

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM MEDICINA

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO OU RESISTIDO
EM RATAS OOFORRECTOMIZADAS DIABÉTICAS: AVALIAÇÕES
MORFOFUNCIONAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO CARDÍACO**

ALUNO: HUGO RODRIGO GARCIA QUINTEIRO

ORIENTADORA: PROF. DRA. KÁTIA DE ANGELIS

Co-orientadora: Prof. Dra. Iris Callado Sanches

SÃO PAULO

2013

HUGO RODRIGO GARCIA QUINTEIRO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO OU RESISTIDO
EM RATAS OOFORRECTOMIZADAS DIABÉTICAS: AVALIAÇÕES
MORFOFUNCIONAIS E DE ESTRESSE OXIDATIVO CARDÍACO**

Dissertação apresentada à Universidade
Nove de Julho como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Kátia De Angelis
Co-orientadora: Prof. Dra. Iris C. Sanches

SÃO PAULO

2013

Quinteiro, Hugo Rodrigo Garcia.

Efeitos do treinamento físico aeróbio ou resistido em ratas ooforectomizadas diabéticas: avaliações morfofuncionais e de estresse oxidativo cardíaco. / Hugo Rodrigo Garcia Quinteiro. 2013.

98 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2013.

Orientador (a): Profa. Dra. Katia de Angelis.

1. Treinamento Físico Aeróbio, Diabetes, 2. Treinamento Físico Resistido, 3. Avaliações Morfométricas, 4. Estresse Oxidativo Cardíaco.

I. Angelis, Katia de. II. Título

CDU 616

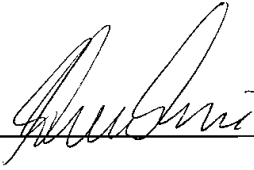
São Paulo, 18 de dezembro de 2013.


TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): Hugo Rodrigo Garcia Quinteiro

Título da Dissertação: "Efeitos do Treinamento físico aeróbico ou resistido em ratas ooforectomizadas diabéticas: Avaliações morfofuncionais e de estresse oxidativo cardíaco"

Presidente: PROFA. DRA. Kátia de Angelis  _____

PROF. DR. Bruno Rodrigues  _____

Membro: PROFA. DRA. Fernanda M. Consolim Colombo  _____

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, pelo apoio incondicional e ao “patrocínio” para que todo esse projeto de vida se tornasse realidade.

Aos meus avos que morreram de doenças crônicas não transmissíveis e, além de todo apoio que me deram em vida, começaram a despertar o interesse em estudar tais doenças.

A minha esposa, Morgana Buzin por todo apoio em todos os momentos da minha carreira profissional e da minha vida pessoal ao qual passei a ter o privilégio de dividir com ela.

Aos colegas de laboratório que entenderam todas as minhas limitações e que, sem eles, não estaria aqui hoje.

Dedico também a dois importantes professores da minha vida: prof. Leandro Afonso, por ter acreditado em um potencial que eu mesmo nem sabia que existia e a prof. Kátia de Angelis, igualmente pelo mesmo motivo (risos).

A todos os diabéticos que espero que possam vir a usufruir, um dia, dos benefícios destes resultados experimentais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a professora Kátia de Angelis por todo apoio, paciência e *know-how* para lidar com minha instabilidade de humor e insanidade mental. Desejo apenas tê-la deixado satisfeita com meu trabalho e esforço.

Agradeço também a Morgana Buzin por ter sido uma companheira e não ter desistido de mim nos momentos que eu mesmo já tinha desistido e ter me mostrado o caminho por onde deveria seguir para voltar ao caminho da luz (risos).

Outro agradecimento importante é para todos os colegas de laboratório, desde a iniciação científica até os professores doutores, por toda ajuda e experiência de vida que me cederam de tanta boa vontade e toda ajuda com a minha profunda limitação.

Agradeço especialmente ao Diego Figueroa que, além da contribuição a este trabalho, me apresentou a uma pessoa incrível que é a Marília Coutinho (que também sou grato e tem um pouco dela neste trabalho) e por eles terem me mostrado uma nova forma de encarar a vida.

Agradeço a meus pais por terem de dado a melhor educação possível e terem, desde cedo, me instigado a pesquisar e procurar respostas.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todas as ratas que deram a vida para que este estudo fosse possível.

“...infelizmente, o que conluo deste quadro é que, à semelhança de outras desordens crônicas de alta letalidade, o que a medicina faz hoje com os diabéticos é administrar sua morte lenta e dolorosa, sob a tortura da desinformação e do desconforto farmacológico”.

Marília Coutinho

RESUMO

A incidência de doenças cardiovasculares e de diabetes aumenta significativamente em mulheres após a menopausa. Dentre as complicações crônicas do diabetes destaca-se a cardiomiopatia, a qual aumenta muito o risco de mortalidade cardiovascular. Por outro lado, o treinamento físico aeróbio induz atenuação de disfunções cardiometabólicas que acometem mulheres menopausadas e/ou diabéticas. Entretanto, estudos comparando o efeito do treinamento físico aeróbio e resistido são escassos e controversos. Dessa forma, os objetivos do presente estudo foram avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio ou resistido em parâmetros de morfometria, função e estresse oxidativo cardíacos em ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos e ao diabetes. Ratas Wistar (200-220g) foram divididas em um grupo controle euglicêmico sedentário (ES) e 3 grupos ooforectomizados (retirada bilateral dos ovários) diabéticos (estreptozotocina, 50 mg/kg, iv), sendo: sedentário (DOS), submetido a treinamento físico aeróbio em esteira (DOTA) e submetido a treinamento físico resistido em escada (DOTR). Após 8 semanas de treinamento resistido ou aeróbio, a função e a morfometria cardíaca foram avaliadas pelo ecocardiograma. O estresse oxidativo cardíaco foi avaliado por medidas de lipoperoxidação (QL), dosagem de proteínas carboniladas, atividades das enzimas catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GPx), e superóxido dismutase (SOD), bem como pela razão redox da glutathiona. Os grupos diabéticos apresentaram menor peso corporal e maior glicemia no final do protocolo. O grupo DOS mostrou redução da capacidade física na esteira ao final do protocolo (vs. ES), o que não foi observado no grupo DOTR. O grupo DOTA apresentou maior tempo de teste na esteira em relação aos demais grupos estudados. No teste de carga máxima resistido em escada houve aumento adicional no grupo DOTR em relação aos demais grupos no final do protocolo. Nas avaliações de morfometria cardíaca realizada por ecocardiografia, a massa (MVE) e a espessura relativa da parede (ERP) do ventrículo esquerdo (VE) foram menores e a cavidade do VE na diástole (VEDIA) foi maior no grupo DOS em relação ao ES. Tais alterações foram revertidas nos grupos treinados. A função sistólica, avaliada pela fração de encurtamento (Fenc) e velocidade de encurtamento circunferencial (VEC), foi reduzida no grupo DOS quando comparado ao ES, sendo que tal disfunção foi revertida apenas pelo treinamento aeróbio. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração da onda E (Desac E) foram aumentadas no grupo DOS, e novamente, apenas o treinamento aeróbio foi capaz de reverter essas disfunções diastólicas. A QL apresentou-se aumentada no grupo DOS e diminuída em ambos os grupos treinados quando comparadas ao grupo ES. A carbonila e a CAT foram aumentadas em todos os grupos diabéticos quando comparadas ao grupo ES. A GPx estava aumentada no grupo DOS (vs. ES), com aumento adicional no grupo DOTR e, ainda maior no grupo DOTA. A SOD estava aumentada no grupo DOS e DOTR (vs. ES), com aumento adicional no grupo DOTA. A razão redox foi menor no grupo DOS quando comparado ao grupo ES, e essa alteração foi parcialmente revertida nos grupos treinados. Foram realizadas adicionalmente análises de correlação entre os grupos diabéticos que evidenciaram correlação positiva estatisticamente significativa entre: QL e carbonila ($r=0,63$), QL e VEDIA ($r=0,55$), razão redox e ERP ($r=0,62$); além de correlação negativa estatisticamente significativa entre: VEC e Desac E ($r=-0,65$), QL e ERP ($r=-0,60$), razão redox e QL ($r=-0,45$), razão redox e carbonila ($r=-0,58$). Concluindo, o treinamento físico aeróbio ou resistido induziu atenuação da disfunção morfométrica cardíaca associado à redução de estresse oxidativo em um modelo experimental de diabetes e menopausa. Todavia, somente o treinamento físico aeróbio dinâmico foi capaz de atenuar a disfunção sistólica e diastólica nesta condição.

