



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARLUSA KARLEN AMARANTE

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM RATOS ACORDADOS COM
OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO:
MODULAÇÃO PELO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO**

Londrina
2011

MARLUSA KARLEN AMARANTE

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM RATOS ACORDADOS COM
OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO:
MODULAÇÃO PELO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marli Cardoso Martins Pinge.

Londrina
2011

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

A485e Amarante, Marlusa Karlen.

Efeitos do treinamento físico sobre a função cardiovascular em ratos acordados com obesidade induzida por glutamato monossódico : modulação pelo sistema nervoso autônomo / Marlusa Karlen Amarante. – Londrina, 2011.
68 f. : il.

Orientador: Marli Cardoso Martins Pingé.

Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental, 2011.

Inclui bibliografia.

1. Obesidade – Teses. 2. Exercícios físicos – Teses. 3. Pressão arterial – Teses. 4. Glutamato monossódico – Teses. 5. Sistema nervoso autônomo – Teses. 6. Rato como animal de laboratório – Teses. I. Pingé, Marli Cardoso Martins. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental. III. Título.

CDU 616-092

MARLUSA KARLEN AMARANTE

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR EM RATOS ACORDADOS COM OBESIDADE
INDUZIDA POR GLUTAMATO MONOSSÓDICO:
MODULAÇÃO PELO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marli Cardoso Martins Pinge
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Sabrina Grassioli
Universidade Estadual de Ponta Grossa –
UEPG

Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 03 de março de 2011.

Dedico

Dedico aos meus pais que, com amor incondicional, abdicaram de seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.

Agradecimentos

A Deus, ser supremo, fonte de inspiração e luz. Ele sempre me guia até onde Seus planos me abençoam. Agradeço-lhe por abrir meus caminhos com amor, dando a oportunidade de ter ao lado pessoas tão especiais, as quais contribuem para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço imensamente a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Marli Cardoso Martins Pinge, que me acolheu em seu laboratório com carinho e amizade. Obrigada pela confiança e motivação e principalmente por acreditar na minha capacidade. Obrigada pelos momentos de aprendizado, companheirismo e paciência, fundamentais para o meu crescimento. Meu carinho, respeito, admiração e gratidão!

Agradeço à Prof^a. Dr^a. Helenir Medri de Souza e ao Prof. Dr. Marcos D. Polito que, como membros da banca de qualificação, contribuíram com importantes e enriquecedoras sugestões.

À Prof^a. Dr^a. Sabrina Grassioli e ao Prof. Dr. Marcos D. Polito por aceitarem participar da banca de defesa de dissertação.

À Prof^a. Dr^a. Helenir Medri de Souza e ao Prof. Dr. Phileno Pinge Filho que, com gentileza e disposição, abriram as portas de seu laboratório, contribuindo muito para a realização deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Maria Angelica Ehara Watanabe e à Prof^a. Dr^a. Daniela Gerardin pela carinhosa receptividade, pelas agradáveis conversas e palavras de apoio e incentivo.

Agradeço a meus pais, Gelse Maria Amarante e Antonio Cesar Amarante, pelo exemplo de vida pautado no amor, humildade, fé, dignidade e respeito. Pelo apoio irrestrito em todos os momentos de minha vida e pela oportunidade que me deram de levar adiante meus estudos, permitindo assim que eu traçasse meu próprio caminho e voasse mais alto. Meu eterno amor, respeito, gratidão e agradecimento.

Às minhas irmãs, Marla Karine Amarante e Karen Andrea A. Berto, exemplos de força, laços de amor que aumentam a cada dia. Agradeço pelo apoio e incentivo a este e a todos os projetos de minha vida. Por torcerem por mim, por me escutarem, pelos conselhos, pelo apoio, pelas críticas e por nunca terem me deixado desistir de meus sonhos. À minha sobrinha Helouise Berto por tornar todos os momentos especiais. Amo vocês incondicionalmente.

Aos meus avôs Nair Cassol e Mario Cassol que sempre me ensinaram a ter perseverança e paciência. Minha eterna admiração e agradecimento.

Aos meus padrinhos Rita de Cassya Fronza e Almir José Fronza por acompanharem minha trajetória de luta e aprendizado, me dando força para continuar. Ao meu cunhado Evandro Fabiani pelo companheirismo de um irmão. Ao meu cunhado Evandro Berto pelo incentivo.

“Depois de algum tempo você aprende que as verdadeiras amizades continuam a crescer mesmo à longas distâncias (William Shakespeare)”. Às minhas amigas de infância Daiane (Néca) Neumann, Kelin Bianchi e Thais (Téti) Ritter, que apesar da distância sempre estão presentes. Meu amor e carinho a essas irmãs que Deus me deu.

Fiz muitos amigos no decorrer da minha caminhada, e cada um deles é único à sua maneira. Não poderia deixar aqui de agradecer os bons momentos de alegria e diversão, a amizade, o carinho que cada um dispensou à mim, tornando-se especiais em minha vida. Aos amigos Elisangela Salvador, Isabele Kazahaya, Larissa Ferrari, Thais Herrero e Ozahyr de Andrade vocês são muito especiais.

À minha amiga especial Natalia Veronez da Cunha pela amizade, pelos agradáveis momentos, pela infinita prestatividade em me ensinar e acompanhar meus experimentos, e principalmente pela paciência, sinceridade e compreensão.

Aos meus amigos de laboratório, Alexandre da Silva Mattos, Andressa de Lucio, Andressa Matsumoto, Hiviny de Athaides, José Francis de Oliveira, Rosiane Mastelari, Samantha B. de Abreu, Thiago Balthus, por todas as horas que passamos juntos e por toda ajuda no desenvolvimento de minha pesquisa. Muito obrigada.

Agradeço aos colegas da turma do mestrado pelo agradável convívio, pela amizade e pelas experiências que nos fizeram crescer.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Patologia Experimental pelos ensinamentos.

Ao Programa de Pós Graduação em Patologia Experimental pelo incentivo à pesquisa e apoio institucional. À CAPES pelo apoio financeiro para desenvolvimento deste estudo.

À todos os professores do Departamento de Ciências Fisiológicas e do Departamento de Ciências Patológicas que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste estudo.

A todos os funcionários do Departamento de Ciências Fisiológicas e do Departamento de Ciências Patológicas desta Universidade.

Aos profissionais, pacientes e amigos da Clínica Acqua Vitalle (Xanxerê/SC) pelo apoio e incentivo.

Aos meus ratos, em especial os gordinhos, que, mesmo de forma involuntária, sempre estiveram à disposição para que eu realizasse este estudo.

A todos aqueles que contribuíram para a conclusão deste trabalho e que por descuido não mencionei, saibam que sou grata pela colaboração e tempo dispendidos.

*“Não deixe que a saudade sufoque,
que a rotina acomode,
que o medo impeça de tentar.*

Desconfie do destino e acredite em você.

*Gaste mais horas realizando que sonhando,
fazendo que planejando,
vivendo que esperando,*

*Porque embora
quem quase morre esteja vivo,
quem quase vive já morreu.”*

Luis Fernando Veríssimo

AMARANTE, Marlusa Karlen. **Efeitos do treinamento físico sobre a função cardiovascular em ratos acordados com obesidade induzida por glutamato monossódico**: modulação pelo sistema nervoso autônomo. 2011. 68. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2011.

RESUMO

Dados do nosso laboratório demonstraram que ratos Wistar tratados com glutamato monossódico (MSG) durante o período neonatal apresentam hipertensão arterial na idade adulta, sendo que os parâmetros cardiovasculares foram coletados de forma direta em animais acordados. Atualmente é conhecido que o treinamento físico de baixa intensidade induz bradicardia de repouso e decréscimo na pressão arterial em animais e seres humanos hipertensos. Vários estudos indicam que esses efeitos cardiovasculares estão relacionados às alterações induzidas pelo exercício no sistema nervoso autônomo, especialmente no componente simpático. Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar os parâmetros basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) e a participação do sistema nervoso autônomo na função cardiovascular de ratos acordados com obesidade induzida por MSG, bem como a influência do treinamento físico pela natação nessas variáveis. A obesidade foi induzida pela administração intradérmica de 4 mg/g de peso corporal de MSG nos 5 primeiros dias de vida de ratos Wistar. O mesmo procedimento foi realizado com salina equimolar ao MSG para os ratos controle (CTR). Aos 60 dias de vida, os animais foram divididos em grupo sedentário e treinado. O treinamento constou de 20 sessões (4 semanas) de uma hora de natação diária, durante cinco dias por semana. Aos 90 dias de vida, os animais sedentários e treinados (TRN) foram anestesiados para implante de cateter na artéria e veia femoral. Após 24 horas, em estado acordado, foi realizado o registro da PAM e FC por 30 minutos, seguido do protocolo experimental injetando as drogas através da cânula da veia femoral. Ratos MSG sedentários apresentaram hipertensão arterial (PAM = 122 ± 4 mmHg, n=6) em comparação com os animais controle (PAM = 109 ± 3 mmHg, n=7). Nossos resultados mostraram que na FC basal os animais controle treinados apresentaram bradicardia de repouso. O bloqueio com atropina não modificou o efeito de taquicardia em nenhum dos grupos estudados, no entanto, a pressão arterial foi maior nos animais treinados. Nossos dados mostraram que nos animais obesos, a queda da FC após o duplo bloqueio com atropina e propranolol foi maior comparada ao controle (CTR= $-39,4 \pm 8$ bpm; MSG= $-86,3 \pm 10$ bpm). Após o bloqueio ganglionar com hexametônio (25 mg/mL) nos grupos sedentários e treinados, observamos que os animais do grupo MSG sedentário apresentaram tendência maior à queda da PAM após o bloqueio (CTR= -44 ± 3 mmHg; MSG= -48 ± 2 mmHg). Para o teste da sensibilidade barorreflexa, foi utilizada fenilefrina (0,25-16 µg/mL) e nitroprussiato de sódio (0,25-16 µg/mL) nos grupos estudados. A bradicardia reflexa ao aumento da pressão arterial pela fenilefrina apresentou-se aumentada nos animais obesos, assim como nos animais treinados. Não houve diferenças na taquicardia reflexa após nitroprussiato. Na análise espectral podemos observar que os animais obesos MSG apresentam uma maior ativação do sistema nervoso simpático, representado pelo componente LF da VFC. O aumento da VFC observado nos animais MSG treinados é devido a um aumento do componente HF, o que demonstra o efeito

benéfico do treinamento aeróbico. Esses resultados demonstram que os animais obesos MSG apresentam hipertensão, a qual foi atenuada pelo treinamento físico. Nossos dados sugerem o envolvimento do sistema nervoso autônomo nas anormalidades cardiovasculares induzidas pela obesidade MSG e que o treinamento físico pode restabelecer parte desses parâmetros aos níveis de normalidade.

Palavras-chave: Obesidade. Treinamento físico. Natação. Sistema nervoso autônomo.

AMARANTE, Marlusa Karlen. **Effects of physical training on cardiovascular function in conscious rats with obesity induced by monosodium glutamate: modulation by the autonomic nervous system.** 2011. 68 p. Dissertation (Master in Experimental Pathology) – State University of Londrina, Londrina, 2011.

ABSTRACT

Data from our laboratory demonstrated that rats treated with monosodium glutamate (MSG) during the neonatal period have high blood pressure in adulthood, and the cardiovascular parameters were collected directly in awake animals. Currently it is known that exercise training of low intensity induces resting bradycardia and a decrease in blood pressure in hypertensive animals and humans. Several studies indicate that these effects are related to cardiovascular changes induced by exercise in the autonomic nervous system, especially in the sympathetic component. Thus, the purpose of this study was to characterize the parameters of baseline mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) and autonomic nervous system involvement in cardiovascular function in conscious rats with obesity induced by msg and the influence of physical training by swimming in these variables. Obesity was induced by intradermal administration of 4 mg / g body weight of MSG during the first 5-days-old of wistar rats. The same procedure was performed with equimolar saline to MSG for the control rats (CTR). At 60 days, the animals were divided into the sedentary and trained. The training consisted of 20 sessions (four weeks) of one hour of swimming daily, five days a week. At 90 days old, the sedentary and trained animals (TRN) were anesthetized for placing a catheter in the femoral artery and vein. After 24 hours in the waking state, MAP and HR were recorded for 30 minutes, followed by the experimental protocol by injecting drugs through the femoral vein cannula. MSG sedentary had hypertension (MAP = 122 ± 4 mmhg, n = 6) compared with control animals (MAP = 109 ± 3 mmhg, n = 7). Our results showed no significant differences between the basal heart rate in each of the groups. The blockade with atropine did not modify the effect of tachycardia in all groups studied, however, blood pressure was higher in the trained animals. Our data showed that in obese animals, the decrease in HR after the double blockade with atropine and propranolol was higher compared with control (CTR = -39.4 ± 8 bpm; MSG = -86.3 ± 10 bpm). The ganglionic block was performed with hexamethonium (25 mg / ml) in trained and untrained groups. We observed that the animals of sedentary group MSG had greater tendency to fall in MAP after blockade (CTR = -44 ± 3 mmHg; MSG = -48 ± 2 mmHg). To test the baroreflex sensitivity, we used phenylephrine (0.25-16 μ g / ml) and sodium nitroprusside (0.25-16 μ g / ml) in both groups. The reflex bradycardia to increased blood pressure by phenylephrine presented increased in obese animals, as well as in trained animals. There were no differences in reflex tachycardia after nitroprusside. In spectral analysis we can see that the MSG obese animals have a greater activation of the sympathetic nervous system, represented by the LF component of VFC. The increase in VFC observed in trained MSG animals is due to an increase in the HF component, which demonstrates the beneficial effect of aerobic training. These results demonstrate that MSG obese animals have hypertension, which was attenuated by physical training. Our data suggest the involvement of the autonomic nervous system in cardiovascular abnormalities induced by obesity MSG and that exercise training can restore some of these parameters to normal levels.

