figura 10. Sensibilidade à insulina avaliada pela constante de decaimento da glicose (KITT) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) no final do protocolo. * $p < 0,05$ vs GC; # $p < 0,05$ vs GFS.

Com relação à capacidade física, foram realizados testes de esforço máximo na 8ª semana (TE1) e ao final (TE2) do protocolo em todos os grupos estudados. No TE1 os grupos apresentaram desempenhos semelhantes. Todavia, no TE2 as ratas do GFT demonstraram aumento na velocidade máxima alcançada em relação aos GFS e GC, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Velocidade máxima (km/h) alcançada nos testes de esforço máximos dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao longo do protocolo.

Variáveis Grupos	GC (n=8)	GFS (n=8)	GFT (n=8)
TE1	1,8 ± 0,11	1,89 ± 0,08	2,07 ± 0,08
TE2	1,74 ± 0,11	2,03 ± 0,05	2,59 ± 0,04*#†

Valores representam média ± EPM. TE1: teste de esforço inicial e TE3: teste de esforço ao final do treinamento físico. * p<0,05 vs. GC; # p<0,05 vs. GFT. As diferenças entre os momentos TE1 e TE2 também foi avaliada. € p<0,05 vs GC; † p<0,05 vs GFS.

Além disso, as diferenças entre os momentos TE1 e TE2 também foram avaliadas entre os grupos, observou-se que os animais do GC e do GFS não apresentaram diferença nos seus desempenhos. No entanto, ao longo das oito semanas de acompanhamento, houve um aumento no condicionamento físico dos animais do GFT que apresentaram maior capacidade física no TE2 em relação ao TE1 (Figura 11).

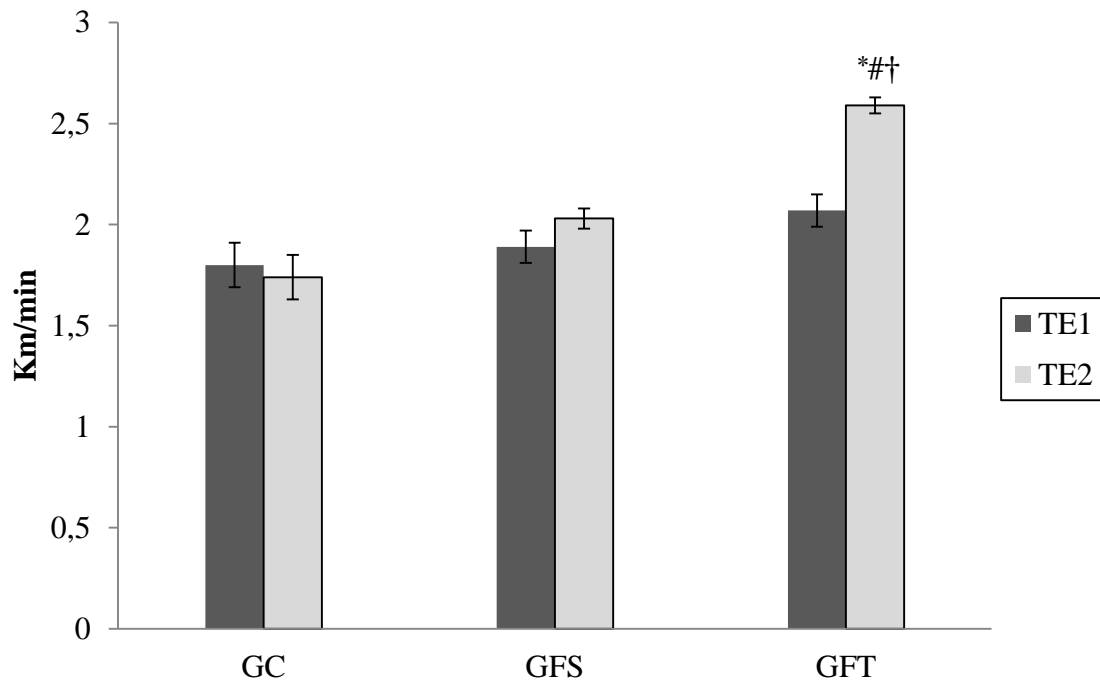


Figura 11. Velocidade alcançada nos TE1 e TE2 dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) ao longo do protocolo * $p < 0,05$ vs GC; # $p < 0,05$ vs GFS. As diferenças entre os momentos TE1 e TE2 também foi avaliada. € $p < 0,05$ vs GC; † $p < 0,05$ vs GFS.

No que diz respeito às avaliações hemodinâmicas sistêmicas (PAD, PAS, PAM e FC), os fatores de risco presentes no GFS promoveram um aumento significativo em todas as variáveis analisadas em relação ao GC. Além disso, a PAM e FC do GFS também foram diferentes em relação ao GFT (Tabela 4, Figura 13).

Tabela 4. Avaliações hemodinâmicas do grupo controle (GC), grupo frutose sedentário (GFS) e grupo frutose treinado (GFT).