ABSTRACT

The incidence of cardiovascular diseases and diabetes is significantly increased in women after menopause. Among the diabetes chronic complications stands out the cardiomyopathy, which greatly increases the risk of cardiovascular mortality. On the other hand, aerobic exercise training induced attenuation of cardiometabolic disorders that affect menopausal and/or diabetic women. However, studies comparing the effect of aerobic and resistance exercise training are scarce and controversial. Thus, the objectives of this study were to evaluate the effects of exercise aerobic or resistance exercise training on cardiac morphometric, functional and oxidative stress parameters in rats undergoing ovarian hormones deprivation and diabetes. Female Wistar rats (200 - 220g) were divided into a sedentary euglycemic control group (ES) and 3 ovariectomized (bilateral removal of the ovaries) and diabetic groups (streptozotocin, 50 mg/kg, iv), as follows: sedentary (DOS), underwent aerobic treadmill exercise training (DOTA) and underwent resistance ladder exercise training (DOTR). After 8 weeks of resistance or aerobic training, cardiac function and morphology were evaluated by echocardiography. Cardiac oxidative stress was evaluated by measurement of lipid peroxidation (QL), protein carbonyls, catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and superoxide dismutase (SOD) activities and the glutathione redox balance. The diabetic group had lower body weight and higher blood glucose at the end of the protocol. The DOS group showed reduced physical capacity on the treadmill at the end of the protocol (vs. ES), which was not observed in DOTR group. The DOTA group had longer treadmill test compared to the other groups. At the maximum load test in ladder DOTR group showed additional gain as compared to other groups at the end of the protocol. Regarding cardiac morphometry evaluated by echocardiography, mass (LVM) and relative wall thickness (RWT) of the left ventricle (LV) were smaller and the LV cavity in diastole (LVDIA) was higher in the DOS group than in the ES. These changes were reversed in the trained groups. Systolic function, assessed by fractional shortening (FS) and velocity of circumferential shortening (VCF), was reduced in the DOS group when compared to ES, and such dysfunction was reversed only by aerobic training. The isovolumetric relaxation time (IVRT) and deceleration time of E wave (Desac E) were increased in the DOS group, and again, only the aerobic training was able to reverse these diastolic dysfunction. The QL was increased in DOS group and decreased in both trained groups compared to the ES group. Carbonyls and CAT were increased in all diabetic groups compared to the ES group. The GPx was increased in group DOS (vs. ES), further increasing the DOTR group, and even higher in the DOTA group. SOD was increased in the DOS and DOTR groups (vs. ES), further increasing in the DOTA group. The redox balance was lower in the DOS group compared to the ES group, and this change was partially reversed in the trained groups. Correlation analyzes between the diabetic groups showed statistically significant positive correlation between: QL and carbonyls ($r=0.63$), QL and LVDIA ($r=0.55$), and redox balance and RWT ($r=0.62$); as well as statistical significant negative correlation between: VCF and Desac E ($r=-0.65$), QL and RWT ($r=-0.60$), redox balance and QL ($r=-0.45$), and redox ratio and carbonyls ($r=-0.58$). In conclusion, aerobic or resistance exercise training induced attenuation of cardiac morphometric dysfunctions associated with reduction in oxidative stress in an experimental model of diabetes and menopause. However, only dynamic aerobic exercise training was able to attenuate the systolic and diastolic dysfunction in this condition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peso corporal (g) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.....25

Tabela 2. Glicemia (mg/dL) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.....27

Tabela 3. Teste de esforço máximo em esteira (s) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. 29

Tabela 4. Peso máximo normalizado pelo peso corporal (%) no teste de carga em escada dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.31

Tabela 5. Morfometria cardíaca avaliada pelo ecocardiogramados grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado

sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado
sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).....33

Tabela 6. Função sistólica cardíaca avaliada pelo ecocardiograma dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).....37

Tabela 7. Função diastólica cardíaca avaliada pelo ecocardiogramados grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).....40

Tabela 8. Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) e proteínas carboniladas (CARB) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).....43

Tabela 9. Atividade das enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutaciona peroxidase (GPx) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).....45

Tabela 10. Glutaciona total, glutaciona oxidada, glutaciona reduzida e razão redox da glutaciona no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético

ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).49

Tabela 11. Correlação entre quimiluminescência com carbonilas, diâmetro da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole e espessura relativa de parede nos grupos diabéticos. ..51

Tabela 12. Correlação entre razão redox da glutathiona com quimiluminescência, carbonilas e espessura relativa de parede nos grupos diabéticos.....51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Peso corporal dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores escuras representam os respectivos valores iniciais. # $p < 0,05$ comparado ao inicial, * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo.....26

Figura 2. Glicemia (mg/dl) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES, # $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo.....28

Figura 3. Tempo máximo de corrida no teste de esforço máximo em esteira (s) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores claras representam os respectivos valores finais. * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo. # $p < 0,05$ comparado ao inicial; † $p < 0,05$ comparado ao grupo DOS ao final do protocolo; ‡ $p < 0,05$ comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.....30

Figura 4. Peso máximo normalizado pelo peso corporal (%) no teste de carga em escada dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores claras representam os respectivos valores finais. # $p < 0,05$ comparado ao inicial; * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo. † $p < 0,05$ comparado ao grupo DOS ao final do protocolo; ‡ $p < 0,05$ comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.....32

Figura 5. Massa do ventrículo esquerdo (MVE) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.34

Figura 6. Cavidade do ventrículo esquerdo na diástole (VEDIA) dos grupos ES, DOS, DOTA e DOTR. * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.35

Figura 7. Espessura relativa da parede do VE (ERP) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.35

Figura 8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE). dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).37

Figura 9. Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (Fenc) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.38

Figura 10. Velocidade de encurtamento circunferencial (VCF) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.39

Figura 11. Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.41

Figura 12. Tempo de desaceleração da onda E (Desac. E) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.42

Figura 13. Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético

ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES;
$p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.44

Figura 14. Catalase (CAT) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES.46

Figura 15. Glutathione Peroxidase (GPx) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.47

Figura 16. Superóxido Dismutase (SOD) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.48

Figura 17. Razão redox da glutathione oxidada/reduzida no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.50

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC:American College of Cardiology

AHA:American Heart Association

CARB:Proteínas Carboniladas

CAT:Catalase

DDVE:Diametro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

Desac E:Desaceleração da onda E

DM:Diabetes Mellitus

DNPH: DinitroFenil Hidrazina

DOS:Grupo Diabético Ooforectomizado Sedentário

DOTA:Grupo Diabético Ooforectomizado Treinado Aeróbio

DOTR:Grupo Diabético Ooforectomizado Treinado Resistido

DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

DTNB:Acido Ditronitrobenzóico

ERP:Espessura Relativa de Parede

ES: Grupo Euglicêmico Sedentário

ESC:EuropeanSocietyofCardiology

FC: Frequência Cardíaca

FE:Fração de Ejeção

FEnc:Fração de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo

GPx:Glutathione Peroxidase

GSH:Glutathione Reduzida

GSSG:Glutathione Oxidada

H₂O₂:Peróxido de Hidrogênio

HCFMUSP:Laboratório de Hipertensão Experimental de InCor

HCL: Ácido Clorídrico

HDL:High DensityLipoprotein

I.p.: Intraperitoneal

KCL:Cloreto de Potássio

KOH:Solução de hidróxido de potássio

LDL:LowDensityLipoprotein

LPO:Medida de Lipoperoxidação

MOPS:4-morpholinepropanesulfonic acid

MVE:Massa do Ventrículo Esquerdo

NADH:Nicotinamida adenina dinucleotídiolfosfato reduzida

NEM:N-Ethylmaleimide

NO: Óxido Nítrico

PA:Pressão Arterial

PMSF:Fluoreto de Fenil Metil Sulfonila

PP: Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

QL: Quimiluminescência

SHR:Ratos Espontaneamente Hipertensos

SIV:Espessura do Septo Interventricular

SM:Síndrome Metabólica

SOD:Superóxido Dismutase

STZ:Estreptozotocina

t-BOOH:Hidroperóxido de tert-butil

TCA:Ácido Tricloroacético

TCM:Teste de Carga Máxima

TE:Teste de Esforço Máximo

TRAP:Capacidade Antioxidante Total

TRIV:Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

VE:Ventrículo Esquerdo

VEC:Velocidade de Encurtamento Circunferencial

VEDIA:Cavidade do VE em Diástole

VO₂:Consumo de Oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Climatério, doença cardiovascular e diabetes.....	1
1.2. Diabetes Mellitus e sistema cardiovascular	2
1.3. Estresse oxidativo e disfunções cardiometabólicas do climatério	4
1.4. Treinamento físico e manejo de risco após a menopausa	6
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo Geral	11
2.2. Objetivos Específicos.....	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1. Animais e grupos	12
3.2. Procedimentos	13
3.2.1. Ooforectomiabilateral.....	13
3.2.2. Indução do diabetes	13
3.2.3. Dosagem da glicemia	14
3.2.4. Determinação da capacidade máxima de exercício	14
3.2.4.1. Teste de esforço máximo (aeróbio dinâmico)	15
3.2.4.2. Teste de esforço máximo (resistido dinâmico).....	15
3.2.5. Protocolo de treinamento físico aeróbio	16
3.2.6. Protocolo de treinamento físico resistido	17
3.2.7. Identificação da fase do ciclo estral.....	18
3.2.8. Avaliações ecocardiográficas	19
3.2.9. Eutanásia.....	20
3.2.10. Medidas de estresse oxidativo	21
4. RESULTADOS	25