Keywords: Obesity. Physical training. Swimming. Autonomic nervous system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ordem das doses e concentrações utilizada no protocolo de avaliação da sensibilidade barorreflexa	32
Figura 2 - Evolução temporal do peso corporal dos ratos dos grupos controle e MSG, sedentários e treinados	37
Figura 3 – Efeitos da obesidade hipotalâmica sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC).....	40
Figura 4 – Efeitos do bloqueio farmacológico com sulfato de atropina nas variações sobre a PAM e FC dos grupos experimentais.....	43
Figura 5 – Efeitos do bloqueio farmacológico com atropina e propranolol nas variações sobre a PAM e FC dos grupos experimentais.....	44
Figura 6 – Efeitos do bloqueio da neurotransmissão ganglionar com hexametonium nas variações sobre a PAM e FC dos grupos experimentais.....	46
Figura 7 – Avaliação dos efeitos da injeção em bólus nas diferentes concentrações de fenilefrina nas variações sobre a PAM e FC dos grupos experimentais	49
Figura 8 – Avaliação dos efeitos da injeção em bólus nas diferentes concentrações de nitroprussiato de sódio sobre as variações na PAM e FC dos grupos experimentais.....	50
Figura 9 – Avaliação dos parâmetros espectrais basais da pressão arterial sistólica	53
Figura 10 – Avaliação dos parâmetros espectrais de intervalo de pulso.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos da administração de MSG neonatal na caracterização da obediência em ratos adultos sedentários e treinados	38
Tabela 2 – Parâmetros basais de PAM e FC dos grupos experimentais	39
Tabela 3 – Parâmetros basais de PAM e FC e as alterações observadas pelo bloqueio simpato vagal	42
Tabela 4 – Parâmetros basais de PAM e FC e as alterações observadas pelo bloqueio ganglionar.....	45
Tabela 5 – Parâmetros basais de PAM e FC antes do protocolo de avaliação da sensibilidade barorreflexa.....	48
Tabela 6 – Parâmetros espectrais da pressão arterial sistólica	52
Tabela 7 – Parâmetros espectrais basais do intervalo de pulso	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNA	comprimento naso-anal
COX-2	ciclooxigenase 2
CTR	controle
DCV	doenças cardiovasculares
FC	frequência cardíaca
FENIL	fenilefrina
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HF	<i>high frequency</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LF	<i>low frequency</i>
MSG	glutamato monossódico
NPS	nitroprussiato de sódio
OMS	organização mundial de saúde
PA	pressão arterial
PAM	pressão arterial média
PI	intervalo de pulso
PVN	núcleo paraventricular do hipotálamo
RVLM	bulbo ventrolateral rostral
SM	síndrome metabólica
SNA	sistema nervoso autônomo
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
TRN	treinado
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VLF	<i>very low frequency</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1	Animais	26
3.2	Indução da obesidade	27
3.3	Peso corporal	27
3.4	Treinamento físico	28
3.5	Canulação da artéria e veia femorais	28
3.6	Registro da pressão arterial e frequência cardíaca	29
3.7	Protocolos experimentais	30
3.7.1	Registro basal da pressão arterial e frequência cardíaca	30
3.7.2	Avaliação do tônus simpato-vagal e da frequência intrínseca de marcapasso	30
3.7.3	Bloqueio da neurotransmissão ganglionar	31
3.7.4	Avaliação da sensibilidade barorreflexa	31
3.8	Análise do índice de lee	32
3.9	Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	33
3.10	Drogas	34
3.11	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Caracterização da obesidade MSG	36
4.2	Caracterização dos valores basais de pressão arterial e frequência cardíaca	39
4.3	Avaliação do tônus simpato-vagal e da frequência cardíaca intrínseca de marcapasso	41
4.4	Avaliação do bloqueio da neurotransmissão ganglionar	45
4.5	Avaliação da sensibilidade barorreflexa	47

4.6	Análise espectral da pressão arterial sistólica e intervalo de pulso	51
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÃO	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	62

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença universal de prevalência crescente e de caráter epidemiológico para a sociedade. O excesso de gordura corpórea pode ser desencadeado por erros no metabolismo que alteram a ingestão e distribuição dos nutrientes e determinam balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto (WHO – World Health Organization, 1997). A obesidade é o resultado de um conjunto de condições, que incluem fatores genéticos, físicos, sociais e comportamentais (RIEBE *et al.*, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 10% da população mundial de indivíduos adultos está obesa, e em alguns países do ocidente a porcentagem de obesos é ainda maior (25%) (OGDEN *et al.*, 2006). No Brasil, de acordo com dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN), o excesso de peso está presente em 27 milhões de indivíduos. Desses, 6,8 milhões são classificados como obesos. Esta não é uma doença restrita aos adultos, já que pelo menos 20 milhões de crianças até os cinco anos de idade estão com sobrepeso (Organização Pan-Americana de Saúde, 2003).

Apesar da obesidade ser o maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), os mecanismos pelos quais a obesidade contribui para estas doenças não estão completamente esclarecidos. A obesidade também está relacionada à síndrome metabólica (SM), um transtorno clínico complexo que consiste de obesidade abdominal, resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão e hipertrigliceridemia e/ou redução dos níveis de colesterol – HDL, estando associada com a alta incidência de DCV (GRUNDY *et al.*, 2004; WEISS *et al.*, 2004).

Há apenas um século atrás as doenças infecciosas eram as maiores causas de mortalidade, enquanto hoje as doenças crônicas são as grandes causas de morte no mundo. As DCV causaram 17 milhões de morte em 2002, principalmente decorrentes de isquemias e infartos. A prevalência global de todas as doenças crônicas está aumentando, com a maioria delas ocorrendo em países em desenvolvimento e projetadas para aumentar nas próximas décadas (RANA *et al.*, 2007).

Em animais de experimentação tem sido descrito um modelo que mimetiza, pelo menos em parte, a situação clínica de síndrome metabólica rotulada como obesidade neuroendócrina. Assim, em ratos, essa obesidade pode ser conseguida por meio da administração subcutânea de glutamato monossódico (MSG), um aminoácido neuroexcitatório lesivo ao sistema nervoso central (SNC) (KIZER *et al.*, 1978).

O efeito da administração de MSG no período neonatal tem sido extensivamente estudado (PERELLO *et al.*, 2003; DOLNIKOFF *et al.*, 2001; MACHO *et al.*, 2000; BALBO *et al.*, 2000; OLNEY, 1969). Como resultado deste tratamento um número de anormalidades endócrinas e comportamentais como distúrbios no crescimento, hipogonadismo e obesidade têm sido reportadas (MARTINS *et al.*, 2004; PERELLO *et al.*, 2003; DE CARVALHO PAPA *et al.*, 2002; HIRATA *et al.*, 1997).

A administração de MSG durante o período neonatal provoca destruição de corpos celulares de neurônios localizados no SNC devido ao fato da barreira hematoencefálica estar imatura. A lesão ocorre principalmente em neurônios localizados no núcleo arqueado do hipotálamo. Esta destruição neuronal afeta uma área intimamente envolvida na regulação de diferentes funções, como balanço

energético e funcionamento do eixo hipotálamo - hipófise, induzindo a uma situação de desnervação funcional dentro do eixo hipotálamo – hipófise e do eixo hipotálamo - tecido adiposo (DAWSON *et al.*, 1997). As extensivas lesões no SNC e os conseqüentes *déficits* potenciais têm sido usados por diferentes autores para explicar as respostas neuroendócrinas alteradas encontradas neste modelo de obesidade (PERELLO *et al.*, 2003).

Ratos tratados no período neonatal com MSG podem desenvolver uma síndrome caracterizada por perda neuronal, distúrbios neuroendócrinos e anormalidades comportamentais, atraso no crescimento do esqueleto, hipofagia e obesidade (ZHANG *et al.*, 1994). A destruição neuronal causada pelo MSG chega a 90% do núcleo arqueado do hipotálamo e parte da área postrema (OLNEY, 1969).

Embora as conseqüências metabólicas, bioquímicas e mesmo moleculares da administração de MSG em ratos *Wistar* durante o período neonatal já tenham sido estudados, pouco se sabe sobre os efeitos deste modelo de obesidade neuroendócrina sobre o sistema cardiovascular, especialmente no que se refere ao controle da circulação sistêmica e da função cardíaca. Trabalho recente realizado com ratos tratados neonatalmente com MSG (VOLTERA *et al.*, 2008), mostrou que esse modelo de obesidade apresenta hipertensão e taquicardia, todavia as medidas eram realizadas em animais anestesiados, que conhecidamente podem ter seus níveis pressóricos alterados, em decorrência do uso da anestesia. Dados do nosso laboratório demonstraram que ratos *Wistar* tratados com MSG durante o período neonatal apresentam hipertensão arterial na idade adulta, sendo que os parâmetros cardiovasculares foram coletados de forma direta em animais acordados (CUNHA *et al.*, 2010).

O sistema nervoso autonômico (SNA) é um importante mecanismo de controle da função cardiovascular, pressão arterial e do metabolismo. O SNA, através das divisões simpática e parassimpática, modula diversas funções do sistema cardiovascular (TAYLOR, 1994). Os barorreceptores arteriais são sensíveis às deformações da parede vascular e controlam a pressão arterial instantânea ou de curto prazo. A sensibilidade do reflexo barorreceptor parece estar atenuada em diversos modelos de hipertensão, alterando a faixa de disparos dos barorreceptores para níveis de pressão arterial mais altos, os quais reduzem sua capacidade de responder as mudanças na pressão arterial (DE ANGELIS *et al.*, 2004).

Vários estudos têm demonstrado que um desequilíbrio no SNA, sobretudo no sistema nervoso simpático (SNS), representa um importante mecanismo tanto para o desenvolvimento da obesidade quanto de distúrbios associados como a hipertensão (SCHERRER *et al.*, 1994; KUNIYOSHI *et al.*, 2003). O aumento da atividade simpática é uma característica comum à obesidade em humanos e em modelos animais. Esse aumento pode levar à hipertensão via vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção tubular renal de sódio (RAHMOUNI *et al.*, 2005).

Esse aumento da atividade simpática no indivíduo obeso está relacionado com outras modificações sistêmicas que resultam em hipertensão. Existem situações que de forma isolada ou interagindo com o sistema nervoso simpático contribuem para a manutenção da pressão elevada no indivíduo obeso. Dentre essas alterações, podem-se destacar a hiperinsulinemia, a hiperleptinemia e o aumento dos ácidos graxos (MATHIEU *et al.*, 2009; MORRIS, 2008; LOPES, 2007; RAHMOUNI *et al.*, 2005; ANEJA *et al.*, 2004).

Inúmeros estudos demonstram os efeitos benéficos da atividade física moderada no SNA. Tais efeitos são demonstrados tanto em situações fisiológicas

(DE ANGELIS *et al.*, 2004; MEDEIROS *et al.*, 2004) quanto em situações patológicas (SHEPHARD *et al.*, 1999; CHANDLER *et al.*, 1998).

A proteção promovida pela atividade física regular em patologias cardiovasculares está bem estabelecida (RUSSEL *et al.*, 1989; TIPTON *et al.*, 1991; SHEPHARD & BALADY, 1999). O exercício físico regular e adequado apresenta papel importante na manutenção da saúde (BLAIR *et al.*, 2001; KELLEY *et al.*, 2001; KOHL *et al.*, 2001). Por outro lado, exercícios de caráter exaustivos ou de alta intensidade podem causar diversos tipos de lesão aumentando a produção de radicais livres e levando a danos em diversos órgãos (PEDERSEN & HOFFMAN-GOETZ 2000).

A redução na FC de repouso está relacionada diretamente ao aumento do tônus vagal e redução no tônus simpático, que influi em reduções na FC intrínseca de marcapasso. Outro mecanismo de alteração importante é o aumento do controle barorreflexo da FC, que por si também promove bradicardia de repouso (DE ANGELIS *et al.*, 2004).

De forma geral, o exercício físico caracteriza-se por uma atividade que aumenta significativamente a demanda energética, fazendo com que haja alterações agudas e crônicas tanto no metabolismo celular quanto no controle neuroendócrino (FORJAZ *et al.*, 1998). De fato, os benefícios cardiovasculares e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos pesquisadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias como o diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (LA ROVERE *et al.*, 2002).

Atualmente é conhecido que o treinamento físico de baixa intensidade induz bradicardia de repouso e decréscimo na pressão arterial em animais e seres

humanos hipertensos (PESCATELO *et al.*, 2004). Vários estudos indicaram que esses efeitos cardiovasculares estão relacionados às alterações induzidas pelo exercício no SNA, especialmente no componente simpático (MITCHELL & VICTOR, 1996). Além disso, o aumento na atividade nervosa simpática barorreflexa parece estar atenuado após treinamento físico, tanto em animais como em humanos (DICARLO & BISHOP, 1988, DICARLO & BISHOP, 1990; MACK *et al.*, 1991; RAVEN & PAWELCZYK, 1993; NEGRÃO *et al.*, 1993; CHEN & DICARLO, 1996; MCLLVEEN *et al.*, 2001; WAKI *et al.*, 2003). Dados do nosso laboratório evidenciaram que após um protocolo de treinamento físico com natação, que além de bradicardia de repouso, mostrou uma atenuação da ativação do simpático, caracterizado por uma menor resposta pressórica ao nível do RVLM pela administração local de L-glutamato (MARTINS-PINGE *et al.*, 2005).

A análise espectral para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um instrumento não invasivo valioso utilizado como marcador quantitativo da atividade autonômica. Com a disponibilidade de gravadores electrocardiográficos multi-canal de alta frequência, a VFC tem potencial para fornecer conhecimentos adicionais para condições fisiológicas e patológicas, e para reforçar a estratificação de risco cardiovascular (MALLIANI & MONTANO, 2002).