Variáveis Grupos	GC (n=8)	GFS (n=8)	CFT (n=8)
PAD (mmHg)	96± 2,12	106± 1,91*	100± 1,61#
PAS (mmHg)	127± 2,72	140± 3,58*	131± 1,60#
PAM (mmHg)	112 ±2,44	124±2,61*	116±1,26#
FC (bpm)	352±31,98	389±12,90*	360±8,73#

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

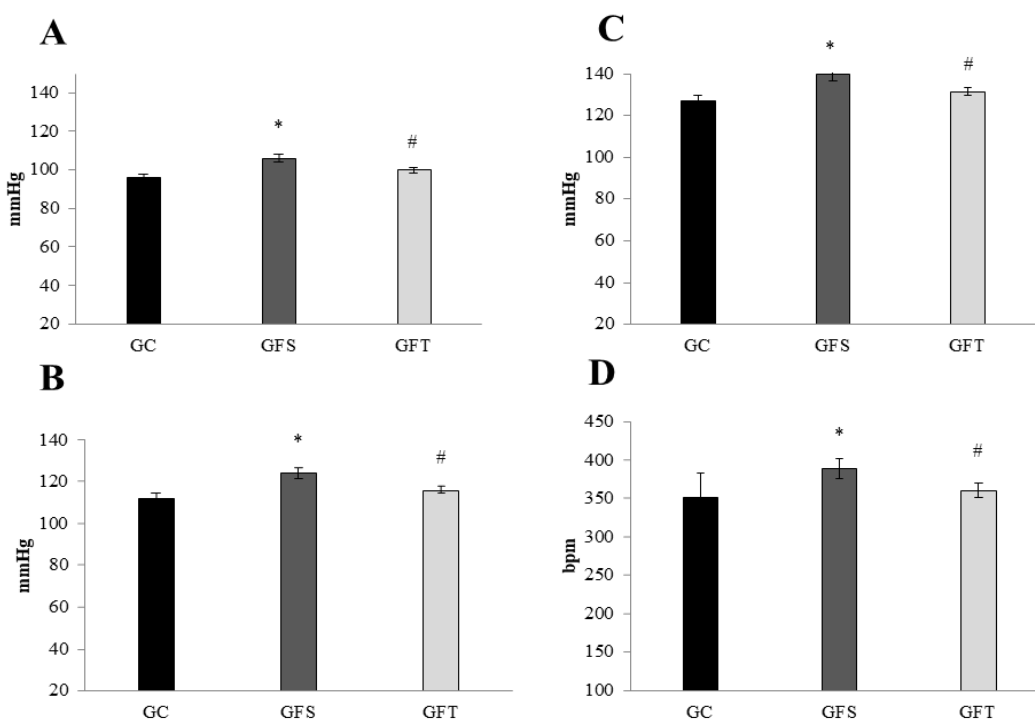


Figura 12. A. Pressão Arterial Diastólica (PAD); B. Pressão Arterial Sistólica (PAS); C. Pressão Arterial Média (PAM); D. Frequência Cardíaca (FC) dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT). * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFS.

A sensibilidade dos pressorreceptores também foi avaliada ao final do protocolo nos três grupos estudados (Tabela 5, Figura 7). O treinamento físico foi responsável por induzir melhoras na resposta bradicárdica reflexa no GFT. Por outro lado, não houve diferença na resposta taquicárdica reflexa em nenhum dos grupos avaliados.

Tabela 5. Resposta taquicárdica e bradicárdica dos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT).

Variáveis	GC (n=8)	GFS (n=8)	GFT (n=8)
Resposta taquicárdica (bpm/mmHg)	3,76 ± 0,43	3,40 ± 0,34	3,24 ± 0,16
Resposta bradicárdica (bpm/mmHg)	1,40 ± 0,21	1,23 ± 0,13	1,83 ± 0,16*

Valores representam média ± EPM. * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFT.

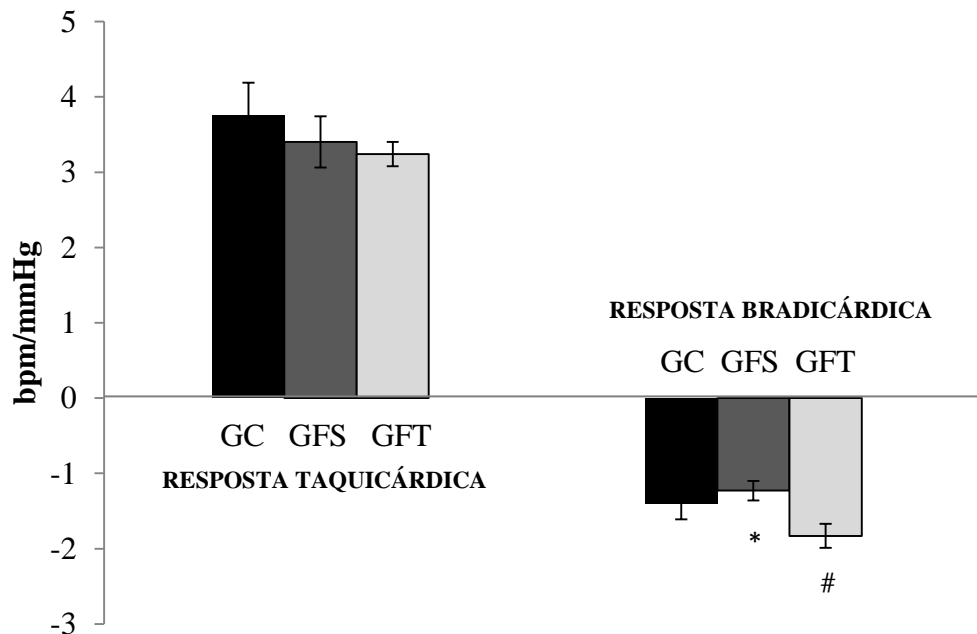


Figura 13. Respostas taquicárdica e bradicárdica reflexas nos grupos controle (GC), frutose sedentário (GFS) e frutose treinado (GFT) * p<0,05 vs GC; # p<0,05 vs GFS.

6. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físicos aeróbio no controle autonômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose após o desmame. No que diz respeito ao peso corporal dos animais, na presente investigação, não houve diferença em relação ao peso corporal das ratas em nenhum dos grupos avaliados tanto no início quanto ao final protocolo, o que coincide com achados de outros estudos em que ratos alimentadas com frutose não apresentaram aumento do peso corporal (NOGUEIRA *et al.*, 1990; ROGLANS *et al.*, 2007; SHARABI *et al.*, 2007; DORNAS *et al.*, 2015).

Com relação às avaliações metabólicas, estudos têm demonstrado que ratos alimentados com frutose apresentam intolerância à glicose, associada a níveis elevados de insulina, triglicerídeos plasmáticos e aumento do peso corporal (DAI *et al.*, 1994; LEHNEN *et al.*, 2013; MACHI *et al.*, 2013; MORVAN *et al.*, 2013). Contudo, na presente investigação, não houve diferença em relação ao peso corporal das ratas em nenhum dos grupos avaliados tanto no início quanto ao final protocolo, o que coincide com achados anteriores (NOGUEIRA *et al.*, 1990; ROGLANS *et al.*, 2007; SHARABI *et al.*, 2007; DORNAS *et al.*, 2015).

Com relação aos níveis de triglicerídeos, foi visto que o GFS apresentou níveis elevados, característica marcante da SM. Segundo os estudos de Kelley *et al.* e de Jia *et al.* altos níveis de triglicérides séricos são descritos como consequência da ingestão de frutose uma vez que esta é mais lipogênica que a glicose (KELLEY *et al.*, 2004; JIA *et al.*, 2015). Em contrapartida, no grupo submetido ao TA houve uma melhora nos níveis de triglicerídeos, sugerindo um efeito positivo do TA. Pontes *et al.* demonstraram em um modelo experimental que o grupo submetido a 8 semanas de TA apresentou melhora o perfil de triglicerídeos, além de apresentarem perda de massa corporal (PONTES JR *et al.*, 2008). Neves *et al.* também demonstraram os benefícios do TA em mulheres sedentárias após 14 semanas de TA (NEVES *et al.*, 2014).

Em relação ao teste de resistência à insulina, tem sido demonstrado que ratos alimentados com frutose apresentam intolerância à glicose, associada a níveis elevados de insulina, colesterol e triglicerídeos plasmáticos (DAI *et al.*, 1994; KAMIDE *et al.*, 2002; LEHNEN *et al.*, 2013; MACHI *et al.*, 2013). O que corrobora com os achados da presente investigação, uma vez que o consumo crônico de frutose induziu um aumento nos níveis de triglicérides juntamente com uma diminuição na sensibilidade à insulina, visto através de uma menor constante de decaimento da glicose plasmática (KITT).

Por outro lado, o GFT evidenciou os benefícios do TA que foi capaz de impedir o desenvolvimento da resistência à insulina mesmo recebendo sobrecarga de frutose. Neste aspecto, estudos prévios que utilizaram o TA como abordagem terapêutica demonstraram menores níveis de insulina e maior sensibilidade à insulina em mulheres praticantes de TA, quando comparados a mulheres sedentárias (DA SILVA ROCCA *et al.*, 2008; DOS SANTOS *et al.*, 2017). Além disso, o efeito do TA sobre a sensibilidade à insulina tem sido demonstrado de 12 a 48 horas após a sessão de exercício, porém volta aos níveis pré-atividade em três a cinco dias após a última sessão de exercício físico (HUH *et al.*, 2015). Assim, independentemente dos mecanismos desencadeadores da SM, a prática regular de TA apresenta efeito benéfico em sua prevenção e tratamento, porém é necessário que o TA seja praticado com frequência e regularidade.

Quanto à avaliação da capacidade física, os animais treinados apresentaram melhora na capacidade física quando comparados aos demais grupos. Na literatura, a melhora da função física é vista como um marcador da eficiência do protocolo de treinamento físico; essa melhora tem sido amplamente relatada após o treinamento em ratos diabéticos, com SM e hipertensos (DE ANGELIS *et al.*, 1997; DE ANGELIS *et al.*, 2000; SANCHES *et al.*, 2012; MOSTARDA *et al.*, 2014), bem como em homens saudáveis e hipertensos e em pacientes pós-infarto do miocárdio (BLAIR *et al.*, 1989; LA ROVERE *et al.*, 2002). Além disso, outro estudo observou um aumento no teste de esforço máximo em ratas ovariectomizadas submetidas à sobrecarga de frutose e ao treinamento aeróbico (SANCHES *et al.*, 2012).