4.1. Peso corporal.....	25
4.2. Glicemia.....	27
4.3. Teste de esforço máximo em esteira.....	29
4.4. Teste de esforço máximo em escada.....	31
4.5. Avaliação morfométrica cardíaca.....	33
4.6. Avaliação da função cardíaca sistólica.....	36
4.7. Avaliação da função cardíaca diastólica.....	40
4.8. Avaliações de estresse oxidativo cardíaco.....	43
5. DISCUSSÃO.....	52
5.1. Parâmetros Metabólicos.....	53
5.2. Capacidade Física Funcional.....	54
5.3. Avaliações da morfometria e função cardíaca.....	56
5.4. Estresse Oxidativo Cardíaco.....	59
6. Conclusão.....	66
7. Referencias Bibliográficas.....	67
8. Anexos.....	88
8.1. Parecer do Comitê de Ética.....	89
8.2. Artigo Publicado.....	92
8.3. Artigo Submetido.....	98

1. INTRODUÇÃO

1.1. Climatério, doença cardiovascular e diabetes

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no sexo feminino em vários países, incluindo o Brasil (CASTANHO et al., 2001; NAHAS, 2001; BOUCHARD, 2003), sendo que a sua incidência aumenta significativamente em mulheres após a menopausa (SOWERS, et al., 1995; ROSSI et al., 2002; MOSCA et al., 2007). Ainda que não estejam bem estabelecidos os mecanismos pelos quais a mulher apresenta aumento na prevalência de doenças cardíacas durante o climatério, sugere-se que o estrogênio promova essa cardioproteção nas mulheres antes da menopausa, reduzindo a incidência de doenças cardiovasculares em relação ao sexo masculino (MILLER, 1999).

Além disso, o diabetes mellitus (DM) é um fator de risco mais importante para mulheres do que para homens (ROSSI et al., 2002), já que alguns estudos demonstraram que a hiperglicemia diabética dobra o risco de desenvolvimento de doenças cardiocirculatórias nos homens e triplica nas mulheres (MUIR et al., 1992). De fato, mulheres com DM tendem a ser mais obesas, hipertensas e com menores índices de *High Density Lipoproteins* (HDL) que as mulheres não diabéticas (KROLEWSKI et al., 1987). É importante ressaltar que após a menopausa, as alterações impostas pela idade associadas à deficiência estrogênica agem negativamente na secreção pancreática e no fluxo sanguíneo para o músculo esquelético (GASPARD et al., 1995). Esses efeitos associados ao aumento do tecido adiposo abdominal e declínio do tecido muscular aumentam o risco de desenvolvimento de resistência à insulina e mudanças no metabolismo da glicose após a menopausa, tornando maior o risco de desenvolvimento de DM nesse período (SAMSIOE, 1998).

Segundo um importante estudo (VITTINGHOFF et al., 2003), 11 fatores de risco têm importância para evento cardiovascular em mulheres pós-menopausa, entre eles: a redução dos níveis de atividade física, a resistência à insulina e o DM, os níveis de pressão arterial, o perfil lipídico e a obesidade. Assim, tem se somado evidências de alterações cardiometabólicas em mulheres menopausadas, confirmando que a idade e o gênero têm uma significativa importância na incidência de risco cardiovascular.

1.2. Diabetes Mellitus e Sistema Cardiovascular

Os estudos de Framingham demonstram que o DM dobra o risco de desenvolvimento das doenças cardiocirculatórias no homem e triplica nas mulheres (MUIR et al., 1992). Os mesmos autores demonstraram, ainda, maior risco dos diabéticos apresentarem lesões coronarianas, maior risco para desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, infartos recorrentes, arritmias e choque cardiogênico do que a população não diabética. Além disso, o diabetes, em geral, é associado à dislipidemia, observado-se aumento do *LowDensityLipoproteins*(LDL)-colesterol e redução do HDL-colesterol (MALERBI et al., 1992).

Modelos experimentais, como o da injeção da estreptozotocina (STZ), que é um agente citotóxico seletivo para células beta pancreáticas (JUNOD et al., 1969), têm sido empregados no desenvolvimento do diabetes experimental em ratos, levando à hiperglicemia, polidipsia, poliúria e perda de peso (YAGIHASHI, 1995). Alguns estudos demonstraram que animais diabéticos apresentam diminuição do fluxo sanguíneo (CAMERON et al., 1991), alterações na reatividade do músculo liso e do endotélio (TOMLINSON et al., 1992) e do músculo esquelético (DE ANGELIS, K. L. et al., 2000c), diminuição da contratilidade cardíaca (DE ANGELIS et al., 2000b) e aumento do estresse oxidativo (PIEPER et al., 1997; DE ANGELIS et al., 2000a).

As alterações cardiovasculares decorrentes de neuropatias autonômicas estão entre as mais conhecidas complicações do DM. Estudos de nosso laboratório demonstraram que administração de STZ em ratos, promove hipotensão e bradicardia precocemente (MAEDA et al., 1995a; MAEDA et al., 1995b; DALL'AGO et al., 1997) ou tardiamente (DE ANGELIS et al., 2000b), além de redução do tônus vagal e da frequência cardíaca intrínseca (MAEDA et al., 1995b; DALL'AGO et al., 1997; DE ANGELIS et al., 2000b). A constatação de que vários reflexos como os comandados pelos pressorreceptores e quimiorreceptores arteriais e o reflexo cardipulmonar participam na modulação do sistema cardiovascular, alterando a variabilidade da frequência cardíaca (FC) a pressão arterial (PA) através da ativação ou desativação simpática ou parassimpática, vem motivando nosso laboratório, nos últimos anos, a estudar o controle reflexo da circulação no diabetes experimental por STZ em ratos. Dados de nosso grupo evidenciam prejuízo na sensibilidade dos pressoreceptores e quimiorreceptores em ratos diabéticos (DALL'AGO et al., 1997).

Alterações estruturais do miocárdio ocorrem normalmente ao longo do tempo, após agressões de diferentes etiologias, entre elas o DM. Tais alterações correspondem a uma condição de reestruturação e remodelação do miocárdio que pode desenvolver a hipertrofia ou hipotrofia do tecido. Essas alterações podem ocorrer em função da alteração do tamanho e número dos cardiomiócitos e/ou alteração da síntese de colágeno (KRIEGER et al., 1991).

A disfunção miocárdica ocorre frequentemente em pacientes com diabetes mellitus, mesmo sem doença arterial coronariana, sustentando o conceito da cardiomiopatia primária diabética (REGAN et al., 1977). Anormalidades na função cardíaca, diminuição do pico de pressão ventricular, bem como, diminuição das derivadas de contração e relaxamento do ventrículo esquerdo, ocorrem em animais com diabetes por STZ (LITWIN

et al., 1990; DE ANGELIS et al., 2000a). Aumento da massa e disfunção do ventrículo esquerdo foram observados em diagnósticos de pacientes com diabetes tipo II, com ou sem manifestação de doença cardíaca (VANNINEN et al., 1992; DI BONITO et al., 1996).

Anormalidades funcionais do miocárdio no diabetes tem sido relacionadas a hiperglicemia por alguns autores (FELICIO et al., 2000; SANCHEZ-BARRIGA et al., 2001), mas outros acham ser independente do controle glicêmico (BELJIC et al., 1994). Evidências clínicas e experimentais sugerem que embora a cardiomiopatia hipertrófica seja um resultado direto da elevação da pressão arterial, pode também estar associada com resistência à insulina, hiperinsulinemia e alteração da responsividade adrenérgica (SOWERS, J. R. et al., 1993; OHTA et al., 1996). Na falta de doença arterial coronariana e hipertensão, mudanças estruturais e funcionais do miocárdio em pacientes com diabetes tem sido atribuídas à cardiomiopatia diabética (BELL, 1995; STANLEY et al., 1997). Apesar destas evidências, ainda não está claro na literatura o papel da cardiomiopatia diabética na associação de fatores de risco em mulheres após a menopausa.