A análise espectral é uma ferramenta que decompõe os sinais cardiovasculares em frequência de componentes e quantifica a potência de cada um desses componentes. Três componentes principais são caracterizados em um registro de curto período, como gravações de 2 a 5 minutos: frequência muito baixa (VLF: 0.01-0.20 Hz), baixa (LF: 0.20-0.75 Hz) ou alta frequência (HF: 0.75-2.50 Hz). A distribuição da potência e da frequência central de LF e HF não é fixa, podendo variar em relação às alterações na modulação autonômica cardíaca. A explicação

fisiológica do componente VLF não está muito bem definida, e a existência de um processo fisiológico específico atribuível a alterações cardíacas deste período ainda é questionada. Assim VLF avaliada a partir de um registro de curto período é uma medida duvidosa e deve ser evitada ao interpretar os espectros (*Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology*, 1996; KAMATH & FALLEN, 1993).

A medida dos componentes VLF, LF e HF normalmente são dadas em valores absolutos de potência, porém, LF e HF podem ser medidos em unidades normalizadas, que representam o valor relativo de cada componente em relação ao total, descontando-se o componente VLF (*Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology*, 1996).

A atividade vagal é a principal contribuinte para o componente HF, como visto em observações clínicas e experimentais de manobras autonômicas como a estimulação elétrica vagal, bloqueio dos receptores muscarínicos e vagotomia. Porém, existem estudos controversos em relação ao componente LF. Alguns estudos sugerem que LF, quando expresso em unidades normalizadas, é um marcador quantitativo para modulações simpáticas, em outros estudos LF é visto como refletindo tanto atividade simpática quanto vagal. Esta discrepância se deve ao fato de que em algumas condições, associadas com excitação simpática, uma diminuição na potência absoluta do componente LF é observada. Conseqüentemente, a relação LF/HF é considerada por alguns pesquisadores como retrato do equilíbrio simpato-vagal ou reflexo das modulações simpáticas (MONTANO *et al.*, 1994; MALLIANI *et al.*, 1991). Distúrbios no controle autonômico da VFC, incluindo diminuição do tônus vagal, com ou sem aumento no tônus

simpático, têm sido evidenciados na obesidade (QUILLOT *et al.*, 2001; GAO *et al.*, 1996).

Dessa forma, a hipótese deste trabalho foi verificar a participação do SNA nas alterações cardiovasculares e autonômicas na obesidade MSG e se o treinamento físico restaura as alterações encontradas nos animais obesos do modelo MSG.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Caracterizar a participação do sistema nervoso autônomo na função cardiovascular de ratos acordados com obesidade induzida por MSG, bem como a influência do treinamento físico pela natação.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar a caracterização da obesidade no modelo MSG e comparar entre os grupos sedentários e treinados.
- Caracterizar os parâmetros basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos obesos MSG não anestesiados, sedentários e treinados;
- Caracterizar o balanço simpato-vagal, de ratos acordados com obesidade MSG sedentários e treinados, e comparar com os animais controle;
- Caracterizar o tônus autonômico, pelo bloqueio ganglionar com hexametônio, de ratos acordados com obesidade MSG sedentários e treinados, e comparar com os animais controle;

- Analisar a sensibilidade barorreflexa nos animais obesos MSG, sedentários e treinados, comparando com os animais controle.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular, do Departamento de Ciências Fisiológicas (CIF) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e todos os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade (CEEA, processo nº 06938).

3.1 Animais

Para esta pesquisa foram utilizados ratos *Wistar*, obtidos a partir de cruzamentos realizados no biotério setorial do departamento de Ciências Fisiológicas. Aos 21 dias de vida, esses animais foram desmamados e mantidos em gaiolas coletivas (máximo de cinco animais) à temperatura constante de 21 ± 2 °C, com ciclo claro/escuro de 12 horas. Água e ração foram fornecidas “*ad libitum*”.

Aos 60 dias os animais foram subdivididos em 4 grupos:

- Controle sedentário (CTR) – animais que receberam salina equimolar ao glutamato monossódico.
- Obeso sedentário (MSG) – animais que receberam MSG.
- Controle treinado (CTR TRN) – animais que receberam salina equimolar e realizaram treinamento físico.

- Obeso Treinado (MSG TRN) – animais que receberam MSG e realizaram treinamento físico.

O trabalho foi desenvolvido de acordo com a seqüência dos procedimentos descrita a seguir:

3.2 Indução da obesidade

Ratos *Wistar* receberam durante os cinco (5) primeiros dias de vida injeções diárias intradérmicas, na região cervical, de glutamato monossódico na dose de 4 mg/g de peso do animal. Para simular o mesmo estresse químico e de manipulação, aplicou-se solução salina equimolar nos animais do grupo controle, durante os cinco (5) primeiros dias de vida.

A obesidade foi avaliada aos 90 dias de vida pelo cálculo do Índice de Lee [peso corporal (g)^{1/3} / comprimento nasoanal (cm) x (100)] e peso das gorduras retroperitoneal e perigonadal.

3.3 Peso corporal

Os ratos controle e obesos foram avaliados diariamente para determinação do peso corporal. Essa avaliação ocorreu do 21° até os 90° dia de vida dos animais. Os dados coletados foram utilizados para elaboração de curvas de ganho de peso.

3.4 Treinamento físico

Aos 60 dias, ratos que receberam MSG ou salina no período neonatal foram divididos em dois (2) grupos destinados ao treinamento físico. O protocolo de treinamento constou de 20 sessões (4 semanas) de uma hora de natação diária, durante cinco dias por semana, de acordo com MARTINS-PINGE e colaboradores (2005).

Na primeira semana de adaptação ao treinamento, houve aumento gradual do período de natação iniciando com 15 minutos no primeiro dia, seguido de 30 minutos no segundo dia, 45 no terceiro dia e 60 minutos a partir do quarto dia. Durante o período de treinamento, os grupos sedentários tiveram seus pesos avaliados paralelamente aos animais submetidos ao treinamento físico.

Os animais realizaram o treinamento físico por natação em um tanque de vidro (100 X 60 X 50 cm) contendo água aquecida a $31 \pm 1^\circ \text{C}$ a uma profundidade de 40 cm (de água). Após cada sessão de natação diária, os animais foram colocados em caixas para secagem e aquecimento. Depois de secos, retornavam ao biotério em suas caixas-moradia.

3.5 Canulação da artéria e veia femorais

Aos 90 dias de vida, os animais CTR e MSG foram submetidos à cirurgia sob anestesia de tribromoetanol (2,5%) por via intraperitoneal para implantação de cânulas na artéria e veia femoral com o objetivo de monitorização direta da pressão arterial e infusão de drogas do protocolo experimental respectivamente.

As cânulas foram constituídas por segmento de polietileno PE-10 (4 cm) soldado a um segmento de polietileno PE-50 (15 cm), previamente preenchidas com solução salina 0,9 % e anticoagulante (15 U/mL de heparina em solução salina) e ocluídos.

Uma incisão de 1,0 cm foi realizada na fossa ilíaca direita do animal e a artéria femoral foi dissecada. Uma linha de costura foi utilizada para isolar a região distal da artéria femoral e uma pinça hemostática foi nela colocada, obstruindo temporariamente o fluxo arterial. Em seguida, um pequeno corte foi feito na artéria femoral e a cânula introduzida e cuidadosamente fixada na artéria. O mesmo procedimento foi realizado para a veia femoral. Após esse procedimento, as cânulas foram exteriorizadas na região dorsal do animal através de um trocáter por via subcutânea e fixadas à pele por sutura cirúrgica.

Os animais foram mantidos em caixas individuais durante todo o período pós-operatório até a realização dos experimentos.

3.6 Registro da pressão arterial e frequência cardíaca

Após 24 horas da canulação, os animais foram submetidos ao registro direto da pressão arterial e frequência cardíaca, seguido do protocolo experimental.

A cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (MLT0380, ADInstruments) conectado a um sistema de aquisição de dados computadorizado (Powerlab, 4/20T, ADInstruments), obtendo-se assim a pressão pulsátil (PA), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Durante o período de registro, os animais foram mantidos dentro de caixas individuais com livre movimentação e ambiente silencioso. Experimentos pilotos já evidenciaram que os

procedimentos utilizados neste protocolo não causam reações dolorosas ou outro tipo de comportamento que interfira no registro cardiovascular.

3.7 Protocolos experimentais

3.7.1 Registro basal da pressão arterial e frequência cardíaca

No dia do experimento o animal foi mantido em uma gaiola com livre movimentação e os registros basais foram obtidos por pelo menos 30 minutos. Durante esse período e até o fim do experimento o ambiente foi silencioso e desprovido de estímulos estressantes. Após o registro basal da pressão arterial (30 min), os animais obesos e controles, tanto sedentários quanto treinados foram submetidos aos protocolos experimentais descritos a seguir.

3.7.2 Avaliação do tônus simpato-vagal e da frequência intrínseca de marcapasso

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar os tônus vagal e simpático nos grupos MSG e CTR, sedentários e treinados. Foi utilizado sulfato de atropina (1 mg/mL) e propranolol (3 mg/mL) a fim de bloquear, respectivamente, os receptores muscarínicos e β - adrenérgicos. Antes dos experimentos a FC e PAM basal foram registradas por cerca de 30 min, e a seguir através da cânula da veia femoral fez-se injeção de sulfato de atropina. A FC foi acompanhada por 15 min a fim de obter um índice do controle vagal na determinação da FC basal. A seguir, foi

injetado propranolol e a FC foi acompanhada por 15 minutos, a fim de obter ao final a frequência intrínseca de marcapasso.

3.7.3 Bloqueio da neurotransmissão ganglionar

Em outros grupos de animais, após o registro basal da PAM e FC por 30 minutos, os animais dos grupos MSG e CTR, sedentários e treinados foram submetidos a uma injeção endovenosa do bloqueador ganglionar hexametônio (25 mg/kg), e o registro foi mantido até que os parâmetros cardiovasculares retornassem ao valores basais.

3.7.4 Avaliação da sensibilidade barorreflexa

Em outros grupos, após o registro basal da PAM e FC por 30 minutos, os animais foram submetidos à uma injeção de drogas vasoativas.

Foi utilizada a fenilefrina, um potente estimulador α 1-adrenérgico, para provocar aumento da PA, o qual induz bradicardia reflexa. Foi também utilizado o nitroprussiato de sódio, um potente vasodilatador, para provocar queda da PA, a qual é seguida por uma resposta taquicárdica reflexa.

A sensibilidade dos barorreceptores foi testada de acordo com Farah *et al* (1999), através da injeção em bólus de fenilefrina e nitroprussiato em concentrações crescentes e alternadas, num volume constante de 0,1 mL. Iniciou-se pela injeção de fenilefrina (0,25 μ g/mL) e, após o retorno dos parâmetros cardiovasculares, a

injeção de nitroprussiato de sódio (0,25 µg/mL). As concentrações subseqüentes utilizadas foram 1, 4 e 16 µg/mL.

O pico máximo ou mínimo da PAM foi comparado aos valores do período basal. Da mesma forma, a variação máxima da FC foi comparada, imediatamente antes da infusão de drogas. As respostas dos valores de pico para a PAM e FC foram analisadas conforme a concentração, como mostrado na figura 1.

BASAL	FENIL 0,25µg/Kg	NPS 0,25µg/Kg	FENIL 1µg/Kg	NPS 1µg/Kg	FENIL 4µg/Kg	NPS 4µg/Kg	FENIL 16µg/Kg	NPS 16µg/Kg
-------	--------------------	------------------	-----------------	---------------	-----------------	---------------	------------------	----------------

Figura 1. Ordem de drogas utilizada no protocolo de avaliação do barorreflexo das doses alternadas de fenilefrina (FENIL) e nitroprussiato de sódio (NPS) com suas concentrações crescentes.

3.8 Análise do índice de Lee e peso da gordura

Após o término do protocolo experimental, os animais foram eutanasiados com sobredose de anestésico intravenoso (pentobarbital sódico). O comprimento nasoanal foi anotado, juntamente com o peso de cada animal.

O cálculo do índice de Lee é dado pela fórmula: $[\text{peso corporal (g)}^{1/3} / \text{comprimento nasoanal (cm)} \times (100)]$.

Em seguida os animais foram laparotomizados, sendo os órgãos coração, rins e glândulas adrenais retirados e pesadas a fim de comparação entre os grupos. O mesmo procedimento foi realizado com as gorduras perigonadal e retroperitoneal para posterior comparação.

3.9 Análise espectral da variabilidade

O registro basal de pelo menos 10 minutos de gravações da pressão arterial sistólica (PAS) e FC de todos os grupos foram submetidos à análise da VFC. As gravações foram processadas utilizando-se o software informático, que se aplica um algoritmo para detectar a inflexão dos pontos ciclo-a-ciclo de uma onda periódica, determinando os valores de cada batimento das pressões sistólicas e diastólicas. Os intervalos de pulso (IP) de séries temporais também foram gerados para medir o intervalo de tempo entre as leituras adjacentes da pressão diastólica. A variabilidade global do IP foi avaliada com base na variância das séries temporais. A variabilidade do IP no domínio frequência foi avaliada pela análise espectral, de acordo com RUBINI *et al* (1993).

De um período de registro basal de no mínimo 10 minutos, as séries temporais de IP e PAS foram divididas em segmentos contíguos de 300 batimentos, sobrepostos pela metade. Após o cálculo do valor médio e variância para cada segmento, os mesmos foram submetidos a uma análise espectral baseada em um modelo autoregressivo anteriormente descrito (*Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; MALLIANI et al., 1991*).