Além disso, os resultados deste estudo demonstraram que a associação dos fatores de risco, sobrecarga de frutose mais sedentarismo promoveram aumentos discretos, mas significativos da PAD, PAS, PAM e FC. Vale ressaltar que tais achados já vêm sendo descritos na literatura utilizando o mesmo modelo experimental (SANCHES *et al.*, 2012; CONTI *et al.*, 2014). No estudo de Giacchetti *et al.* foi demonstrado o desenvolvimento de hipertensão induzida por sobrecarga de frutose (GIACCETTI *et al.*, 2000).

Os mecanismos responsáveis pelos incrementos dos valores da pressão arterial têm sido associados com o aumento da atividade simpática (BERNARDES, 2016), e disfunção endotelial devido à redução da síntese do óxido nítrico endotelial (XU *et al.*, 2011). Além disso, a produção de ácido úrico, atividade aumentada do sistema renina-angiotensina, reabsorção aumentada de sódio e sensibilidade barorreflexa reduzida também foram implicados (KAMIDE *et al.*, 2002; GIANI *et al.*, 2010; MOSTARDA *et al.*, 2012; MACHI *et al.*, 2013).

Na avaliação da sensibilidade dos barorreceptores, observamos que não houve alteração na avaliação da resposta taquicárdica reflexa em nenhum dos grupos submetidos à sobrecarga de frutose. Estudos relatam a influencia dos hormônios ovarianos como possível mecanismo responsável pela cardioproteção das mulheres (LIMA *et al.*, 2000; NUNES DE A JÚNIOR *et al.*, 2017). Visto que os estrogênios podem atuar sobre a PA através de diferentes mecanismos: diminuição da resistência vascular com consequente queda da pressão arterial (BOURNE *et al.*, 1990; DOGAN *et al.*, 2016) e ação direta sobre o músculo cardíaco (STAMPFER e COLDITZ, 2004; COLLINS *et al.*, 2016).

Por outro lado, no presente estudo, os animais submetidos à sobrecarga de frutose mais o TA apresentaram aumento da sensibilidade dos pressorreceptores, principalmente no que diz respeito à bradicardia reflexa. Estes achados corroboram com os achados de outros estudos onde o TA exerceu um papel positivo na prevenção da hipertensão e na redução da pressão arterial em indivíduos com níveis pressóricos elevados (FAGARD, 1999; WHELTON *et al.*, 2002; MANFREDINI *et al.*, 2009; GOESSLER *et al.*, 2018). Isto por que um dos principais efeitos do TA é sobre a redução o tônus simpático em repouso (NEGRAO *et al.*, 2015). Assim, dentre os mecanismos que norteiam a queda pressórica pós-treinamento físico estão os fatores hemodinâmicos, humorais e neurais, marcados pela redução da resistência vascular periférica e do débito cardíaco em repouso por meio da redução da atividade simpática e a melhora da sensibilidade dos pressorreceptores que é prejudicada com o aumento da PA (BRUM *et al.*, 2000; MIZUNO *et al.*, 2015).

Desse modo, os benefícios do TA sobre a PA fazem dele uma importante ferramenta na prevenção e tratamento da hipertensão. Uma meta análise de 54 estudos longitudinais randomizados controlados, examinando o efeito do TA sobre a pressão arterial, demonstrou que esta modalidade de exercício reduz, em média, 3,8 mmHg e 2,6 mmHg a pressão sistólica e diastólica, respectivamente (ARCHIZA *et al.*, 2013). Reduções de apenas 2 mmHg na pressão diastólica podem diminuir substancialmente o risco de doenças e mortes associadas à hipertensão (CONTI *et al.*, 2014), o que demonstra que a prática de exercício aeróbio representa importante benefício para a saúde de indivíduos hipertensos.

Na literatura já estão bem estabelecidas às recomendações para o aumento do nível atividade física e realização de treinamento aeróbio regular, como adjuvantes do tratamento da SM e HAS (CHOBANIAN *et al.*, 2003; MALACHIAS *et al.*, 2016). A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda que os indivíduos hipertensos iniciem programas de exercício físico regular, desde que submetidos à avaliação clínica prévia. Os exercícios devem ser de intensidade moderada a intensa, de três a seis vezes por semana, em sessões de 30 a 60

minutos de duração (HUH *et al.*, 2015). O nosso trabalho demonstrou os efeitos benéficos do TA sobre a atividade nervosa simpática em ratas submetidas a sobrecarga de frutose após 8 semanas de treinamento, com sessões de 1 hora, realizadas cinco vezes por semana.