1.3. Estresse oxidativo e disfunções cardiometabólicas do climatério

Um número crescente de evidências sugere que a produção aumentada de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido e o radical hidroxila, participam criticamente da patogênese das doenças coronarianas, hipertensão, aterosclerose e síndrome metabólica (SM) (DANTAS et al., 2000; BELLO-KLEIN et al., 2001). De fato, pacientes com hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, fumantes, e até mesmo no processo fisiológico do envelhecimento, demonstraram relação entre disfunções no endotélio vascular e aumento do **estresse oxidativo** (CAI et al., 2000;

BERRY et al., 2001; ORIENT et al., 2007). Neste sentido, vale lembrar que quando ocorre um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e das defesas antioxidantes, ao ponto de deter a produção pró-oxidante, temos um quadro de estresse oxidativo (NORDMANN, 1994). Além disto, estudos relataram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia aumentam a peroxidação lipídica e diminuem os antioxidantes no plasma, sugerindo que os dois estejam interligados (XU et al., 1999; MIZUNO et al., 2004). O aumento do estresse oxidativo foi ainda relacionado com a hiperinsulinemia e com reduzida concentração da catalase (CAT) em animais (XU et al., 1999). Essas e outras evidências têm levado muitos investigadores a sugerir que o aumento excessivo de espécies reativas de oxigênio pode ser considerado um mecanismo envolvido no desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes e doença cardiovascular.

Vale lembrar que o óxido nítrico (NO) pode ser destruído pelo radical superóxido (GRYGLEWSKI et al., 1986; RUBANYI, 1993) e pode ser protegido por mecanismos antioxidantes como a enzima superóxido dismutase (SOD), a CAT e a glutatiónperoxidase (GPx) e pelos sistemas não enzimáticos, que podem ser medidos pela determinação da capacidade antioxidante total (TRAP) (DORMANDY, 1978; SIES et al., 1986). Sugere-se ainda que a redução da biodisponibilidade de NOe/ou o aumento do ânion superóxido em situações de estresse exerça função em alterações dos pressorreceptores (LI et al., 1996; SCHULTZ et al., 1998; DE ANGELIS, K. et al., 1999; CHOWDHARY et al., 2000).

Em relação ao sexo feminino, vale destacar que a cardioproteção que a mulher apresenta em relação ao homem até o climatério, e quem tem sido relacionada aos maiores níveis de estrogênio circulantes, pode ser mediada, ao menos em parte, pelo fato desse hormônio estar associado ao aumento da síntese de NO. De fato o estrogênio tem sido relacionado com várias ações cardioprotetoras como, por exemplo, vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, antioxidativa e crescimento de células do músculo liso

vascular (MONCADA et al., 1991; DUBEY, 1994; DUBEY et al., 1995). Em nosso grupo, evidenciamos aumento do estresse oxidativo após a ooforectomia, caracterizada por aumento da lipoperoxidação de membrana e redução das enzimas CAT e SOD em tecido cardíaco (ROLIM LIMA et al., 2007). No entanto, parâmetros de estresse oxidativo ainda não foram bem estudados na associação de fatores de risco em modelos experimentais, principalmente em ratas ooforectomizadas.

Neste sentido, neste estudo buscamos compreender a relação entre alguns marcadores de estresse oxidativo com as disfunções metabólicas, cardiovasculares em modelos experimentais de privação dos hormônios ovarianos associado ao diabetes, condição comum após a menopausa. Assim, testaremos a hipótese de que alterações na função e morfometria cardíaca estão relacionadas ao aumento de estresse oxidativo em ratas ooforectomizadas e diabéticas.

1.4. Treinamento físico e manejo de risco após a menopausa

Os efeitos benéficos do treinamento físico têm sido demonstrados na prevenção e tratamento da hipertensão, na resistência à insulina, no DM, na dislipidemia, na obesidade e na SM (ROSS, 1999; HAGBERG et al., 2000; NCEP, 2001; TUOMILEHTO et al., 2001; GUIMARÃES et al., 2004; PEDERSEN et al., 2006). De fato, uma revisão sistemática de estudos randomizados e controlados em mulheres na menopausa mostrou os benefícios do exercício no peso corporal, na massa óssea, na força e na resistência muscular, na flexibilidade, no consumo de oxigênio, na pressão arterial e no controle metabólico (ASIKAINEN et al., 2004).

Estudos evidenciam que mulheres na menopausa são mais sedentárias. Neste sentido a adoção de um estilo de vida ativo tem sido preconizado em mulheres principalmente após a menopausa (MOSCA et al., 2007). Recentemente foi realizado um estudo com

homens e mulheres portadores de SM que mostrou que após um período de seis meses de treinamento físico aeróbio associado à dieta ocorreu a diminuição do índice de massa corporal, dos níveis de triglicerídeos, de colesterol, de glicose sanguínea, de pressão arterial sistólica e diastólica (DRAGUSHA et al., 2010). Já em pacientes com predisposição a SM, foi observado que o treinamento físico aeróbio aumentou a adiponectinaséica (RING-DIMITRIOU et al., 2006).

Experimentalmente, machos e fêmeas espontaneamente hipertensos (SHR) apresentam melhora cardiovascular após o treinamento físico (SILVA et al., 1997; COIMBRA et al., 2008). Em nosso grupo, demonstramos que o treinamento físico aeróbio dinâmico em um modelo experimental de menopausa em ratas induziu redução do peso corporal, bradicardia de repouso, normalização dos valores de PA, melhora da sensibilidade dos pressorreceptores associado a redução de estresse oxidativo cardíaco (IRIGOYEN et al., 2005). Benefícios cardiovasculares e autonômicos foram também observados por nosso grupo em ratas diabéticas ooforectomizadas (SOUZA, S. B. et al., 2007b), dislipidêmicas ooforectomizadas (HEEREN et al., 2009), bem como na associação de treinamento físico e reposição hormonal (FLUES et al., 2009). Além disto, evidenciamos em animais submetidos a treinamento físico aeróbio evidenciaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes que foram correlacionados com melhora em parâmetros cardiovasculares inclusive em machos SHR e em ratas ooforectomizadas (DE ANGELIS, K. L. et al., 1997; RABELO et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2005; BERTAGNOLLI et al., 2006). Em ratos machos diabéticos por estreptozotocina evidenciamos que o treinamento físico aeróbio em esteira foi capaz de atenuar as alterações na função cardíaca (DE ANGELIS et al., 2000b). De forma semelhante, observamos melhora da morfometria e função cardíaca, bem como da modulação autonômica cardiovascular em ratos machos diabéticos infartados pós treinamento físico aeróbio (RODRIGUES et al., 2012).

Como pode ser observado, somam-se evidências dos benefícios induzidos pelo treinamento físico aeróbio dinâmico, apesar dos efeitos na associação de fatores de risco no sexo feminino ainda não terem sido bem estudado. Além disto, até pouco tempo atrás apenas os exercícios aeróbios eram recomendados, enquanto os exercícios resistidos eram ignorados quando a preocupação estava voltada para o sistema cardiovascular. Devido a esse fato, por muitos anos, pouquíssimos estudos foram realizados para avaliar os efeitos do exercício resistido - no qual a contração muscular é realizada contra uma força que se opõe ao movimento (FLECK et al., 1999) - para a função cardiovascular. Neste sentido, alguns benefícios também podem ser observados após o treinamento físico resistido como diminuição do peso corporal (HAUSER et al., 2004), controle do perfil metabólico (PRADO et al., 2002), controle da PA (MEDIANO et al., 2005), como também, manutenção ou diminuição da pressão arterial diastólica dependendo da população estudada (FORJAZ et al., 2003).

Uma metanálise concluiu que o treinamento resistido tem um importante papel no controle de fatores de risco, como obesidade, hemoglobina glicada e pressão arterial sistólica, devendo ser indicado no manejo do DM e da SM (STRASSER et al., 2010). Vale lembrar que após a menopausa, a mulher apresenta redução na capacidade de exercício, na força muscular e na massa óssea, bem como aumento do peso corporal e da prevalência de DM, de osteoporose e de doenças cardiovasculares (SOWERS, M. R. et al., 1995). Somado a isso, pacientes em situações especiais normalmente são idosos e sedentários, possuindo força e resistência muscular reduzida (MELO et al., 2006). Nesse contexto, o treinamento resistido promove melhoras na força e resistência muscular e na capacidade funcional, contribuindo para a saúde geral e qualidade de vida (FLECK et al., 1999; ACSM, 2003), podendo também reduzir fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (WILLIAMS et al., 2007), como a resistência à insulina e a obesidade, muito comuns em pacientes diabéticos do tipo 2 (POLLOCK et al., 2000). Em

mulheres na pós menopausa, submetidas ao treinamento resistido, observou-se diminuição da porcentagem de gordura corporal e aumento da massa muscular e da força (ORSATTI et al., 2010).