Em resumo, um modelamento dos componentes oscilatórios presentes em segmentos estacionários das séries temporais batimento a batimento da PAS e IP foram calculados baseados no recurso de Levinson-Durbin com a ordem do modelo escolhida de acordo com o critério de Akaike (MALLIANI *et al.*, 1991). Este procedimento permite uma quantificação automática do centro de frequência e força de cada componente oscilatório presente na série temporal. A força dos

componentes LF e HF da variabilidade da FC é também expressa em unidades normalizadas obtidas por cálculo da porcentagem da variabilidade de LF e HF com respeito à força total subtraindo-se a força do componente VLF.

O procedimento de normalização tem a finalidade de minimizar o efeito das mudanças da variância total nos valores absolutos de LF e HF. A proporção entre LF e HF foi calculada para obter o índice de balanço da modulação autonômica para determinar a variabilidade cardíaca (*Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; MALLIANI et al., 1991*).

3.10 Drogas

Drogas utilizadas: cloreto de sódio P.A. (Casa Americana de produtos para laboratório – CAAL); fenilefrina (P6126 - Sigma CO, St. Louis, MO, USA), glutamato monossódico (Sigma CO, St. Louis, MO, USA); heparina sódica (Laboratórios Roche, Brasil), hexametônio (Sigma CO, St. Louis, MO, USA), sulfato de atropina (Sigma CO, St. Louis, MO, USA), nitroprussiato de sódio (S0501 - Sigma CO, St. Louis, MO, USA), propranolol (Sigma CO, St. Louis, MO, USA), tribromoetanol (Sigma CO, St. Louis, MO, USA).

3.11 Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa estatístico "INSTAT" (GraphPad, San Diego, CA). Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). As diferenças entre os grupos controles e obesos, foram analisadas pela análise de Variância (ANOVA) seguida do Teste de Comparações Múltiplas de Tukey-Kramer ou test *t*-Student, considerando as diferenças significantes para um valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da obesidade MSG

A partir dos 21 dias de vida, foi realizado o acompanhamento diário dos pesos corporais de todos os animais experimentais até os 90 dias de vida. A análise mostrou que os animais obesos têm um menor peso corporal comparado com os animais controle. No entanto, o ganho de peso corporal não foi influenciado pelo treinamento físico em ambos os grupos (figura 2).

O tratamento com MSG durante os cinco primeiros dias de vida induziu a obesidade em ratos adultos, como indicado pelo aumento do índice de Lee nos grupos MSG quando comparados aos ratos controle (tabela 1) e também por apresentarem um maior acúmulo de gordura retroperitoneal e perigonadal comparado ao controle (tabela 1). Ainda, ratos MSG mostraram um peso corporal e comprimento naso-anal (CNA) menor que os ratos controle. Essas observações constituem as características do modelo MSG, no entanto, o treinamento físico não modificou esses parâmetros (tabela 1).

O peso do coração, glândulas adrenais e rins dos animais MSG foram menores que aqueles dos animais CTR (tabela1).

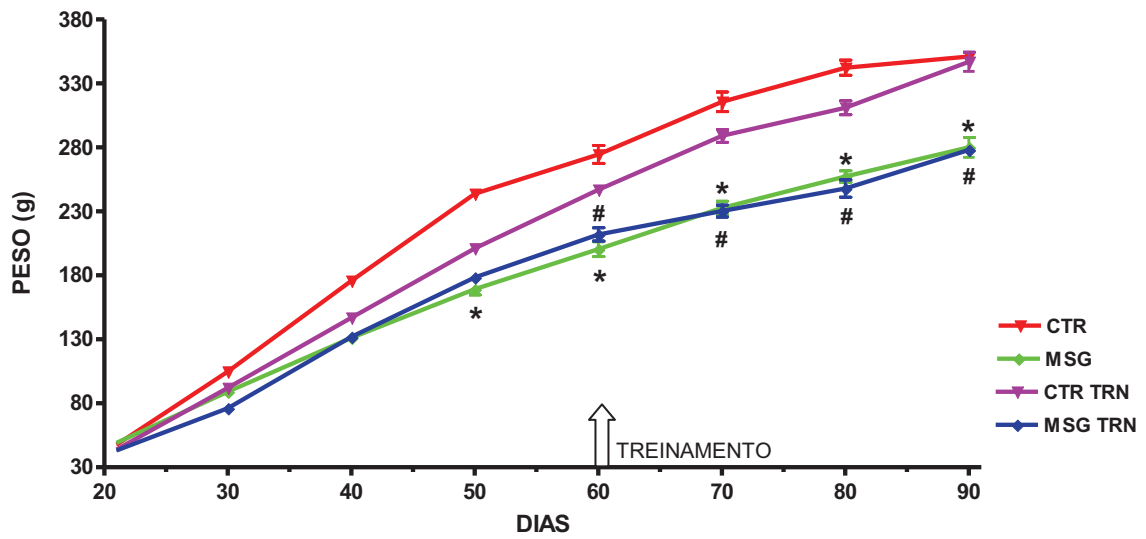


Figura 2 - Evolução temporal do peso corporal dos ratos dos grupos CTR e MSG, sedentários e treinados a partir dos 21 dias.

* $p < 0,05$ para comparação do grupo MSG sedentário com o grupo controle sedentário.

$p < 0,05$ para comparação entre os grupos treinados.

Cada ponto no gráfico representa a média \pm EPM do peso corporal para todos os grupos.

Tabela 1 - Efeitos da obesidade induzida por MSG e do treinamento físico sobre vários parâmetros corporais.

	CTR (n=14)	MSG (n=13)	CTR TRN (n=13)	MSG TRN (n=13)
Peso (g)	351 ± 3,96	280 ± 7,73 *	346 ± 7,51	278 ± 3,67 #
CNA (cm)	23 ± 0,13	21 ± 0,20 *	23 ± 0,25	21 ± 0,15 #
Índice de Lee	30,7 ± 0,20	31,9 ± 0,20 *	30,1 ± 0,30	31,5 ± 0,20 #
Gordura	3,57 ± 0,20	5,66 ± 0,36 *	2,09 ± 0,15 *	3,40 ± 0,22 °#
Perigonadal (g)				
Gordura	4,70 ± 0,36	6,78 ± 0,23 *	3,08 ± 0,23 *	5,70 ± 0,30 #
Retroperitoneal (g)				
Coração (g)	1,09 ± 0,06	0,78 ± 0,03 *	1,05 ± 0,04	0,83 ± 0,03 #
Rins (g)	2,84 ± 0,06	2,01 ± 0,10 *	2,69 ± 0,08	1,93 ± 0,08 #
Adrenais (mg)	62,66 ± 2,78	40,75 ± 2,76 *	54,08 ± 3,46	49,38 ± 3,48

CTR – controle, MSG – obeso, TRN – treinado, CNA – comprimento naso-anal.
 Valores de $p < 0,05$ para comparações: com o grupo CTR sedentário (*); entre os grupos MSG (°), comparação entre os grupos TRN (#).

4.2 Caracterização dos valores basais de pressão arterial e frequência cardíaca

Os valores de referência para a PAM e FC para cada grupo foram obtidos como o valor médio do período de registro basal de 30 minutos para cada animal e mostrados na tabela 2. Os dados mostraram que os animais MSG são hipertensos quando comparados com o grupo controle sedentário. A figura 3 mostra que o treinamento aeróbico promoveu bradicardia de repouso no grupo controle submetido ao treinamento quando comparado ao controle sedentário. Já no grupo MSG, o treinamento aeróbico atenuou os valores da PAM.

Tabela 2 – Efeitos do treinamento físico na PAM (mmHg) e FC (bpm) em ratos acordados do grupo controle e obeso.

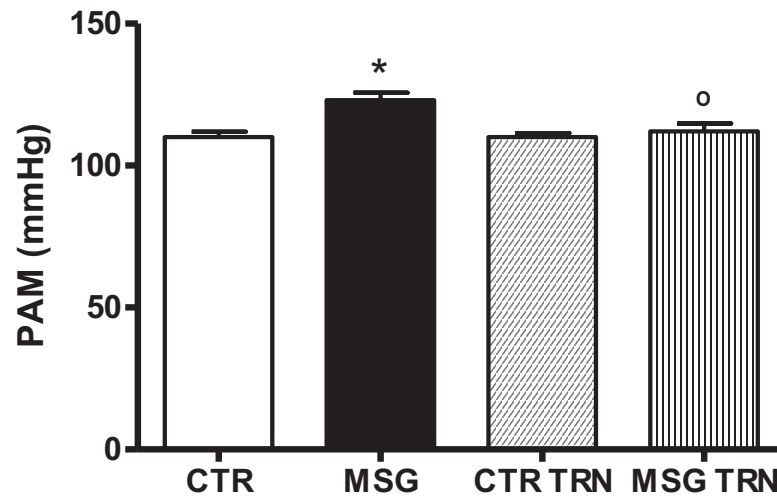
	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=7)	MSG (n=6)	CTR TRN (n=7)	MSG TRN (n=7)
BASAL				
PAM	110 ± 1,93	123 ± 2,67*	110 ± 1,49	112 ± 2,85°
FC	367 ± 7,49	389 ± 10,34	339 ± 5,00*	360 ± 11,58

CTR – controle sedentário, MSG – obeso sedentário, CTR TRN – controle treinado, MSG TRN – obeso sedentário.

* p<0,05, para comparações com o grupo CTR sedentário.

° p<0,01, para comparações entre os grupos MSG.

A



B

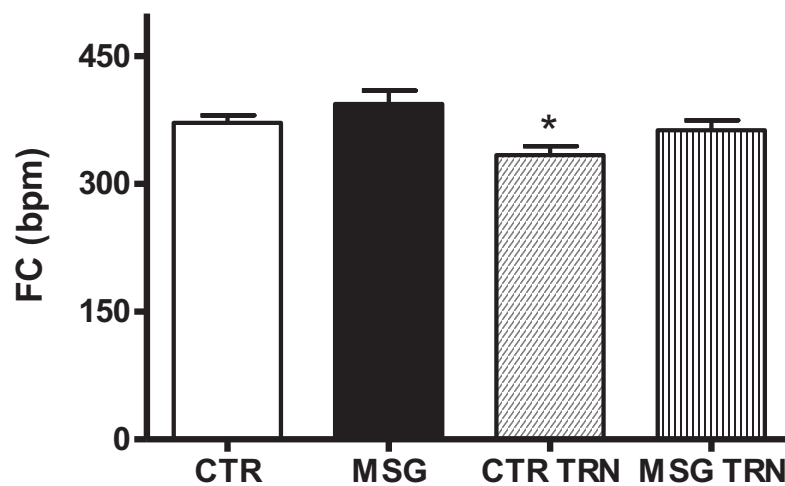


Figura 3 – Efeitos da obesidade hipotalâmica sobre a PAM (A) e FC (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

* $p < 0,05$, para comparações com o grupo controle sedentário.

° $p < 0,001$, para comparações entre os grupos obesos.

4.3 Avaliação do tônus simpato-vagal e da frequência cardíaca intrínseca de marcapasso

A fim de avaliar o tônus simpato-vagal e a FC intrínseca de marcapasso nos grupos sedentários e treinados, realizou-se o bloqueio farmacológico da atividade vagal e simpática (atropina e propranolol, respectivamente) na fase subsequente ao registro dos parâmetros basais de 30 minutos de PAM e FC. As análises dos efeitos das diferentes drogas nas funções cardiovasculares de PA e FC foram realizadas ao longo do registro. A relação dos valores máximos (picos de ação da droga) da PA e FC após a administração dos respectivos bloqueadores estão representadas na tabela 3.

Para o cálculo da variação dos valores de PAM (Δ PAM) foi utilizado a média da PAM durante o registro basal comparado com o valor após a administração de drogas. Após a administração de sulfato de atropina no grupo sedentário, o aumento máximo da PAM foi de 7 ± 2 mmHg para o grupo controle e 7 ± 3 mmHg para o grupo obeso. Dessa forma a administração de sulfato de atropina nos grupos sedentários não foi diferente. Já o mesmo procedimento realizado nos grupos treinados, o aumento máximo da PAM para o grupo controle foi de 21 ± 5 mmHg e no obeso de 11 ± 5 mmHg. Para as variações da FC entre os grupos não houve diferença significativa.

Sob a administração de propranolol, o pico mínimo da FC no grupo controle sedentário foi de -39 ± 8 bpm, e no obeso sedentário de -86 ± 10 bpm. Não houve diferença entre o grupo treinado e em relação ao sedentário.

Após a administração de sulfato de atropina e propranolol foi possível verificar a FC intrínseca de marcapasso nos quatro grupos experimentais. Não houve diferenças significantes entre os grupos estudados.

Tabela 3 – Efeitos da atropina e propranolol sobre a PAM (mmHg) e FC (bpm) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico.