7. CONCLUSÃO

Concluimos que o treinamento aeróbio foi eficaz em reduzir distúrbios metabólicos, hemodinâmicos e autonômicos desencadeados pela SM em um modelo experimental com ratas fêmeas submetidas a sobrecarga de frutose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMALEK, M. F. et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 51, n. 6, p. 1961-1971, 2010. ISSN 1527-3350.
- ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: a review. **Medical and biological engineering and computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006. ISSN 0140-0118.
- ALLISTER PRICE, C. et al. Plasma fatty acid ethanolamides are associated with postprandial triglycerides, ApoCIII and ApoE in humans consuming high fructose corn syrup-sweetened beverage. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 2018. ISSN 0193-1849.
- ANGELIS, K. D. et al. Exercise Training in Aging: Hemodynamic, Metabolic, and Oxidative Stress Evaluations. **Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 767, 1997. ISSN 0194-911X.
- ANGELIS, K. D. et al. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 302, n. 8, p. R950-R957, 2012. ISSN 0363-6119.
- ARCHIZA, B. et al. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 17, n. 4, p. 401-408, 2013. ISSN 1413-3555.
- AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003. ISSN 0112-1642.
- BANTLE, J. P. et al. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. **Diabetes care**, v. 15, n. 11, p. 1468-1476, 1992. ISSN 0149-5992.
- BARAUNA, V. G. et al. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. **Clinical medicine & research**, v. 5, n. 2, p. 114-120, 2007. ISSN 1539-4182.
- BASCIANO, H.; FEDERICO, L.; ADELI, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. **Nutrition & metabolism**, v. 2, n. 1, p. 5, 2005. ISSN 1743-7075.
- BASSUK, S. S.; MANSON, J. E. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. **Journal of applied physiology**, v. 99, n. 3, p. 1193-1204, 2005. ISSN 8750-7587.
- BERGMANN, N. C.; GYNTELBERG, F.; FABER, J. Chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. **Endocrine connections**, p. EC-14-0031, 2014. ISSN 2049-3614.

BERNARDES, N. **Mecanismos associados ao desenvolvimento das complicações cardiometabólicas em SHR submetidos à sobrecarga de frutose: papel do treinamento físico aeróbio.** 2016. Universidade de São Paulo

BIANCHI, C. et al. Non-traditional markers of atherosclerosis potentiate the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 1, p. 31-38, 2008. ISSN 0939-4753.

BIDWELL, A. J. et al. Physical activity offsets the negative effects of a high fructose diet. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 46, n. 11, p. 2091, 2014.

BLAIR, S. N. et al. Physical fitness and all-cause mortality. **Jama**, v. 262, n. 17, p. 2395-2401, 1989.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. **Aging and disease**, v. 6, n. 2, p. 109, 2015.

BONORA, E. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 374-378, 1989. ISSN 0021-972X.

BOURNE, T. et al. Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. **The Lancet**, v. 335, n. 8703, p. 1470-1471, 1990. ISSN 0140-6736.

BRANTH, S. et al. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to long-term stress. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 17, n. 6, p. 427-435, 2007. ISSN 0939-4753.

BRAY, G. A.; NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 4, p. 537-543, 2004. ISSN 0002-9165.

BRITO, J. et al. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 9, p. 804-808, 2008. ISSN 0100-879X.

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. ISSN 8750-7587.

BRUM, P. C. et al. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1018-1022, 2000. ISSN 0194-911X.

BRYAN, A. D. et al. Behavioral and Psychological Phenotyping of Physical Activity and Sedentary Behavior: Implications for Weight Management. **Obesity**, v. 25, n. 10, p. 1653-1659, 2017. ISSN 1930-739X.

CARUANA-MONTALDO, B.; GLEESON, K.; ZWILLICH, C. W. The control of breathing in clinical practice. **Chest**, v. 117, n. 1, p. 205-225, 2000. ISSN 0012-3692.

CAVALCANTE, P. A. M. et al. Effects of exercise intensity on postexercise hypotension after resistance training session in overweight hypertensive patients. **Clinical interventions in aging**, v. 10, p. 1487, 2015.

CHOBANIAN, A. V. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. **Jama**, v. 289, n. 19, p. 2560-2571, 2003. ISSN 0098-7484.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev bras med esporte**, v. 10, n. 4, p. 319-24, 2004.

COLLINS, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532-2561, 2016. ISSN 0140-6736.

COLZATO, L. S. et al. Variable heart rate and a flexible mind: Higher resting-state heart rate variability predicts better task-switching. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, p. 1-9, 2018. ISSN 1530-7026.

CONTI, F. F. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. **BMC cardiovascular disorders**, v. 14, n. 1, p. 185, 2014. ISSN 1471-2261.

COOKE, W. H. et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 274, n. 2, p. H709-H718, 1998. ISSN 1522-1539.

DA SILVA ROCCA, S. V. et al. Efeito do exercício físico nos fatores de risco de doenças crônicas em mulheres obesas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, p. 185-192, 2008. ISSN 1809-4562.

DAI, S. et al. Fructose loading induces cardiovascular and metabolic changes in nondiabetic and diabetic rats. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 72, n. 7, p. 771-781, 1994. ISSN 0008-4212.

DE ANGELIS, K. et al. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 6, p. 635-641, 2000. ISSN 0100-879X.

DE ANGELIS, K. et al. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. **Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 767-771, 1997. ISSN 0194-911X.

DE ANGELIS, K.; SANTOS, M.; IRIGOYEN, M. C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 3, p. 1-7, 2004.

DE ORÇAMENTOS FAMILIARES, I. C. Censo Demográfico **Acesso em**, v. 3, 2010.