Considerando a associação de vários fatores de risco na mulher após o advento da menopausa, agravado pelo estilo de vida sedentário e o aumento na prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes nessa população (KHOO et al., 2005), intervenções, farmacológicas e não farmacológicas, no sentido de prevenir ou minimizar a morbimortalidade nessa população têm sido amplamente estudadas por pesquisadores. As grandes associações mundiais de profissionais da área da cardiologia, como o American Heart Association (AHA), o American College of Cardiology (ACC) e o European Society of Cardiology (ESC) têm lançado campanhas de conscientização e auxílios especiais (como o Go For Red do AHA) para pesquisas que busquem o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença cardiovascular especificamente na mulher. O AHA publicou um consenso que recomenda a prática da atividade física regular como forma de prevenção e controle dos efeitos adversos de doenças para mulheres saudáveis ou que já apresentem disfunções ou fatores de risco (MOSCA et al., 2007).

Apesar do consenso da importância da recomendação da prática de exercícios regulares para a mulher, os benefícios desta abordagem na presença de diferentes fatores de risco cardiovascular e metabólico ainda não foram comprovados e os mecanismos fisiológicos envolvidos nesses benefícios foram muito pouco estudados no sexo feminino. De fato, a prática regular de exercícios físicos (treinamento físico) produz, entre outras coisas, efeitos benéficos sobre a função cardiovascular e redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Entretanto, esses benefícios têm sido observados, principalmente, em decorrência da atividade regular de física aeróbia dinâmica, enquanto resultados de estudos envolvendo outros tipos de exercícios são

escassos e controversos. Além disto, os dados disponíveis na literatura indicam uma associação inversa entre condicionamento cardiorrespiratório e prevalência de fatores de risco (ASIKAINEN et al., 2004; JURCA et al., 2004; MOSCA et al., 2007). Contudo, pouco se sabe sobre os benefícios do treinamento resistido nas disfunções metabólicas, cardíacas e na capacidade física, bem como o possível envolvimento do estresse oxidativo nesta condição de associação da privação dos hormônios ovarianos com o diabetes.

Neste sentido, o presente trabalho tem por objetivo testar a hipótese de que o treinamento físico aeróbio ou resistido possam induzir benefícios metabólicos e cardíacos relacionados à redução de parâmetros de estresse oxidativo em ratas ooforectomizadas diabéticas induzidas por estreptozotocina.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel do treinamento físico aeróbio ou resistido na morfometria, função e em parâmetros de estresse oxidativo cardíaco em ratas Wistar ooforectomizadas submetidas à indução de diabetes por estreptozotocina.

2.2. Objetivos Específicos

Este trabalho teve como objetivos específicos avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico ou resistido em ratas ooforectomizadas submetidas à indução de diabetes por estreptozotocina em parâmetros:

- metabólicos (peso corporal e glicemia);
- de capacidade física (teste máximo de corrida em esteira e teste de carga máxima em escada);
- função e morfometria cardíaca;
- de estresse oxidativo cardíaco (lipoperoxidação de membranas, dano a proteínas, enzimas antioxidantes e balanço redox).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Animais e grupos

Ratos Wistar fêmeas (200-250g) provenientes do biotério da Universidade Nove de Julho foram utilizados neste trabalho. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade sob número AN002/12. Os animais foram mantidos agrupados, em ambiente com temperatura controlada (22° - 24°C) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro:escuro). Água e comida foram oferecidas de modo irrestrito.

Foram utilizados 32 animais que foram divididos nos seguintes grupos:ES,DOS,DOTA e DOTR.

Grupo euglicêmico sedentário (ES): 8 animais injetados com veículo (não diabéticos) que foram submetidos à avaliação ecocardiográfica na 10^a semana de protocolo, seguido de eutanásia e de coleta de tecido cardíaco. Estes animais foram usados como controle de normalidade para função cardíaca e medidas de estresse oxidativo.

Grupo diabético ooforectomizado sedentário (DOS): 8 animais que foram submetidos à avaliação ecocardiográfica na 10^a semana de protocolo(10 semanas daooforectomia e do 9 semanas da indução do DM) seguido de eutanásia e coleta de tecido cardíaco.

Grupo diabético ooforectomizado treinado aeróbio (DOTA): 8 animais que foram submetidos a treinamento aeróbio em esteira, iniciando após 2 semanas após a ooforectomia (1 semana após a indução do diabetes), com duração de 8 semanas. Eles foram submetidos à avaliação ecocardiográfica na 10^a semana de protocolo, seguido de eutanásia e coleta do tecido cardíaco.

Grupo diabético ooforectomizado treinado resistido (DOTR): 8 animais que foram submetidos a treinamento resistido em escada, iniciando após 2 semanas após a ooforectomia (1 semana após a indução do diabetes), com duração de 8 semanas. Eles foram submetidos à avaliação ecocardiográfica na 10ª semana de protocolo, seguido de eutanásia e coleta do tecido cardíaco.

3.2. Procedimentos

3.2.1. Ooforectomia Bilateral

Na primeira semana de protocolo as ratas foram anestesiadas com cloridrato de cetamina (Ketalar) e cloridrato de xilazina (Rompum) e colocadas em decúbito dorsal para que se realize uma incisão (1cm) em paralelo com a linha do corpo na pele e na musculatura no terço inferior na região abdominal. Os ovários foram localizados e foi realizada a ligadura dos ovidutos, incluindo os vasos sanguíneos. Os ovidutos foram seccionados e os ovários removidos. A musculatura e a pele foram suturadas e uma dose de antibiótico foi administrada (Benzetacil, 40 000 U/Kg, i.m) (LATOURET et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2005).

3.2.2. Indução do diabetes

Cinco dias após a ooforectomia, o DM foi induzido por uma única injeção endovenosa (e.v.) de estreptozotocina (50 mg/Kg, ev, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA) pela veia da cauda (RERUP, 1970). A STZ foi dissolvida em tampão citrato (0,01M, pH 4,5) e injetada cerca de 5 minutos após a diluição. Os animais foram

mantidos em jejum por 6 horas antes da indução. O grupo ES foi injetado endovenosamente somente com tampão citrato. Os animais que possuem níveis maiores ou iguais a 300 mg/dL foram classificados como diabéticos e posteriormente selecionados para o estudo (DANESHGARI et al., 2006).

3.2.3. Dosagem da glicemia

As concentrações sanguíneas de glicose foram determinadas em jejum de 4 horas no início (2 dias após a indução do diabetes) e ao final do protocolo por meio do aparelho Advantage® da Roche© e suas fitas reagentes. A avaliação final dos animais foi realizada 9 semanas após a indução do diabetes em função deste tempo induzir complicações crônicas decorrentes da hiperglicemia (HARTHMANN et al., 2007; SOUZA, S. B. et al., 2007b; DE ANGELIS, K. I., M.C.; MORRIS, M. , 2009).

3.2.4. Determinação da capacidade máxima de exercício

Antes dos testes de esforço para determinação da capacidade máxima de exercício, todos os animais foram submetidos a um período de adaptação por 5 dias na esteira e na escada.

Para a adaptação à esteira, os animais realizaram corrida a 0,3km/h durante 10 minutos por 5 dias. Durante o período de adaptação ao exercício em escada, os animais foram colocados nos degraus inferiores e adaptados ao ato de escalar, sem nenhuma carga. Nenhuma recompensa ou alimento foi oferecido, tampouco foram utilizados incentivos como estimulação elétrica para que os animais executem o exercício. O único incentivo para o exercício, quando necessário, foi um toque da mão na base da cauda do animal. No topo da escada, os animais encontraram uma gaiola (20 x 20 x 20 cm), na qual

descansaram por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais subam a escada voluntariamente 3 vezes consecutivas (SANCHES et al., 2013).

3.2.4.1. Teste de esforço máximo (aeróbio dinâmico)

Todos os grupos estudados foram submetidos a um protocolo de teste de esforço máximo (TE) em esteira ergométrica no início (antes da 1ª semana de treinamento físico), ao final da 4ª e da 8ª semanas de protocolo. Os resultados desses testes serviram de base para prescrição do treinamento físico para os grupos treinados, bem como para evidenciar melhora na capacidade de exercício após o período de treinamento físico, em comparação com os grupos sedentários. Para adaptação, os animais realizaram corrida leve (0,3km/h) durante 10 minutos por 5 dias.

O teste consistiu em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atinja a exaustão (BROOKS et al., 1978). Este protocolo de teste de esforço apresenta correlação significativa com a medida do consumo direto de oxigênio (VO_2) em ratos machos(RODRIGUES et al., 2007), o que nos confere validade e fidedignidade para prescrição e controle do treinamento físico por meio desta avaliação(IRIGOYEN et al., 2005; FLUES et al., 2009; FLORES et al., 2010; SANCHES IC, 2011; SANCHES, I. C. et al., 2012)

3.2.4.2. Teste de carga máxima (resistido dinâmico)

Para padronizar o teste de carga máxima (TCM), uma escada adaptada para ratos foi utilizada. A escada possui 54 degraus verticais, com 0,5cm de distância entre cada degrau, e uma pequena caixa de acrílico no topo, que foi coberta com um pano para que

fique escura e atrativa para os animais descansarem entre as subidas. Os pesos utilizados como carga foram montados a partir de pesos para iscas de pesca, sendo suas variadas formas e tamanhos aproveitados como diferentes cargas (intensidades). Esses pesos foram fixados na base da cauda do animal em um aparato preso com esparadrapo.