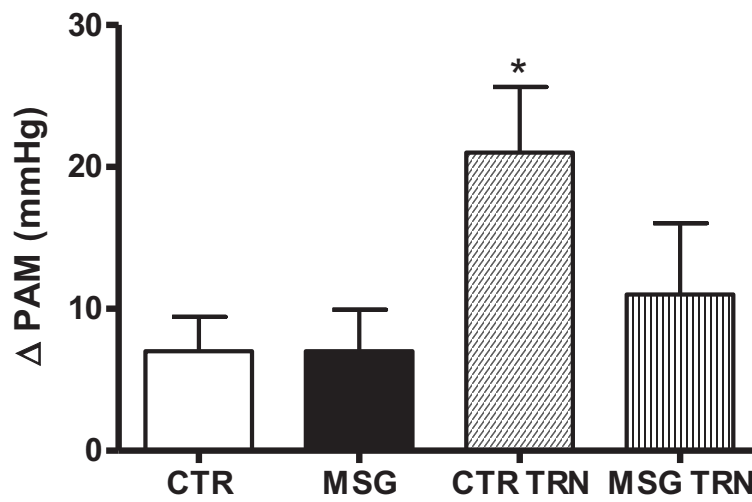
	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=7)	MSG (n=6)	CTR TRN (n=7)	MSG TRN (n=7)
BASAL				
PAM	109 ± 2,94	122 ± 4,30*	110 ± 2,36	106 ± 4,06°
FC	360 ± 11,21	348 ± 13,9	343 ± 4,51*	358 ± 19,97
ATROPINA				
Δ PAM	7 ± 2,44	7 ± 2,94	21 ± 4,65*	11 ± 5,05
Δ FC	88 ± 8,09	87 ± 7,60	77 ± 7,32	85 ± 12,07
ATROPINA (valor real)				
PAM	113 ± 2,53	128 ± 6,62*	130 ± 4,87*	117 ± 4,90
FC	435 ± 11,60	449 ± 21,11	421 ± 8,14	448 ± 21,92
Antes PROPRANOLOL				
PAM	112,9 ± 2,32	127 ± 7,67*	113 ± 4,05	108 ± 4,23
FC	416 ± 11,12	472 ± 13,88	398 ± 11,88	427 ± 18,20
PROPRANOLOL				
Δ PAM	8,1 ± 1,74	11 ± 2,36	18 ± 3,03*	12 ± 3,18
Δ FC	-39,4 ± 8,18	-86,3 ± 10,31*	-42,9 ± 7,53	-75,3 ± 13,08
ATROPINA e PROPRANOLOL				
PAM	119,3 ± 1,85	137 ± 6,31*	131 ± 2,87*	118 ± 6,71
FC INTRÍNSECA				
FC	383 ± 14,91	386 ± 7,88	355 ± 5,44	352 ± 14,68

CTR – controle sedentário, MSG – obeso sedentário, CTR TRN – controle treinado, MSG TRN – obeso sedentário.

* p<0,05, para comparações com o grupo controle sedentário.

° p<0,001, para comparações entre os grupos obesos.

A



B

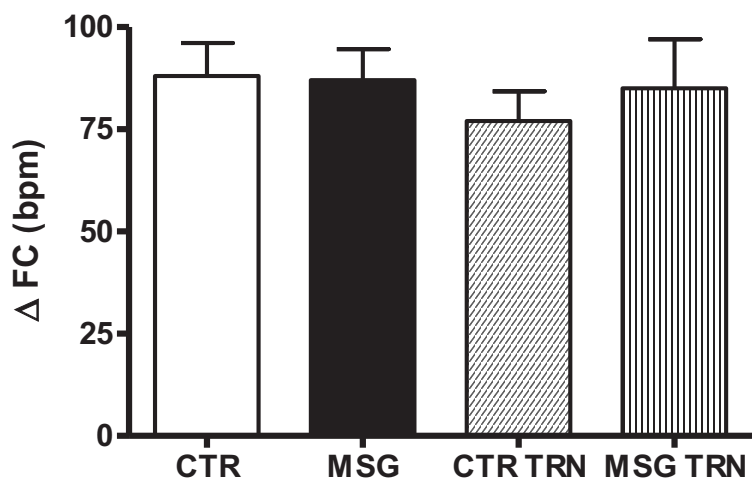
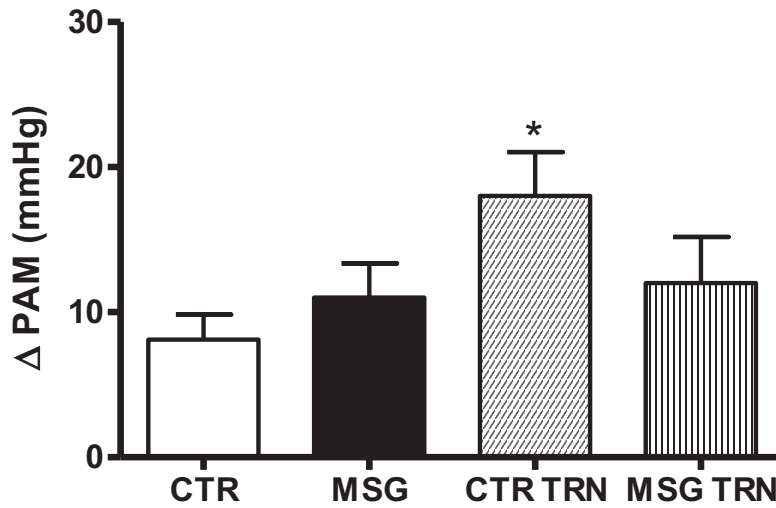


Figura 4 – Efeitos do bloqueio farmacológico com sulfato de atropina nas variações sobre a PAM (A) e FC (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

* $p < 0,05$, para comparações com o grupo controle sedentário.

A



B

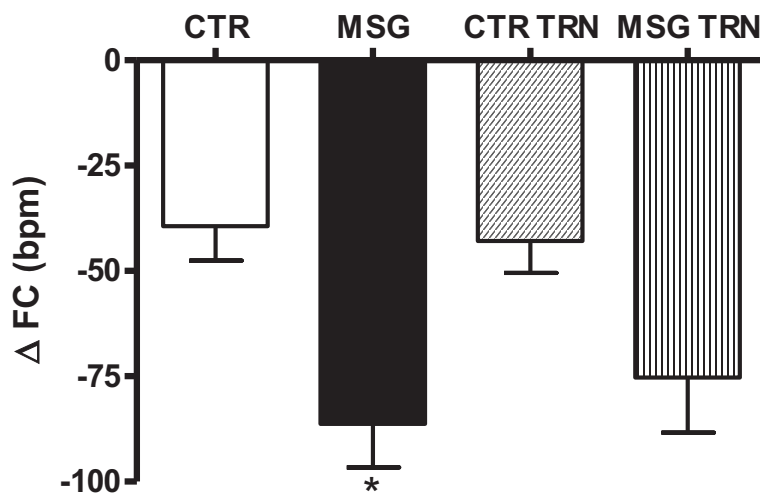


Figura 5 – Efeitos do bloqueio farmacológico com atropina e propranolol nas variações sobre a pressão arterial média (PAM) (A) e frequência cardíaca (FC) (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

* $p < 0,05$, para comparações com o grupo controle sedentário.

4.4 Avaliações do bloqueio da neurotransmissão ganglionar

Os parâmetros cardiovasculares basais dos grupos envolvidos foram registrados por 30 minutos. As alterações cardiovasculares na PAM e FC observadas após a administração intravenosa do bloqueador ganglionar hexametônio nos grupos sedentários e treinados são mostradas na tabela 4.

Nos grupos sedentários e treinados, a administração intravenosa do bloqueador ganglionar hexametônio não apresentou diferenças significantes entre os grupos no que diz respeito à variação da PAM e FC, como se pode observar na figura 6.

Tabela 4 – Efeitos do bloqueio ganglionar sobre a PAM (mmHg) e FC (bpm) em ratos acordados, submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

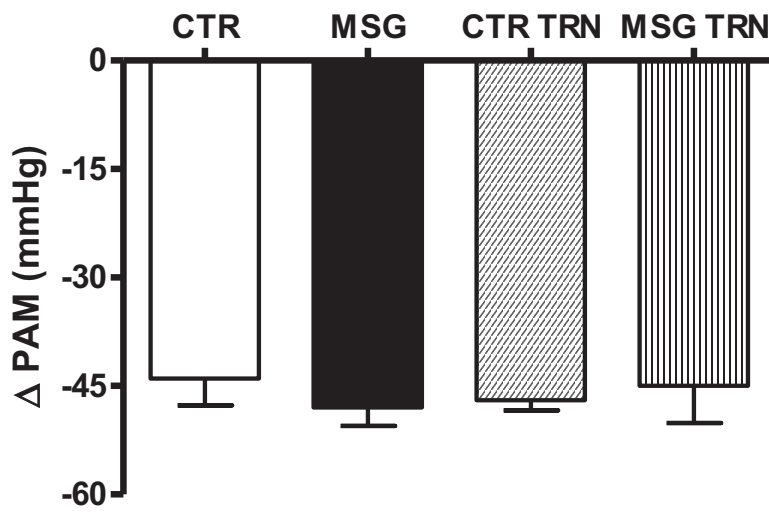
	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=7)	MSG (n=7)	CTR TRN (n=7)	MSG TRN (n=7)
BASAL				
PAM	112 ± 2,82	126 ± 3,52*	108 ± 1,13	118 ± 2,24°
FC	374 ± 8,24	396 ± 18,60	328 ± 4,47*	363 ± 11,71
HEXAMETÔNIO				
Δ PAM	-44 ± 3,66	-48 ± 2,55	-47 ± 1,39	-45 ± 5,12
Δ FC	27 ± 8,56	24 ± 12,79	14 ± 7,50	33 ± 7,98

CTR – controle sedentário, MSG – obeso sedentário, CTR TRN – controle treinado, MSG TRN – obeso treinado.

* p<0,05, para comparações com o grupo controle sedentário.

° p<0,01, para comparações entre os grupos obesos.

A



B

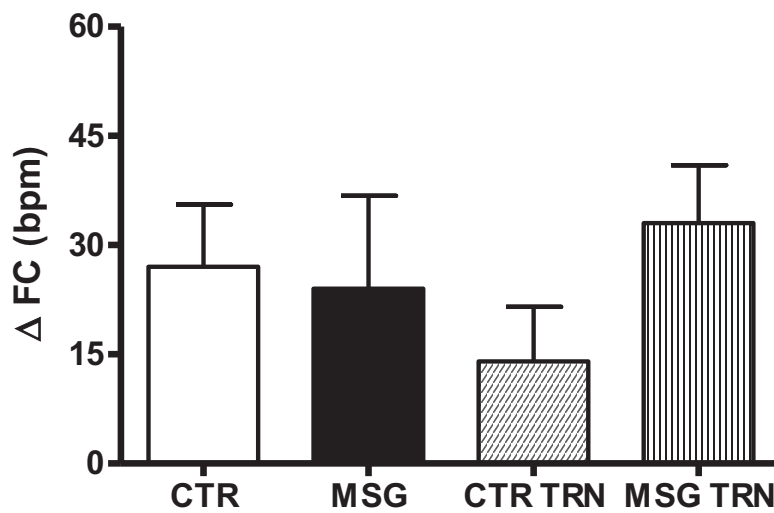


Figura 6 – Efeitos do bloqueio da neurotransmissão ganglionar com hexametônio (25 mg/Kg) nas variações sobre a PAM (A) e FC (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

4.5 Avaliação da sensibilidade barorreflexa

A sensibilidade barorreflexa foi realizada segundo Farah *et al*(1999). Após o registro basal da PAM e FC por 30 minutos, injeções em bólus alternadas de fenilefrina (0,25 -16,0 µg/kg) e nitroprussiato de sódio (0,25 -16,0 µg/kg) foram utilizadas e as alterações foram analisadas imediatamente após cada dose. Os dados obtidos estão representados nas figuras 7 e 8.

As respostas de bradicardia reflexa devido aos aumentos de pressão pela fenilefrina mostraram que os animais obesos MSG possuem uma maior atividade barorreflexa com aumento do componente parassimpático (figura 7). Por outro lado, as respostas de taquicardia derivadas da queda da pressão arterial pelo nitroprussiato mostraram que os animais obesos não diferem dos animais controle (figura 8).

O treinamento físico induziu um aumento da sensibilidade barorreflexa aos aumentos de pressão, aumentando a bradicardia em quase todas as concentrações de fenilefrina, no entanto, a taquicardia reflexa, devido à injeção de nitroprussiato, não foi alterada pelo treinamento, ou foi atenuada quando se administrou a menor dose (0,25 µg/Kg). Os animais obesos treinados tiveram uma atenuação da bradicardia quando comparados com os animais treinados nas duas primeiras doses e diferiram dos animais obesos somente na dose de 1 µg/Kg (figura 7).

Tabela 5 – Parâmetros basais de PAM (mmHg) e FC (bpm) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico, antes do protocolo de avaliação do barorreflexo.

	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=6)	MSG (n=6)	CTR TRN (n=6)	MSG TRN (n=6)
BASAL				
PAM	106 ± 3,27	126 ± 2,44*	112 ± 1,28*	120 ± 1,99 [#]
FC	331 ± 6,46	376 ± 11,64*	325 ± 12,78	351 ± 10,56 [°]

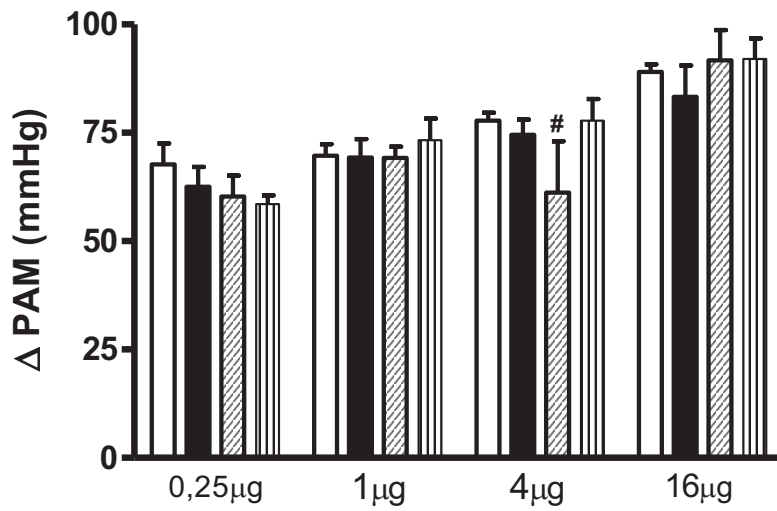
CTR – controle sedentário, MSG – obeso sedentário, CTR TRN – controle treinado, MSG TRN – obeso treinado.

* p<0,05, para comparações com o grupo controle sedentário.

[°] p<0,01, para comparações entre os grupos obesos.

[#] p<0,05 para comparação entre os grupos treinados.