DOGAN, O. et al. Comparison of uterine, endometrial and ovarian blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound in ovulatory and anovulatory cycles. **Ginekologia polska**, v. 87, n. 8, p. 581-584, 2016. ISSN 2543-6767.

DONATO, Y. H. et al. AUMENTO DA LIPOPEROXIDAÇÃO HEPÁTICA EM CAMUNDONGOS ALIMENTADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA E EXPOSTOS A POLUIÇÃO QUE REALIZARAM TREINAMENTO AERÓBIO EM DIFERENTES INTENSIDADES. **Salão do Conhecimento**, v. 1, n. 1, 2015. ISSN 2318-2385.

DORNAS, W. C. et al. Health implications of high-fructose intake and current research. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 6, p. 729-737, 2015. ISSN 2156-5376.

DOS SANTOS, D. et al. PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO NA DISLIPIDEMIA: REVISÃO DE LITERATURA. **VITRINE DE PRODUÇÃO ACADÊMICA PRODUÇÃO DE ALUNOS DA FACULDADE DOM BOSCO**, v. 4, n. 1, 2017.

ELLIOTT, S. S. et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, n. 5, p. 911-922, 2002. ISSN 0002-9165.

ESCOTT-STUMP, S.; MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. **Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia**: Rio de Janeiro: evier 2013.

ETCHEGOYEN, M. et al. Metabolic Syndrome and Neuroprotection. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 196, 2018. ISSN 1662-453X.

EVANGELISTA, F.; BRUM, P.; KRIEGER, J. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 12, p. 1751-1759, 2003. ISSN 0100-879X.

FAGARD, R. H. **Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese** 1999.

FARAH, V. et al. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. **Autonomic Neuroscience**, v. 130, n. 1, p. 41-50, 2006. ISSN 1566-0702.

FARAH, V. et al. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 3, p. 361-369, 1999. ISSN 0100-879X.

FERRER, M. T.; KENNEDY, W. R.; SAHINEN, F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. **Neurology**, v. 41, n. 9, p. 1462-1462, 1991. ISSN 0028-3878.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Jama**, v. 287, n. 3, p. 356-359, 2002. ISSN 0098-7484.

GAVA, N. S. et al. Low-intensity exercise training attenuates cardiac β -adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1129-1133, 1995. ISSN 0194-911X.

GIACCHETTI, G. et al. The tissue renin-angiotensin system in rats with fructose-induced hypertension: overexpression of type 1 angiotensin II receptor in adipose tissue. **Journal of hypertension**, v. 18, n. 6, p. 695-702, 2000. ISSN 0263-6352.

- GIANI, J. F. et al. Angiotensin-(1-7) improves cardiac remodeling and inhibits growth-promoting pathways in the heart of fructose-fed rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 298, n. 3, p. H1003-H1013, 2010. ISSN 0363-6135.
- GOESSLER, K. F. et al. A randomized controlled trial comparing home-based isometric handgrip exercise versus endurance training for blood pressure management. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 4, p. 285-293, 2018. ISSN 1933-1711.
- GOTTLIEB, M. G. V.; CRUZ, I. B. M. D.; BODANESE, L. C. Origem da síndrome metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. **Sci Med**, v. 18, n. 1, p. 31-8, 2008.
- GRASSI, G.; SERAVALLE, G. Autonomic imbalance and metabolic syndrome: unravelling interactions, mechanisms and outcomes. **Journal of hypertension**, v. 24, n. 1, p. 47-49, 2006. ISSN 0263-6352.
- GRASSI, G. et al. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. **Hypertension**, v. 23, n. 3, p. 294-301, 1994. ISSN 0194-911X.
- GRAY, C. et al. Screening for peripheral arterial disease and carotid artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm. **Angiology**, v. 67, n. 4, p. 346-349, 2016. ISSN 0003-3197.
- GREENWOOD, D. et al. Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support. **Journal of Public Health**, v. 18, n. 2, p. 221-231, 1996. ISSN 1741-3850.
- GREER, A. E. et al. The effects of sedentary behavior on metabolic syndrome independent of physical activity and cardiorespiratory fitness. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 12, n. 1, p. 68-73, 2015. ISSN 1543-3080.
- HALLIWILL, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 29, n. 2, p. 65-70, 2001. ISSN 0091-6331.
- HALLIWILL, J. R. et al. Blood pressure regulation X: what happens when the muscle pump is lost? Post-exercise hypotension and syncope. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 3, p. 561-578, 2014. ISSN 1439-6319.
- HIRAI, D. M. et al. Exercise training and muscle microvascular oxygenation: functional role of nitric oxide. **Journal of applied physiology**, v. 113, n. 4, p. 557-565, 2012. ISSN 8750-7587.
- HUH, J. Y. et al. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 3, p. E453-E457, 2015. ISSN 0021-972X.
- IRIGOYEN, M.-C. et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 998-1003, 2005. ISSN 0194-911X.

JONES, H. et al. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? **European journal of applied physiology**, v. 102, n. 1, p. 33-40, 2007. ISSN 1439-6319.

KAMIDE, K. et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. **American journal of hypertension**, v. 15, n. 1, p. 66-71, 2002. ISSN 1941-7225.