O teste consistiu em uma escalada com carga inicial de 75% do peso corporal. Após 2 minutos de descanso, um peso adicional de 30 gramas foi aplicado no aparato da cauda, e assim sucessivamente com descansos de 2 minutos entre cada escalada, até que o animal não conseguisse completar a subida (SANCHES et al., 2013).

3.2.5. Protocolo de treinamento físico aeróbio

Após a realização do TE, o protocolo de treinamento físico foi em esteira ergométrica com velocidade e carga progressivas durante 8 semanas, 5 dias por semana, e intensidade de 40 a 60% da velocidade máxima no TE inicial, conforme previamente descrito (IRIGOYEN et al., 2005; SOUZA, S. B. et al., 2007b; FLUES et al., 2009; SANCHES IC, 2011; SANCHES, IRIS CALLADO, 2012). O Quadro 1 apresenta um resumo da prescrição do treinamento físico aeróbio. Vale ressaltar que, ao atingir o platô de 60 minutos com intensidade a 60%, a progressão do treinamento foi baseada no aumento da duração da corrida na velocidade-alvo, ou seja, 60% da máxima obtida no teste de esforço. Ao final da 4ª semana, realizou-se um novo TE (intermediário) para reajuste da velocidade de treinamento, em função do novo nível de condicionamento físico.

Quadro 1. Resumo da prescrição do treinamento físico aeróbio dinâmico em esteira

Treinamento Aeróbio		
Semana	Duração	Intensidade (% da Velocidade do TE)
1	45 min	40%
2	60 min	40-50%
3	60 min	50-60%
4	60 min	50-60%
5	60 min	50-60%
6	60 min	50-60%
7	60 min	60%
8	60 min	60%

3.2.6. Protocolo de treinamento físico resistido

O protocolo de treinamento físico resistido foi realizado durante 8 semanas, 5 dias por semana, baseado no protocolo de treinamento físico resistido utilizado pelo nosso grupo nos últimos anos e recentemente publicado (IRIGOYEN et al., 2005; SOUZA, S. B. et al., 2007b; FLUES et al., 2009; SANCHES, I.C. et al., 2009 ; FLORES et al., 2010; SANCHES et al., 2013), com intensidade moderada (40-60% da carga máxima) conforme recomendado para pacientes diabéticos (SIGAL et al., 2004; WILLIAMS et al., 2007).

Quadro 2. Resumo da prescrição do treinamento físico resistido dinâmico na escada.

Treinamento Resistido		
Semana	Duração aprox.	Intensidade (% da Carga do TCM)
1	30-40 min	40%
2	30-40 min	40-50%
3	30-40 min	50-60%
4	30-40 min	50-60%
5	30-40 min	40-50%
6	30-40 min	50-60%
7	30-40 min	50-60%
8	30-40 min	60%

3.2.7. Identificação da fase do ciclo estral

A fim de evitarmos qualquer influência da oscilação dos hormônios sexuais femininos nos resultados observados nos grupos ES, foi realizada a identificação da fase do ciclo estral das ratas antes da avaliação ecocardiográfica.

A secreção vaginal foi coletada com uma pipeta plástica com 10 μ L de solução salina (NaCl 0,9%) introduzida superficialmente na vagina da rata. O fluido vaginal foi colocado em uma lâmina de vidro para a observação do material em um microscópio óptico, nos aumentos de 10x e 40x. A caracterização da fase do ciclo estral foi baseada na proporção de três tipos de células na secreção vaginal: células epiteliais, células corneificadas e leucócitos. As avaliações foram realizadas em fases não-ovulatórias do ciclo estral das ratas: diestro (predominância de leucócitos) e metaestro (igual proporção de leucócitos, células epiteliais e corneificadas) (MARCONDES et al., 2002) variável,

foram calculados, posteriormente, a média, o desvio padrão da média e o erro padrão da média dessas medidas.

3.2.8. Avaliações ecocardiográficas

As medidas ecocardiográficas foram realizadas ao final do protocolo no Laboratório de Hipertensão Experimental do InCor – HCFMUSP e seguiram as recomendações do Comitê de Padronização do Modo M da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al., 1978). Os exames foram realizados por um único observador e em cada exame foi coletado um total de cinco medidas para cada variável, sendo calculados posteriormente, a média, o desvio padrão da média e o erro padrão da média dessas medidas.

O exame ecocardiográfico foi realizado com os animais anestesiados (i.p.) com cloridrato de cetamina (50mg/Kg, Ketalar) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer). O equipamento SEQUOIA 512 (ACUSON Corporation, Mountain View, CA) foi utilizado com um transdutor de 15 MHz. As imagens foram feitas a uma frequência de 13,0 MHz, para otimização da resolução e a penetração do animal. Para registro das imagens foi utilizado gel de transmissão para ultrassom de viscosidade média/alta (General Imaging Gel, ATL, Reedsville, USA). As imagens foram armazenadas em fitas de videocassete (Sony SVO-9500 MD), em discos ópticos (Sony 128Mb).

A partir da visualização do ventrículo esquerdo (corte transversal) ao nível dos músculos papilares foi realizado: diâmetro diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) do ventrículo esquerdo e a espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PP) em sístole e diástole. Após a realização das medidas foi calculada a massa do ventrículo esquerdo (MVE) segundo orientação da Sociedade Americana de Ecocardiografia, que estima a MVE através da utilização da seguinte fórmula matemática: $MVE = [(DDVE+SIV+PP)^3-(DDVE)^3] \times 1,047$, onde 1,047 (mg/mm³)

corresponde a densidade do miocárdio. Além da massa do ventrículo esquerdo, foi calculada a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (Fenc) ($D\% = [(DDVE - DSVE)/DDVE] \times 100$).

As imagens obtidas através do Doppler foram utilizadas para se calcular os parâmetros da função diastólica do ventrículo esquerdo. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração da onda E foram medidos. Utilizando ainda o tempo de ejeção do fluxo de via de saída do ventrículo esquerdo foi calculada a velocidade de encurtamento circunferencial da fibra miocárdica ($VEC = [(DDVE - DSVE)/DDVE]/TE$). Embora o VEC seja sensível a mudanças agudas da pressão arterial na sobrecarga hemodinâmica, em condições basais, na ausência de mudanças agudas da pressão arterial, o cálculo do VEC fornece informações quanto à contratilidade miocárdica.

Para a fração de Ejeção (FE) utilizou-se o método de Simpson (RODRIGUES et al., 2012).

3.2.9. Eutanásia

Após o treinamento aeróbio, resistido ou acompanhamento, as ratas foram eutanasiadas, método necessário para preservar a viabilidade do tecido que foi utilizado na análise do estresse oxidativo. Após a eutanásia, o coração foi rapidamente retirado, pesado e congelado em nitrogênio líquido. Os corações foram armazenados em freezer - 80°C para posterior análise dos níveis de estresse oxidativo.

3.2.10. Medidas de Estresse Oxidativo

Preparação dos Tecidos: Os animais foram pesados e mortos através de eutanásia. O tecido cardíaco foi coletado e homogeneizado durante 30 segundos em um homogeneizador Ultra-Turrax, com KCl 1,15% e fluoreto de fenil metil sulfonila (PMSF), na concentração de 100mmol/L em isopropanol e na quantidade de 10µL/mL de KCl adicionado. Em seguida, os homogeneizados foram centrifugados por 10 minutos a 3000rpm, em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C, e o sobrenadante foi congelado em freezer a -80°C para as dosagens (LLESUY et al., 1985).

Dosagem de Proteínas: As proteínas foram quantificadas pelo método descrito por Lowry e colaboradores, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL (LOWRY et al., 1951).

Medida de Lipoperoxidação (LPO) e Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL): O método consiste em adicionar um hidroperóxido orgânico de origem sintética (o hidroperóxido de tert-butil – t-BOOH) ao homogeneizado de tecido, avaliando-se a capacidade de resposta produzida pela amostra. A QL foi medida em um contador beta (TriCrab 2800TR, PerkinElmer) com o circuito de coincidência desconectado e utilizando o canal de trítio. As determinações foram realizadas em câmara escura, em frascos de vidro mantidos na penumbra para evitar a fosforescência ativada pela luz fluorescente. O meio de reação no qual foi realizado o ensaio consiste em 3,5 mL de uma solução tampão de fosfatos 20 mmol/L, contendo KCl 140 mmol/L (pH 7,4), à qual foi adicionado 0,5 mL de homogeneizado. Após esse momento, foi realizada uma leitura inicial, considerada como a emissão basal de luz pelo homogeneizado. O hidroperóxido de tert-butil foi usado na concentração de 400 mmol/L, dos quais foram adicionados 30 µL no meio de reação para obter-se uma concentração final de 3mmol/L. Foi medida a

emissão de luz e desta foi descontada a emissão basal do homogeneizado para fins de cálculo (GONZALEZ FLECHA et al., 1991).