A



□ CTR
 ■ MSG
 ▨ CTR TRN
 ▩ MSG TRN

B

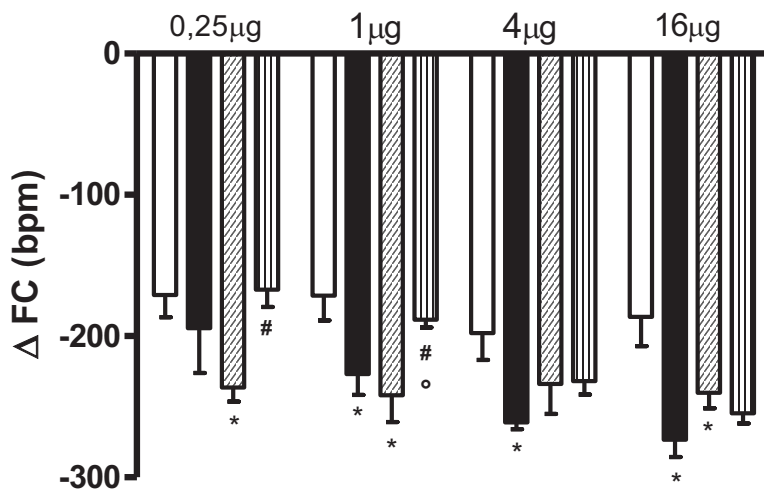


Figura 7 – Efeitos da injeção em bólus nas diferentes concentrações de fenilefrina nas variações sobre a PAM (A) e FC (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico aeróbico.

* $p < 0,05$, para comparações com o grupo controle sedentário.

° $p < 0,01$, para comparações entre os grupos obesos.

$p < 0,05$ para comparação entre os grupos treinados.

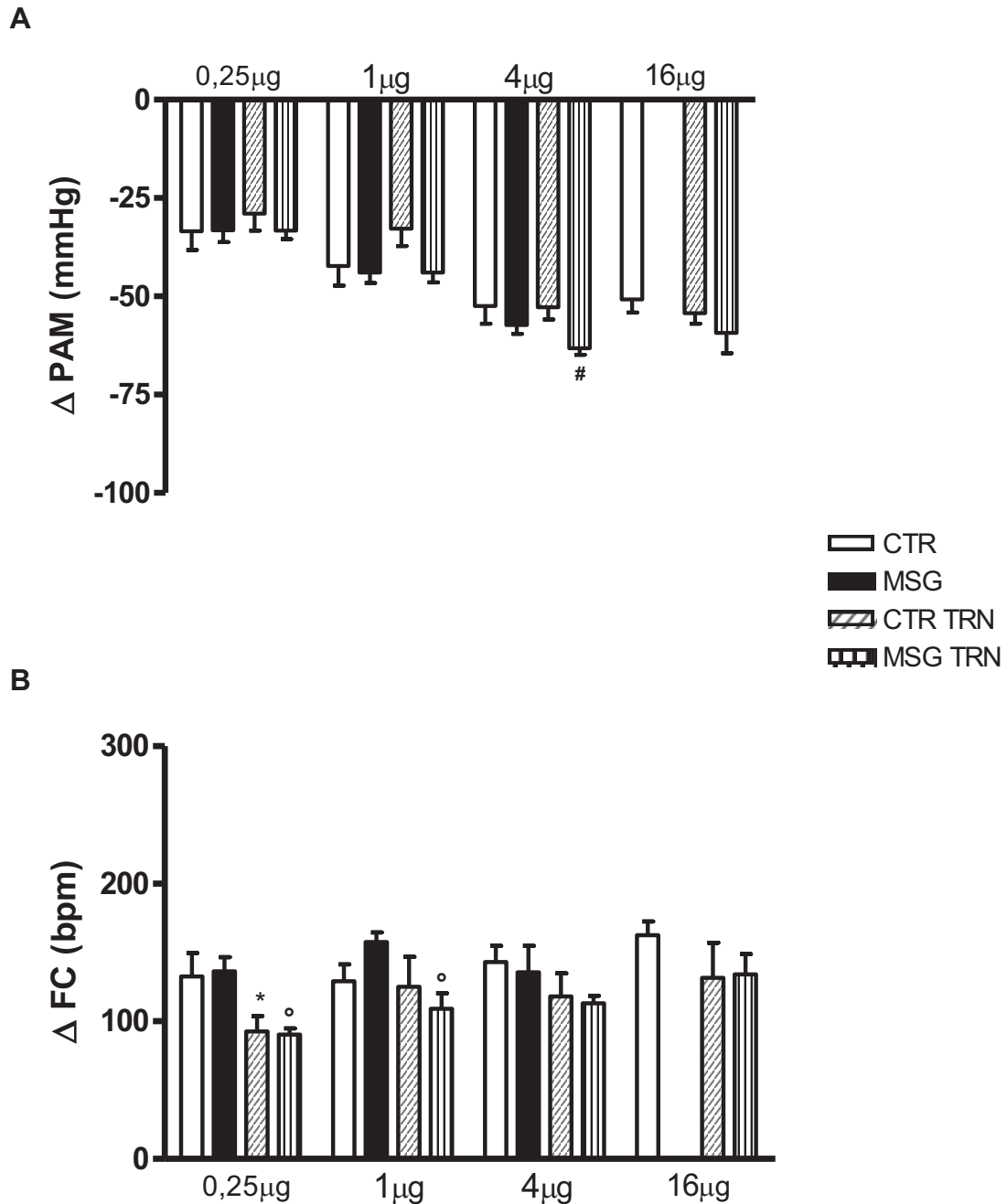


Figura 8 – Efeitos da injeção em bólus nas diferentes concentrações de nitroprussiato de sódio sobre as variações na PAM (A) e FC (B) em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico.

** $p < 0,05$ para comparações entre os grupos CTR sedentário e treinado;

° $p < 0,05$ para comparação entre os grupos MSG sedentário e treinado;

$p < 0,05$ para comparação entre os grupos treinados.

4.6 Análise espectral da pressão arterial sistólica e intervalo de pulso

A análise espectral da VFC no domínio da pressão arterial mostrou que os animais do grupo MSG apresentaram aumento no componente LF, tanto absoluto quanto em unidades normalizadas. O grupo controle que realizou treinamento físico apresentou aumento do componente HF tanto absoluto quanto normalizado, bem como na variabilidade quando comparado ao controle (tabela 6).

A análise no domínio da frequência mostrou aumento do componente LF nas unidades absolutas no grupo MSG sedentário. Já nos obesos que realizaram treinamento aeróbico pode-se observar aumento tanto no componente LF quanto HF em unidades normalizadas (tabela 7).

A variabilidade da FC para os obesos sedentários está aumentada para ambos os domínios.

Tabela 6 – Parâmetros espectrais basais da pressão arterial sistólica.

	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=7)	MSG (n=7)	CTR TRN (n=6)	MSG TRN (n=6)
VAR	14,25 ± 1,83	31,82 ± 6,80 *	30,20 ± 9,67*	35,02 ± 4,59
LF (mmHg)	5,07 ± 0,65	11,87 ± 1,97 *	8,90 ± 2,51 *	12,33 ± 1,45
HF (mmHg)	3,86 ± 0,99	13,14 ± 4,59*	14,43 ± 5,88 *	16,26 ± 4,33

VAR – variabilidade; LF – faixa de baixa frequência; HF – faixa de alta frequência.
Valores expressos como média ± EPM

* $p < 0,05$ para comparações com o grupo controle sedentário.

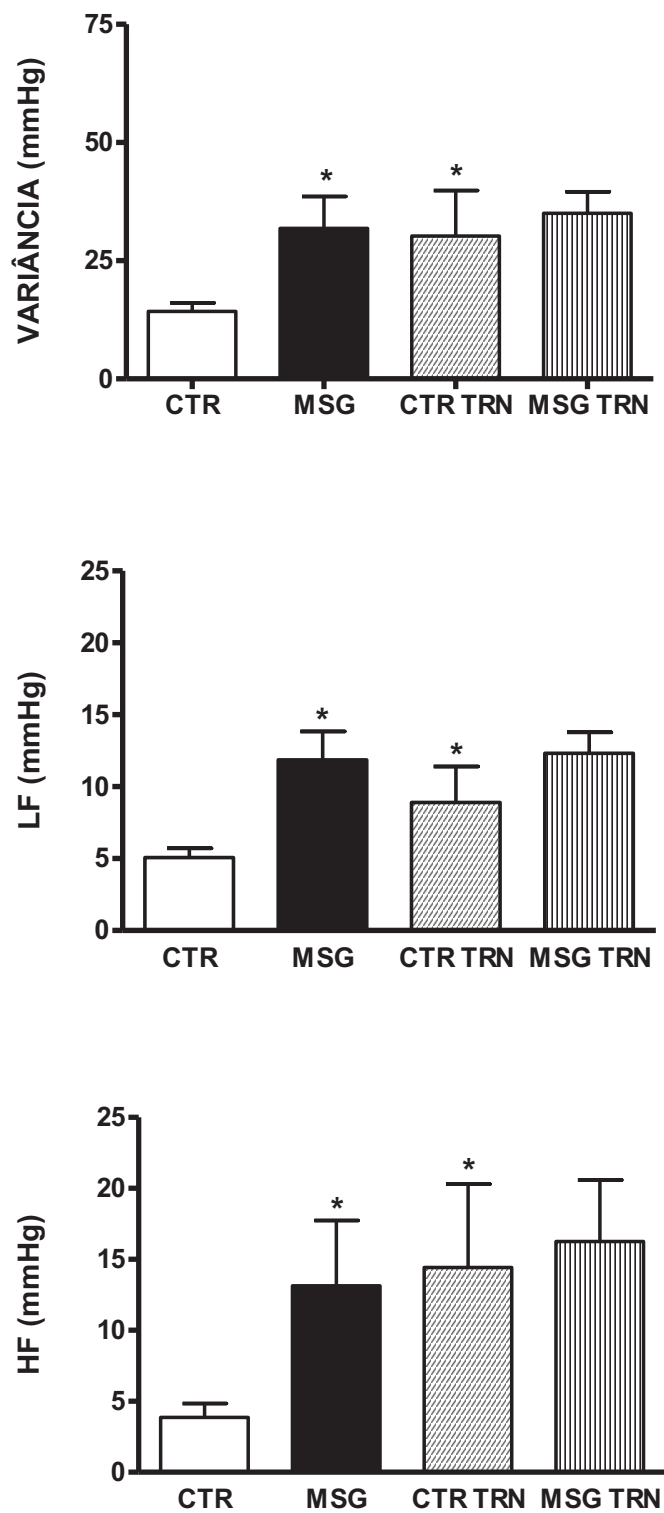


Figura 9 – Avaliação dos parâmetros espectrais basais da pressão arterial sistólica em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico.

* $p < 0,05$ para comparações com o grupo controle sedentário.

Tabela 7 – Parâmetros espectrais basais do intervalo de pulso.

	SEDENTÁRIO		TREINADO	
	CTR (n=7)	MSG (n=7)	CTR TRN (n=6)	MSG TRN (n=6)
VAR	9,8 ± 2,91	35,0 ± 8,09*	27,5 ± 15,79	58,7 ± 15,88
LF (ms²)	1,3 ± 0,48	6,8 ± 1,76 *	5,5 ± 3,53 *	9,4 ± 2,16
LF (nu)	22,7 ± 4,19	29,7 ± 3,64	29,0 ± 3,43	23,2 ± 1,56 ^{#o}
HF (ms²)	4,5 ± 2,29	18,0 ± 5,14*	14,5 ± 9,02	34,5 ± 10,23 ^{#o}
HF (nu)	77,3 ± 4,19	70,29 ± 3,64	71,0 ± 3,43	77,0 ± 1,56
LF/HF	0,33 ± 0,07	0,49 ± 0,09	0,47 ± 0,08	0,32 ± 0,03 ^{#o}

VAR: variabilidade; LF: faixa de baixa frequência absoluta; LF (nu): faixa de baixa frequência normalizada; HF: faixa de alta frequência absoluta; HF (nu): faixa de alta frequência normalizada; LF/HF: razão entre LF e HF.

Valores expressos como média ± EPM

* p<0,05 para comparações com o controle.

° p<0,05 para comparação entre os grupos obesos.

p<0,05 para comparação entre os grupos treinados.