KIMURA, T. et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. **European journal of applied physiology**, v. 97, n. 5, p. 542-547, 2006. ISSN 1439-6319.

LA ROVERE, M. T. et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 8, p. 945-949, 2002. ISSN 0009-7322.

LAAKSONEN, D. E. et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. **American journal of epidemiology**, v. 156, n. 11, p. 1070-1077, 2002. ISSN 1476-6256.

LEHNEN, A. M. et al. Cardiovascular changes in animal models of metabolic syndrome. **Journal of diabetes research**, v. 2013, 2013. ISSN 2314-6745.

LEON, M. et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease. **Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi**, v. 117, n. 3, p. 635-640, 2013. ISSN 0048-7848.

LESSA, Í. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. **Rev bras hipertens**, v. 8, n. 4, p. 383-92, 2001.

LEVINE, A. B.; PUNIHAOLE, D.; LEVINE, T. B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. **Cardiology**, v. 122, n. 1, p. 55-68, 2012. ISSN 0008-6312.

LIATIS, S.; TENTOLOURIS, N.; KATSILAMBROS, N. Cardiac autonomic nervous system activity in obesity. **Pediatric endocrinology reviews: PER**, v. 1, p. 476-483, 2004. ISSN 1565-4753.

LIMA, S. M. R. R.; CONSOLIN-COLOMBO, F.; ALDRIGHI, J. M. Hipertensão arterial e climatério. **Sociedade Brasileira de Reprodução Humana**, v. 15, n. 3, p. 141, 2000.

LINDGREN, K. et al. Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. **Journal of hypertension**, v. 24, n. 1, p. 143-150, 2006. ISSN 0263-6352.

LOPES, H. F.; EGAN, B. M. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 4, p. 538-547, 2006. ISSN 0066-782X.

LOUZADA, M. L. D. C. et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. **Revista de saude publica**, v. 49, 2015. ISSN 0034-8910.

MACHI, J. F. **Influência do Treinamento Físico em parâmetros cardíacos, vasculares, inflamatórios e de estresse oxidativo em um modelo de menopausa e síndrome metabólica no envelhecimento**. 2015. Universidade de São Paulo

MACHI, J. F. et al. Walking promotes metabolic and baroreflex sensitivity improvement in fructose-fed male rats. **European journal of applied physiology**, v. 113, n. 1, p. 41-49, 2013. ISSN 1439-6319.

MAEDA, C. et al. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. **Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1100-1104, 1995. ISSN 0194-911X.

MALACHIAS, M. et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

MALTA, D. C. et al. Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. **Revista de saude publica**, v. 51, p. 11s, 2017. ISSN 0034-8910.

MANFREDINI, F. et al. Sport therapy for hypertension: why, how, and how much? **Angiology**, v. 60, n. 2, p. 207-216, 2009. ISSN 0003-3197.

MARCONDES, F.; BIANCHI, F.; TANNO, A. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Brazilian journal of Biology**, v. 62, n. 4A, p. 609-614, 2002. ISSN 1519-6984.

MILIA, R. et al. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 309, n. 5, p. H779-H789, 2015. ISSN 0363-6135.

MIZUNO, M. et al. Dynamic exercise training prevents exercise pressor reflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 309, n. 5, p. H762-H770, 2015. ISSN 0363-6135.

MOORE, G. et al. **ACSM's Exercise Management for Persons With Chronic Diseases and Disabilities, 4E**. Human Kinetics, 2016. ISBN 1450434142.

MORVAN, E. et al. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. **Cardiovascular diabetology**, v. 12, n. 1, p. 89, 2013. ISSN 1475-2840.

MOSTARDA, C. et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. **Clinics**, v. 67, n. 7, p. 815-820, 2012. ISSN 1807-5932.

MOSTARDA, C. T. et al. Low intensity resistance training improves systolic function and cardiovascular autonomic control in diabetic rats. **Journal of diabetes and its complications**, v. 28, n. 3, p. 273-278, 2014. ISSN 1056-8727.

- MUCCI, L. et al. Cardiovascular risk and dietary sugar intake: is the link so sweet? **Internal and emergency medicine**, v. 7, n. 4, p. 313-322, 2012. ISSN 1828-0447.
- NEGRÃO, C. et al. Aspectos do treinamento físico na prevenção da hipertensão arterial. **Revista Hipertensão**, v. 4, n. 3, p. 110-17, 2001.
- NEGRAO, C. E. et al. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 308, n. 8, p. H792-H802, 2015. ISSN 0363-6135.
- NEVES, L. A. et al. EFEITO DE 14 SEMANAS DE TREINAMENTO RESISTIDO EM MULHERES SEDENTÁRIAS COM HIPERDISLIPIDEMIA. **Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)**, v. 11, n. 37, p. 1-7, 2014. ISSN 2359-4330.
- NOGUEIRA, D. et al. Sangue-parte I: Glicídios. **Métodos de bioquímica clínica**, p. 153-168, 1990.
- NOVAK, V. et al. Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. **Hypertension**, v. 23, n. 1, p. 104-113, 1994. ISSN 0194-911X.
- NUNES DE A JÚNIOR, R. et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em mulheres climatéricas assistidas pelo núcleo de atenção à saúde e práticas profissionalizantes. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, 2017. ISSN 1645-0523.
- ORGANIZATION, W. H. **Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation**. World Health Organization, 2003. ISBN 924120916X.
- PÉREZ-LLORET, S. et al. Effects of different "relaxing" music styles on the autonomic nervous system. **Noise and Health**, v. 16, n. 72, p. 279, 2014. ISSN 1463-1741.
- PICKERING, T.; DEVEREUX, R.; JAMES, G. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. **Occupational Health and Industrial Medicine**, v. 4, n. 36, p. 179, 1997. ISSN 0014-4398.
- PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International journal of cardiology**, v. 84, n. 1, p. 1-14, 2002. ISSN 0167-5273.
- RABEN, A. et al. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, n. 4, p. 721-729, 2002. ISSN 0002-9165.
- RICKETTS, T. A. et al. Addition of cardiorespiratory fitness within an obesity risk classification model identifies men at increased risk of all-cause mortality. **The American journal of medicine**, v. 129, n. 5, p. 536. e13-536. e20, 2016. ISSN 0002-9343.
- ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; MEHTA, J. L. Metabolic syndrome: does it differ between women and men? **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 29, n. 4, p. 329-338, 2015. ISSN 0920-3206.