Dosagem de Proteínas Carboniladas (dano a proteínas): O ensaio para detecção das carbonilas (CARB) é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente (REZNICK et al., 1994). A técnica se baseia na reação das proteínas oxidadas do plasma sanguíneo com 2,4 dinitrofenil hidrazina (DNPH) em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina. Desta forma, a absorvância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4 DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol - acetato de etila 1:1 (V/V). Paralelamente foi realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorvância lida em 280nm no espectrofotômetro.

Catalase: A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio é diretamente proporcional à atividade da CAT. Desta forma, o consumo de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio consiste em medir a diminuição da absorvância a 240nm, comprimento de onda onde há a maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mmol/L em pH 7,4. Foram adicionados 9µL deste tampão e 10µL de amostra de tecido na cubeta do espectrofotômetro, sendo esta mistura descontada contra um branco de tampão fosfato. A seguir foram adicionados 35µL de H₂O₂ (0,3 mol/L) e foi monitorada a diminuição da absorvância no espectrofotômetro (BOVERIS et al., 1973).

Superóxido Dismutase (SOD): A técnica utilizada está baseada na inibição da reação do radical superóxido com o pirogalol. Uma vez que não se consegue determinar a concentração da enzima nem sua atividade em termos de substrato consumido por

unidade de tempo, se utiliza a quantificação em unidades relativas. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima que inibe em 50% a velocidade de oxidação do detector. A oxidação do pirogalol leva à formação de um produto colorido, detectado espectrofotometricamente a 420 nm durante 2 minutos. A atividade da SOD é determinada medindo-se a velocidade de formação do pirogalol oxidado. No meio de reação, foram utilizados 20 µL de homogeneizado, 973 µL de tampão Tris-Fosfato a 50 mmol/L (pH 8,2), 8 µL de pirogalol a 24 mmol/L, 4 µL de CAT a 30 µmol/L. Esta curva obtida foi utilizada como branco. Foi também feita uma curva padrão utilizando três concentrações distintas de SOD (0,25U, 0,5U e 1U), através da qual foi obtida a equação da reta para realização dos cálculos.

Glutathione Peroxidase (GPx): Como a GPx catalisa a reação de hidroperóxidos com glutathione reduzida (GSH) para formar glutathione oxidada (GSSG) e o produto da redução do hidroperóxido, a atividade da enzima pode ser determinada medindo-se o consumo de NADPH na reação de redução acoplada à reação da GPx. A atividade da GPx foi medida em um espectrofotômetro, sendo monitorada a diminuição de absorvância do NADPH a 340 nm. Na cubeta do espectrofotômetro, foram adicionados 330 µL de tampão, 50 µL do homogeneizado (amostra), 500 µL de NADPH, 10 µL de azida sódica, 50 µL de GSH e 10 µL de glutathione redutase. Foi registrada a absorvância por um período de aproximadamente 2 minutos, para obtenção da linha de base. Após esse momento, foram adicionados 50 µL de hidroperóxido de tert-butila, e a diminuição da absorvância devida ao consumo de NADPH foi monitorada por mais 3 minutos (FLOHE et al., 1984).

Balanço Redox: Razão GSH/GSSG. Foi adicionado à amostra de tecido ácido perclórico (2N), a qual foi colocada em *eppendorf*, homogeneizada e centrifugada.

Glutaciona Oxidada: Separa-se 100µl do sobrenadante, ao qual se adiciona 25 µl de NEM e neutraliza-se a amostra com MOPS 0,3 MKOH 2M, pH=7,4. Após uma hora, extrai-se uma alíquota de 25 µl, adiciona-se 175 µl H₂O, 700 µl NADPH (10mM), 100 µl ácido ditionitrobenzólico (DTNB) 6mM, zera o espectro e adiciona-se glutacionaredutase (10U/ml). A leitura da reação foi realizada em espectrofotômetro 414 nm (TIETZE, 1969).

Glutaciona Total: A glutaciona total mede a reação de óxido redução entre GSH e GSSG. Separa-se 100µL do sobrenadante e neutraliza-se a amostra com MOPS 0,3MKOH 2M, pH=7,4. No momento do ensaio, extrai-se uma alíquota de 25 µL, adiciona-se 175 µL H₂O, 700 µL NADPH (10mM), 100 µL DTNB (6mM), zera o espectro e adiciona-se glutacionaredutase (10U/ml). A leitura da reação foi realizada em espectrofotômetro 414 nm (BEUTLER et al., 1963).

A GSH foi calculada a partir da subtração da glutaciona total pela GSSG, e em seguida foi calculada a razão GSH/GSSG no tecido cardíaco.

3.3 Análise estatística

Os resultados são apresentados como média ± erro padrão da média. Os testes de Levene e de Mauchly foram utilizados para verificar a homogeneidade e esfericidade das variâncias. O teste de análise de variância (ANOVA) de um caminho, de dois caminhos (twoway), ou para medidas repetidas (peso corporal, glicemia, teste de esforço máximo e teste de carga máxima), seguidos do teste complementar de Student Newman-Keuls foram devidamente aplicados para comparação dos dados. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Nas correlações, utilizo-se o método de Pearson.

4. RESULTADOS

4.1. Peso Corporal

A Tabela 1 apresenta o peso corporal dos animais no início e ao final do experimento. No início do protocolo, quando os animais foram divididos em seus respectivos grupos para posterior realização da cirurgia de ooforectomia e da indução do diabetes por meio da injeção de estreptozotocina, o peso corporal foi semelhante entre os grupos. Ao final do protocolo, o grupo ES apresentou ganho de peso em relação à avaliação inicial. Os grupos DOS, DOTA e DOTR apresentaram peso corporal menor quando comparados ao grupo ES e semelhante aos seus valores no início do protocolo (Figura 1).

Tabela 1. Peso corporal (g) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.

	ES	DOS	DOTA	DOTR
Peso Inicial (g)	218,2±4,1	217,3 ±4,2	218,3±10,1	214,3±4,3
Peso Final (g)	260,4 ±10,4#	213,0±5,6*	215,0 ±11,1*	206,8±2,8*

Dados representam média ± erro padrão da média. # p<0,05 comparado ao inicial; * p<0,05 comparado ao grupo ES ao final do protocolo.

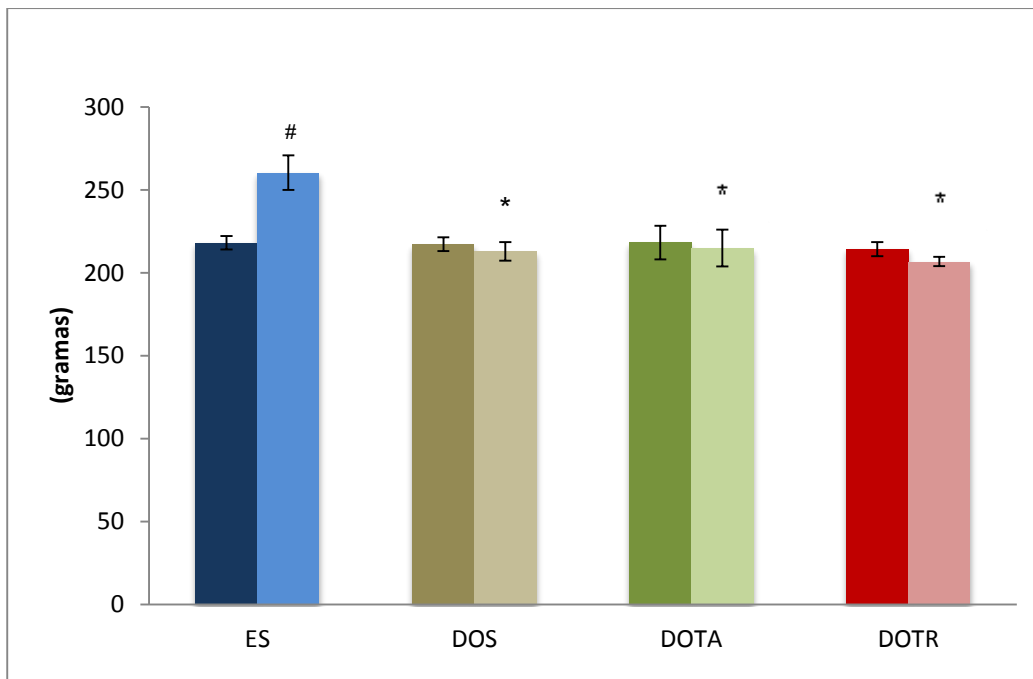


Figura 1. Peso corporal dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores escuras representam os respectivos valores iniciais. # $p < 0,05$ comparado ao inicial, * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo.