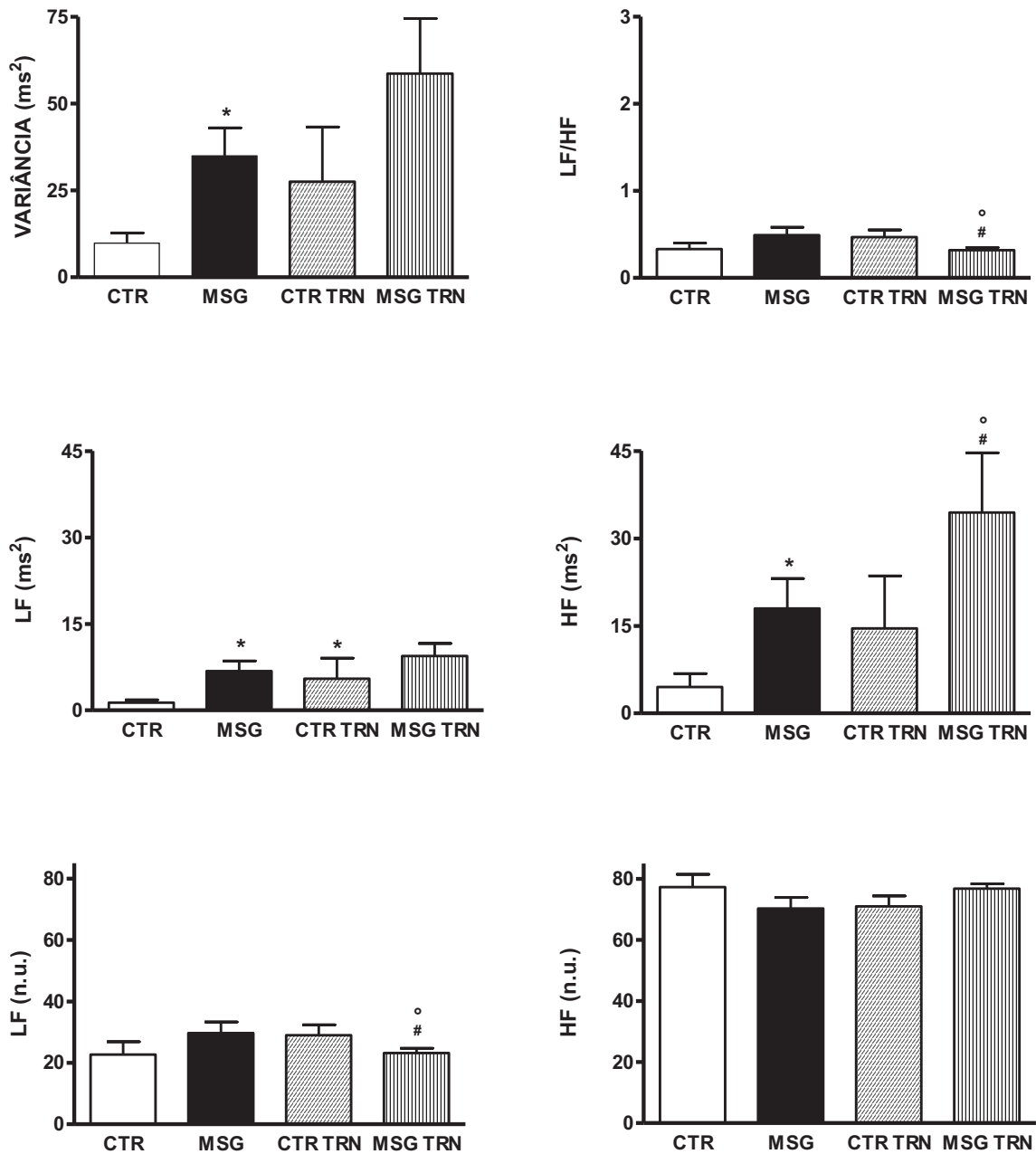


Figura 10 – Avaliação dos parâmetros espectrais de intervalo de pulso em ratos acordados submetidos ou não ao treinamento físico

* $p < 0,05$ para comparações com o grupo controle sedentário.

° $p < 0,05$ para comparação entre os grupos obesos.

$p < 0,05$ para comparação entre os grupos treinados.

5. DISCUSSÃO

Está bem descrito na literatura que os benefícios da atividade física na prevenção de doenças cardiovasculares dependem tanto da intensidade quanto da frequência de sua realização (SHEPHARD & BALADY, 1999; DE ANGELIS *et al.*, 2004; KOHL *et al.*, 2001). Nesse trabalho, estudou-se o tônus autonômico cardiovascular no modelo de obesidade induzida por MSG, submetido, ou não, ao treinamento físico por natação com duração de 4 semanas. Os dados mostraram que os animais, tanto do grupo controle como MSG, que realizaram treinamento físico aeróbico apresentaram menor acúmulo de gordura retroperitoneal e perigonadal quando comparados com os grupos sedentários. Esses resultados corroboram dados da literatura, como no trabalho de Scomparin e colaboradores (2006), os quais demonstraram que o treinamento aeróbico regular e prolongado (três vezes por semana durante 10 semanas) foi capaz de modificar a quantidade de gordura acumulada nos animais com obesidade MSG.

Nesse estudo, animais que receberam MSG no período neonatal, além de desenvolverem obesidade na idade adulta, apresentaram hipertensão arterial quando comparados com os animais controles. Dados anteriores do nosso laboratório demonstraram que ratos *Wistar* tratados com MSG durante o período neonatal apresentaram hipertensão arterial na idade adulta, sendo que os parâmetros cardiovasculares foram coletados em animais acordados de forma direta (CUNHA *et al.*, 2010). Em outro estudo realizado por Voltera e colaboradores (2008) foi observado que animais MSG anestesiados também apresentam hipertensão, porém quando a medida era realizada de forma indireta (pletismografia de cauda) em ratos acordados, estes não se apresentavam hipertensos.

A hipertensão na obesidade tem sido observada em vários modelos, assim como estudos sobre os mecanismos envolvidos nessa hipertensão (DA SILVA, *et al.*, 2009; JONK, *et al.*, 2007). No entanto, artigos que analisam os mecanismos de hipertensão no modelo MSG até o presente momento, não tem sido publicados, com exceção de um realizado em nosso próprio laboratório (CUNHA *et al.*, 2010). Nesse estudo, foi demonstrado que esses animais obesos possuem níveis mais altos de prostaglandinas, além de um aumento na lipoperoxidação plasmática, e, o tratamento crônico com inibidor da COX-2 atenuou tanto a hipertensão, como o estresse oxidativo. No presente trabalho, propusemos avaliar o envolvimento do sistema nervoso autônomo nos mecanismos hipertensivos, assim como a participação do exercício como possível agente redutor de hipertensão e estresse oxidativo.

Após o protocolo de treinamento físico, os valores basais de pressão arterial do grupo MSG foram atenuados. Esses resultados estão de acordo com a literatura já que tem sido observada atenuação da hipertensão em vários protocolos de exercício físico (GAVA *et al.*, 1995, SANTAELLA *et al.*, 2006, RONDON *et al.*, 2002). Sabendo que a obesidade MSG induz nos animais níveis aumentados de estresse oxidativo, e considerando que na gênese da hipertensão o estresse oxidativo pode estar envolvido (ANEJA *et al.*, 2004, BAYORH *et al.*, 2004), é possível que a atenuação da hipertensão na obesidade MSG pelo treinamento físico seja devido a um efeito antioxidante.

Os dados demonstram que o exercício de baixa intensidade induziu bradicardia de repouso, sendo esse efeito observado em outros trabalhos do nosso grupo também (MARTINS-PINGE *et al.*, 2005; MEHANNA *et al.*, 2007; DE ABREU *et al.*, 2009). Um dos mecanismos propostos para a diminuição da FC dos animais

submetidos ao treinamento físico seria o aumento do tônus vagal cardíaco (DE ANGELIS, 2004).

Neste trabalho o tônus parassimpático para o coração não parece estar alterado pelo treinamento físico, já que o componente HF do IP não é diferente do controle e as alterações na FC após atropina não diferem entre controle e treinados. No entanto, os resultados mostraram que após o treinamento físico nos animais controle estes apresentaram um aumento do componente HF na modulação da pressão arterial sistólica, além de um aumento significativo na pressão arterial quando se administrou atropina. A razão para essa discrepância requer estudos mais aprofundados.

Quando a influência vagal é predominante sobre o coração, a FC é menor que a FC intrínseca. Assim, quando a influência simpática é predominante, o que se observa é uma FC maior que a FC intrínseca (GOLDBERGER, 1999). Os resultados mostraram que não houve diferenças significantes entre a FC basal e intrínseca em cada um dos grupos estudados. Dessa forma, nem a obesidade, e nem o treinamento físico modificou o balanço autonômico cardíaco. Na realidade é possível que ambos os componentes estejam aumentados.

Neste estudo, investigou-se o bloqueio simpato-vagal em animais controle e obesos, bem como o efeito do treinamento físico nessas variáveis. O bloqueio com atropina não modificou o efeito de taquicardia em nenhum dos grupos estudados, no entanto, a pressão arterial foi maior nos animais treinados. Os dados mostraram que nos animais obesos, a queda da FC com propranolol foi maior comparada ao controle e que o treinamento físico parece ter atenuado essa queda. Além disso, o propranolol levou a aumento na pressão arterial maior nos animais treinados. Esse efeito poderia ser explicado pelo fato do propranolol, que não é seletivo, ao bloquear

os receptores β_2 vasculares (que tem efeito vasodilatador nos vasos da musculatura esquelética) poderiam evidenciar os efeitos vasoconstritores e dessa forma aumentar a pressão arterial.

Estudos clínicos em humanos e em animais obesos têm mostrado uma maior queda da pressão arterial quando foi utilizado bloqueador ganglionar (SHIBAO *et al.*, 2007; CARLSON, SH *et al.*, 2000). Os resultados demonstraram que os animais do grupo MSG sedentário apresentaram tendência maior à queda da PAM após o bloqueio ganglionar com o hexametônio. Além disso, após a administração com hexametônio os valores reais da pressão arterial entre obesos e controle não são mais diferentes, sugerindo que o sistema nervoso autônomo estaria envolvido nas alterações observadas.

Os barorreceptores arteriais têm um papel importante na modulação da PA em curto prazo devido aos efeitos cronotrópicos reflexos sobre o coração envolvendo as duas porções do sistema nervoso autônomo e pela regulação da vasoconstrição periférica mediada pelo simpático. Diversos fatores podem influenciar o ganho e a eficácia do barorreflexo e a disfunção deste mecanismo pode afetar a variabilidade cardiovascular (LANFRANCHI & SOMERS, 2002). Os nossos resultados mostraram que a bradicardia reflexa ao aumento da PA pela fenilefrina apresentou-se aumentada nos animais obesos, assim como nos animais treinados, sugerindo que o componente parassimpático do barorreflexo esteja exacerbado nesses animais. No entanto, o componente simpático do barorreflexo, caracterizado pela taquicardia após nitroprussiato, não parece estar alterado pela obesidade ou pelo treinamento físico.

O aumento da sensibilidade barorreflexa do componente parassimpático nos animais obesos, vai de encontro com dados da literatura que observaram

aumento da atividade elétrica do nervo vago em animais obesos MSG (SCOMPARIN *et al.*, 2009). Nesse mesmo trabalho os autores observaram que a atividade simpática do nervo do tecido retroperitoneal estava diminuída nos animais MSG e o treinamento físico levou a um aumento desse parâmetro. Dados do mesmo grupo observaram que os níveis de catecolaminas circulantes estão diminuídos no rato MSG que é sedentário e o treinamento físico aumenta esses valores (MARTINS *et al.*, 2001, 2004, SCOMPARIN *et al.*, 2006). Portanto, parece que as alterações autonômicas observadas no modelo MSG diferem em relação ao sistema fisiológico, e que provavelmente ambos os componentes do sistema nervoso autônomo estejam alterados.

Dados da literatura que utilizaram a análise espectral como ferramenta para avaliação da modulação autonômica mostram que há maior ativação simpática na obesidade em humanos (PASCHOAL *et al.*, 2009; KAUFMAN *et al.*, 2007). Esses dados estão de acordo com os encontrados em nosso trabalho, mostrando que os animais obesos MSG apresentam uma maior modulação pelo sistema nervoso simpático, representado pelo componente LF da VFC. O aumento da VFC observado nos animais MSG treinados é devido a um aumento do componente HF, o que demonstra o efeito benéfico do treinamento aeróbico.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os animais obesos MSG apresentam hipertensão, a qual foi atenuada pelo treinamento físico. Os ratos obesos possuem maior quantidade de gordura perigonadal e retroperitoneal, as quais estão diminuídas nos animais submetidos ao treinamento físico.

A queda de pressão arterial pelo hexametônio não foi diferente entre os grupos estudados, assim como nas alterações da FC. No entanto, as diferenças entre os animais controle e obesos desapareceu, sugerindo um envolvimento do sistema nervoso autônomo na hipertensão derivada da obesidade MSG.

O bloqueio simpático com o propranolol levou a uma maior queda na FC nos animais obesos, sugerindo também um aumento do tônus simpático cardíaco nesses animais.

A sensibilidade barorreflexa mostrou que o componente parassimpático do barorreflexo parece estar aumentado nos animais obesos, e o treinamento atenuou esse efeito.

Em conjunto, os dados sugerem o envolvimento do sistema nervoso autônomo nas alterações cardiovasculares induzidas pela obesidade MSG e que o treinamento físico pode restabelecer parte desses parâmetros aos níveis de normalidade. No entanto, não sabemos se o treinamento físico de fato modifica ou previne as alterações observadas nos animais adultos obesos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K.G.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **Lancet**. v. 366, p. 1059-1062, 2005.

ANEJA, A.; EL-ATAT, F.; McFARLANE, S. I.; SOWERS, J.R. Hypertension and Obesity. **Recent Progress in Hormone Research**. v. 59, p. 169-205, 2004.

BALBO, S. L.; MATHIAS, P. C.; BONFLEUR, M. L.; ALVES, H. F.; SIROTI, F. J.; MONTEIRO, O. G.; RIBEIRO, F. B.; SOUZA, A. C. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. **Research Communications in Molecular Pathology & Pharmacology**. v.108, p. 291-296, 2000.

BAYORH, M.A.; GANAFI, A.A.; SOCCI, R. R.; SILVESTROV, N.; ABUKHALAF, I. K. BLAIR, S.N.; CHENG, Y.; HOLDER, J.S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? **Medicine & Science in Sports & exercise**. v. 33, p. S379-s399, 2001.

CHEN, C. Y. & DICARLO, S.E. Daily exercise and gender influence arterial baroreflex regulation of heart rate and nerve activity. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology** (40) v.271, p.H1840-H1848, 1996.

CUNHA, N. V. ; DE ABREU, SB ; PANIS, C.; GRASSIOLLI, S. ;GUARNIER, F.A.; CECCHINI, R.; MAZZUCO, T.L.; PINGE-FILHO, P. ; MARTINS-PINGE, M. C. Cox-2 inhibitions attenuates cardiovascular and inflammatory aspects in monosodium glutamate-induced obese rats. **Life Science**. v. 87, p. 375-381, 2010.

DA SILVA A.A.; DO CARMO, J.; DUBINION, J.; HALL, J.E. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. **Current Hypertension Reports**. v. 11, p. 206-211, 2009.