ROGLANS, N. et al. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. **Hepatology**, v. 45, n. 3, p. 778-788, 2007. ISSN 1527-3350.

SAMUEL, V. T. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 2, p. 60-65, 2011. ISSN 1043-2760.

SANCHES, I. C. et al. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. **Menopause**, v. 19, n. 5, p. 562-568, 2012. ISSN 1072-3714.

SATA, Y. et al. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 82, 2018. ISSN 2296-858X.

SCHNEIDER, E.; ROWER, J. Handbook of the Biology of Aging.—3-rd Ed. **San Diego**, 1990.

SCHULTZ, A. et al. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 11, p. 21873-21886, 2013.

SHARABI, Y. et al. Effect of PPAR- γ agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model. **American journal of hypertension**, v. 20, n. 2, p. 206-210, 2007. ISSN 1941-7225.

SILVA, D. M. et al. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. **Journal of applied physiology**, v. 111, n. 5, p. 1272-1277, 2011. ISSN 8750-7587.

SKRYPNIK, D. et al. Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. **Obesity facts**, v. 8, n. 3, p. 175-187, 2015. ISSN 1662-4025.

SOUZA, S. B. et al. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 786-791, 2007. ISSN 0194-911X.

STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence 1, 2. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 445-453, 2004. ISSN 1464-3685.

STEIN, P. et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. **Diabetic medicine**, v. 24, n. 8, p. 855-863, 2007. ISSN 1464-5491.

SUZUKI, M. et al. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 74, n. 4, p. 297-302, 1997. ISSN 0021-5198.

TEFF, K. L. et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2963-2972, 2004. ISSN 0021-972X.

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, n. 1-2, p. 145-159, 2009. ISSN 0300-8177.

VIEIRA, S.; FELIX, A. C. S.; QUITÉRIO, R. J. Variabilidade da frequência cardíaca e carga máxima atingida no teste de esforço físico dinâmico em homens idosos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 18, n. 6, p. 377-380, 2012. ISSN 1517-8692.

VITALIANO, P. P. et al. A path model of chronic stress, the metabolic syndrome, and coronary heart disease. **Psychosomatic medicine**, v. 64, n. 3, p. 418-435, 2002. ISSN 0033-3174.

WHELTON, S. P. et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Annals of internal medicine**, v. 136, n. 7, p. 493-503, 2002. ISSN 0003-4819.

WHITE, D. W.; FERNHALL, B. Effects of Exercise on Blood Pressure and Autonomic Function and Other Hemodynamic Regulatory Factors. In: (Ed.). **Effects of Exercise on Hypertension**: Springer, 2015. p.203-225.

WILSON, P. W. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. **Circulation**, v. 112, n. 20, p. 3066-3072, 2005. ISSN 0009-7322.

XU, X. et al. CYP2J3 gene delivery reduces insulin resistance via upregulation of eNOS in fructose-treated rats. **Cardiovascular diabetology**, v. 10, n. 1, p. 114, 2011. ISSN 1475-2840.

YOSHIDA, K. et al. Effects of exercise training on glomerular structure in fructose-fed spontaneously hypertensive rats. **Hypertension Research**, v. 26, n. 11, p. 907-914, 2003. ISSN 0916-9636.

ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA
CIAEP:01.0341.2014

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Efeito do treinamento físico aeróbio, resistido e combinado no controle autonômico cardiovascular em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose: Papel do estresse oxidativo” registrada com o nº 23115.007171/2017-24, sob a responsabilidade de Janaina de Oliveira Brito, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

FINALIDADE	()ENSINO(X)PESQUISA () EXTENSÃO
Vigência da autorização	04/09/2017 à 04/09/2019
Espécie/linhagem/raça	Ratos/Wistar
Nº de animais	60 animais
Peso/Idade	250g/8 semanas
Sexo	Fêmeas
Origem	Biotério Central da UFMA

Lucilene Amorim Silva

Profª. Dra. Lucilene Amorim Silva
 Presidente da Comissão de Ética no uso de animais-CEUA
 UFMA