DAWSON, R.; PELLEYMOUNTER, M.A.; MILLARD, W. J.; LIU, S.; EPPLER, B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. v. 273, p. 202-206, 1997.

DE ANGELIS, K.; WICHI, R.B.;JESUS, W.R.; MOREIRA, E.D.MORRIS, M.; KRIEGER, E.M. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**. v. 96, p. 2174-78, 2004.

DE CARVALHO PAPA, P.; VARGAS, A.M.; DA SILVA, J.L.; NUNES, M.T.; MACHEADO, U.F. GLUT4 protein is differently modulated during development of obesity in monosodium glutamate-treated mice. **Life Sciences**. v. 71, p. 1917-28, 2002.

DICARLO, S. E. & BISHOP, V. S. Exercise training attenuates baroreflex regulation of nerve activity in rabbits. **American Journal of Physiology, Heart Circulatory Physiology** (24) v.255 p.H974-H979, 1988.

DICARLO, S. E. & BISHOP, V. S. Exercise training enhances cardiac afferent inhibition of baroreflex function. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology** v.258 p.H212-H220, 1990.

DOLNIKOFF, M.; MARTIN-HIDALGO, A.; MACHEADO, U. F.; LIMA F. B.; HERRERA E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. **International Journal of Obesity**. v. 25, p. 426-33, 2001.

FARAH, V.M.A., MOREIRA, E.D., PIRES, M.D., IRIGOYEN, M.C.C, KRIEGER, E.M. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 32, p. 361-369, 1999.

FORJAZ, C.L., MATSUDAIRA, Y., RODRIGUES, F.B., NUNES, N., NEGRÃO, C.E. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 31, p. 1247-1255, 1998.

GAO, Y.Y.; LOVEJOY, J.C.; SPART, A.N.; GRAY, G.A.; KEYS, L.K.; PARTINGTON, C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. **Obesity Research**. v. 4, p. 55-63, 1996.

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

GOLDBERGER, J.J. Sympathovagal balance: how should we measure it? **Am. J. Physiology**. v.276, p.H1273-1280, 1999.

GRUNDY, S.M.; BREWER, H.B.Jr.; CLEEMAN, J.L.; SMITH, S.C.Jr.; LENFANT, C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues relates to definition. **Circulation**. v.109 (3), p.433-438, 2004.

HIRATA, A.E.; ANDRADE, I. S.; VASKEVICIUS, P.; DOLNIKOFF, M. S. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 30, p. 671-674, 1997.

JONK, A.M.; HOUBEN, A.J.; DE JONGH, R.T.; SERNÉ, E.H.; SCHAPER, N.C.; STEHOUWER, C.D. Microvascular dysfunction in obesity: A potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. **Physiology**. v. 22, p. 252-260, 2007.

KAMATH, M.V.; FALLEN, E.L. Power spectral analysis of heart variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**. v. 21, p. 245-311, 1993.

KAUFMAN, C.L.; KAISER, D.R.; STEINBERGER, J. KELLY, A.S.; DENGEL, D.R. Relationships of Cardiac Autonomic Function with Metabolic Abnormalities in Childhood Obesity. **Obesity**. v. 15, p. 1164 –1171, 2007.

KELLEY, D.E., GOODPASTER, B.H.. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 33, p.S495-S501, 2001.

KIZER J.S.; NEMEROFF C.B.; YOUNGBLOOD W.W. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. **Pharmacological Reviews**. v. 29, p. 301-318, 1978.

KOHL, H.W. III Physical activity and cardiovascular disease evidence for a dose response. **Medicine & science in Sports & Exercise**. v.33, pS472-S483, 2001.

KUNIYOSHI, F.H.; TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M.U.; LATERZA, M.C.; GOWDAK, M.M.G.; BARRETTO, A.C.P; HALPERN, A.; VILLARES, S.M.F; LIMA, E.G.; NEGRÃO, C.E. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. **Obesity Research**. v.11, p.1411-1419, 2003.

LA ROVERE, M.T., BIGGER, J.T., Jr., MARCUS, F.I., MORTARA, A. & SCHWARTZ, P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexos After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet** v. 351, p. 478-484, 2002.

LANFRANCHI, P.A.; SOMERS, V.K. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. **Am. J. Regul. Intergr. Comp. Physiol.** v.283, R815–R826, 2002.

MACHO, L.; FICKOVA, M.; JEZOVA, R.; ZORAD, S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiol Res**. v. 49 Suppl 1:S79-85, 2000.

MACK, G.W.; SHI, X.; NOSE, H.; TRIPATHI, A.; NADEL, E. R., Diminished baroreflex control of forearm vascular resistance following training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. 23, 1367-1374, 1991.

MALLIANI, A.; MONTANO, N. Heart rate variability as a clinical tool. **Italian Heart Journal**. v. 3, p. 439-45, 2002.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. v. 84, p.1482-1494, 1991.

MARTINS, A.C.; SOUZA, K.L.; SHIO, M.T.; MATHIAS, P.C.; LELKES, P.I.; GARCIA, R.M. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. **Life Sciences**. v. 74, p. 3211-3222, 2004.

MARTINS-PINGE, MC; BECKER, LK; GARCIA, MRL; ZOCCAL, DB; NETO, RV; BASSO, LS; SOUZA, HCD; LOPES, OU. Attenuated pressor responses to amino acids in the rostral ventrolateral medulla after swimming training in conscious rats. **Autonomic Neuroscience**, 122: 21-28, 2005.

MATHIEU, P.; POIRIER, P.; PIBAROT P.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J.P. Visceral Obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension**. v. 53, p. 577-584. 2009.

MCLLVEEN, S.A.; HAYES, S.G.; KAUFMAN, M.P., 2001. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology** v.280, H1454-H1463.

MEDEIROS, A.; OLIVEIRA, E.M.; GIANOLLA, R.; CASARINI, D.E.; NEGRÃO, C.E.; BRUM, P.C. swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 34, p.1909-1917, 2004.

Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição. Brasília: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1989.

MITCHELL, J.; VICTOR, G. Neural control of the cardiovascular system: insights from muscle sympathetic nerve recordings in humans. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.28 (suppl. 10), p.S60-S69, 1996.

MONTANO, N.; RUSCONE, T.G.; PORTA, A.; LOMBARDI, F.; PAGANI, M; MALLIANI, A. Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**. v. 90, p. 1826-1831, 1994.

MORRIS, M.J. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**. v. 35, p. 416–419. 2008.

NEGRÃO, C.E.; IRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, E. D.; BRUM, P.-C.; FREIRE, P. M.; KRIEGER, E.M.. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. **American Journal of Physiology** v.265 p.R365-R370, 1993.

OGDEN, C.L; CARROLL, M.D.; CURTIN L.R.; MCDOWELL, M.A.; TABAK, C.J.; FLEGAL, K.M. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. **JAMA**. v. 295, p. 1549-1555. 2006.

OLNEY, J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**. v. 164, p. 719-21. 1969.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: Estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília, 2003. Disponível em <http://www.opas.org.br/publicmo.cfm?codigo=66> acesso em 17 jun. 2010.

PASCHOAL, M.A.; TREVIZAN, P.F.; SCODELER, N.F. Variabilidade da Frequência Cardíaca, Lipídes e Capacidade Física de Crianças Obesas e Não- Obesas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 93, p.239-246. 2009.

PEDERSEN, B.K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**. v.80, p. 1055-1081, 2000.

PERELLO, M.; GAILLARD, R.C.; CHISARI, A.; SPINEDI, E. Adrenal enucleation in MSG-damaged hyperleptinemic male rats transiently restores adrenal sensitivity to leptin. **Neuroendocrinology**. v. 78, p. 176-84, 2003.

PESCATELO, S.; FRANKLIN, A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, B.; KELLEY, A.; RAY, A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and Hypertension, **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.36 (3): p.533-553, 2004.

PRENTICE, A.M.; BLACK, A.E.; COWARD, W.A. & COLE, T.J. Energy expenditure in overweight and obese adults in affluent societies: an analysis of 319 doubly-labelled water measurements. **European Journal of Clinical Nutrition**. v.50, p. 93–97, 1996.

QUILLOT, D.; FLUCKIGER, L.; ZANNAD, F.; DROUIN, P.; ZIEGLER, O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. **Clinical Autonomic Research**. v. 11, p. 79-86. 2001.

RAHMOUNI K.; CORREIA M.L.; HAYNES, W.G.; MARK A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**. v. 45, p. 9-14. 2005.

RANA, J.S.; NIEUWDORP, M.; JUKEMA, J.W.; KASTELEIN, J.J. Cardiovascular metabolic syndrome – an interplay of obesity inflammation, diabetes and coronary heart disease. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 9, p. 218-232. 2007.

RAVEN, P. B. & PAWELCZYK, J. A. Chronic endurance exercise training: a condition of inadequate blood pressure regulation and reduced tolerance to LBNP. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.25, p.713-721, 1993.

RIEBE, D.; GREENE, G.W.; RUGGIERO, L.; STILLWELL, K.M.; BLISSMER, B.; NIGG, C.R.; CALDWELL, M. Evaluation of a Healthylifestyle approach to weight management. **American Health Foundation and Elsevier Science**. v.36, p. 45-54, 2002.

RONDON, M.U.P., ALVES, M.J.N.N., BRAGA, A.M.F.W., TEIXEIRA, O.T.U.N., BARRETO, A.C.P., KRIEGER, C.E. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v.30, p.676-82, 2002.

RUBINI, R.; PORTA, A.; BASELLI, G.; CERUTTI, S.; PARO, M. Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats. **Journal of the Autonomic Nervous System**. v. 45, p.181–190. 1993.

RUSSEL, J.C.; AMY, R.M.; MANICHAVAL, V.; DOLPHIN, P.J.; EPLING, W.F.; PIERCE, D.; BOER, D.P. Prevention of myocardial disease in JCR: LA-corpulent rats by running. **Journal of Applied Physiology**. v. 66, p.1649-1655. 1989.

SANTAELLA, D.F., ARAÚJO, E.A., ORTEGA, K.C., TINUCCI, T., MION, D. Jr., NEGRÃO, C.E., FORJAZ, C.L.M., Aftereffects of exercise and relaxation on blood pressure. **Clin. J. Sport Med.** v. 16, p.341-347, 2006.

SCHERRER, U.; RANDIN, D.; TAPPY, L.; VOLLENWEIDER, P.; JÉQUIER, E.; NICOD, P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. **Circulation**. v. 89, p. 2634-2640, 1994.

SCOMPARIN, D.X.; GOMES, R.M., GRASSIOLLI, S.; RINALDI, W.; MARTINS, A.G.; de OLIVEIRA, J.C.; GRAVENA, C.; MATHIAS, P.C.F. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine Journal**. v. 36, p. 510-517. 2009.

SCOMPARIN, D.X.; GRASSIOLLI, S.; MARÇAL, A.C.; GRAVENA, C.; ANDREAZZI, A.E.; MATHIAS, P.C.F. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sciences**. v. 79, p. 2151–2156. 2006.

SHEPHARD, R.J., BALADY, G.J. Exercise and cardiovascular therapy. **Circulation**. v.99, p.963-972, 1999.

SHIBAO, C.; GAMBOA, A.; DIEDRICH, A.; ERTL, A.C.; CHEN, K.Y.; BYRNE, D.W.; FARLEY, G.; PARANJAPE, S.Y.; DAVIS, S.N.; BIAGGIONI, I. Autonomic Contribution to Blood Pressure and Metabolism in Obesity. **Hypertension**. v. 49, p. 27-33, 2007.

SOUZA H.C.; MARTINS-PINGE, M.C.; DIAS DA SILVA V.J.; BORGHI-SILVA, A.; GASTALDI, A.C.; BLANCO, J.H.; TEZINI, G.C. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. **Autonomic Neuroscience**. v. 139, p. 38-45. 2008.

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**. v.17, p. 354-381. 1996.

TIPTON, C.M.; SEBASTIAN, L.A.; OVERTON, J.M.; WOODMAN, C.R.; WILLIAMS, S.B. Chronic exercise and its hemodynamic influences on resting blood pressure of hypertensive rats. **Journal of Applied Physiology**. v.71, p.2206-2210, 1991.

VOLTERA, A.F.; CESARETTI, M.L. R.; GINOZA, M.; KOHLMANN Jr., O Efeito da indução de obesidade neuroendócrina sobre a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos normotensos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 52, p. 47-54. 2008.

WAKI, H.; KASPAROV, S.; KATAHIRA, K.; SHIMIZU, T.; MURPHY, D. PATON, J.F., Dynamic exercise attenuates spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in conscious rats. **Experimental Physiology** v.88, p.517-526, 2003.

WEISS, R., DZIURA, J., BURGERT, T.S., et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **The New England Journal of Medicine**. v. 350, n 23, p. 2362-2374, 2004.

WISSE, B.E.; KIM, F.; SCHWARTZ, M.W. An integrative view of obesity. **Science**. v. 318, p. 928-929. 2007.

WLODEK, D.; GONZALES, M. Decreased energy levels can cause and sustain obesity. **Journal of Theoretical Biology**. v. 225, p. 33-44, 2003.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization. (Report of a WHO Consultation on Obesity). 1997.

ZELEZNÁ, B.; MAIXNEROVÁ, J.; MATYŠKOVÁ, R.; HAUGVICOVÁ, R.; BLOKEŠOVÁ, D.; MALETÍNSKÁ, L. Anorexigenic effect of cholecystinin is lost but that of CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) peptide is preserved in monosodium glutamate obese mice. **Physiological Research**. v. 58, p. 717-723, 2008.

ZHANG, Y.; PROENÇA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, L.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**. v. 372, p. 425-432, 1994.

ZHANG, Z.H.; WEI, S.G.; FRANCIS, J.; FELDER, R.B. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 284, p. 916-927. 2003.