4.2. Glicemia

A Tabela 2 apresentam os valores da glicemia dos animais após jejum de 4 horas, no início (medidos dois dias após a indução do diabetes por estreptozotocina) e ao final do protocolo.

Os animais diabéticos (DOS, DOTA e DOTR) apresentaram maior glicemia do que os euglicêmicos (ES) durante todo o protocolo. Adicionalmente, todos os grupos diabéticos apresentaram maior glicemia ao final do protocolo (Tabela 2, Figura 2).

Tabela 2. Glicemia (mg/dL) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.

	ES	DOS	DOTA	DOTR
Glicemia Inicial(mg/dl)	89,0 ±1,7	408,0 ±23,9*	418,0 ±25,9*	416,0 ±18,9*
Glicemia Final (mg/dl)	102,0 ±4,6	475,0 ±17,4*#	486,0 ±41,0*#	486,0 ±20,5*#

Dados representam média ± erro padrão.* p<0,05 comparado ao grupo ES, # p<0,05 comparado ao grupo ES ao final do protocolo.

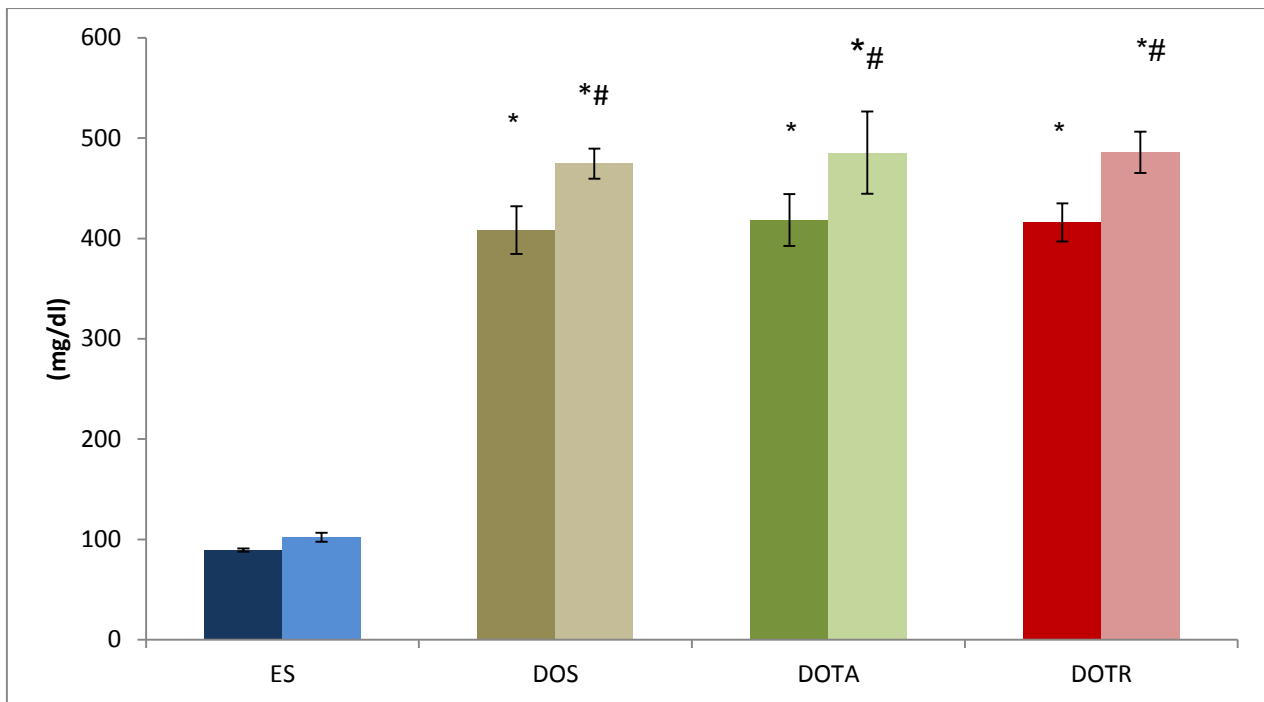


Figura 2. Glicemia (mg/dl) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES, # $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo.

4.3. Teste de esforço máximo em esteira

A Tabela 3 apresenta o tempo de corrida no teste de esforço máximo realizado em esteira no início e ao final do protocolo. No início do protocolo não foram observadas diferenças entre os grupos. O grupo DOTA apresentou um aumento da capacidade de exercício quando comparado ao DOS. O grupo DOTR não apresentou tal melhora (Figura 3).

Tabela 3. Teste de esforço máximo em esteira (s) dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.

	ES	DOS	DOTA	DOTR
Inicial	750,75 ± 44,97	670,67 ± 20,53	768,80 ± 19,94	762,10 ± 36,09
Final	700,92 ± 55,40	547,63 ± 33,47 *	952,60 ± 20,40* # †	646,25 ± 62,70 ‡

Dados representam média ± erro padrão.* p<0,05 comparado ao grupo ES ao final do protocolo; # p<0,05 comparado ao inicial; † p<0,05 comparado ao grupo DOS ao final do protocolo; ‡ p<0,05 comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.

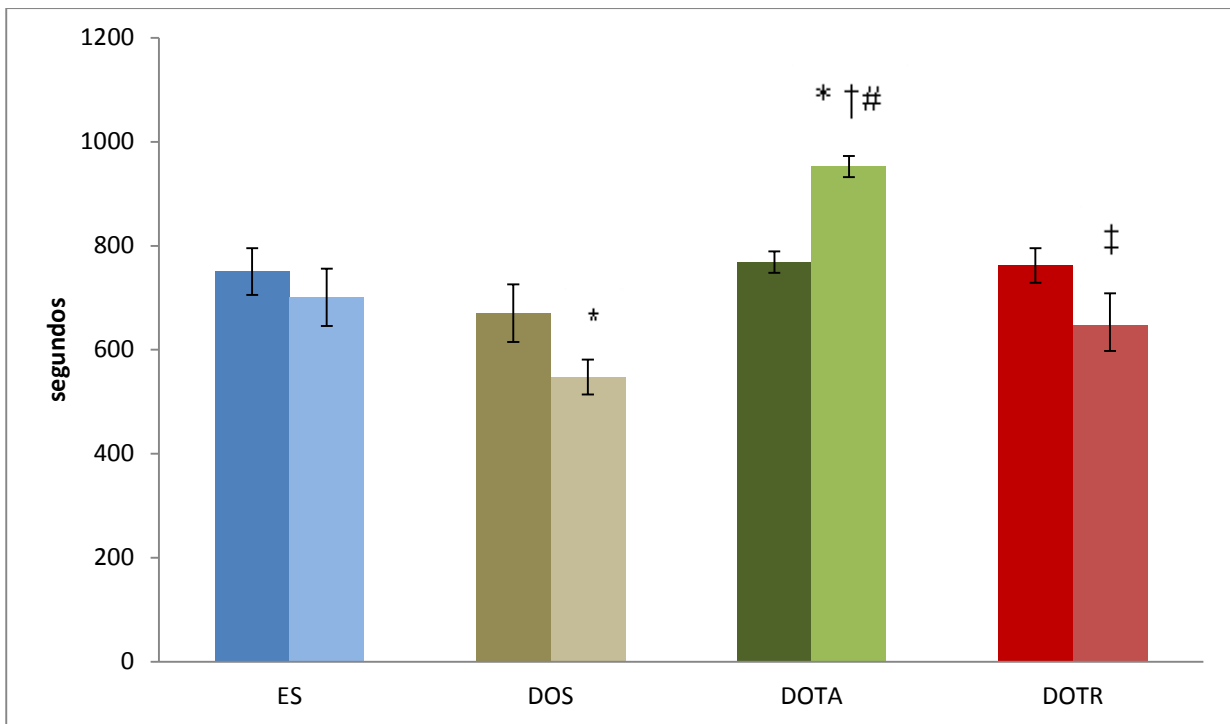


Figura 3. Tempo máximo de corrida no teste de esforço máximo em esteira (s) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores claras representam os respectivos valores finais. * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo. # $p < 0,05$ comparado ao inicial; † $p < 0,05$ comparado ao grupo DOS ao final do protocolo; ‡ $p < 0,05$ comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.

4.4. Teste de esforço Máximo em Escada

Todos os grupos apresentaram maior carga no final do protocolo em relação ao início do protocolo. Os animais submetidos ao treinamento físico resistido (DOTR) apresentaram aumento da carga máxima quando comparados aos animais sedentários (ES e DOS) ao final do protocolo de treinamento resistido (Tabela 4). Tal aumento não foi evidenciado pelo grupo que foi submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) (Figura 4).

Tabela 4. Peso máximo normalizado pelo peso corporal (%) no teste de carga em escada dos grupos dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo.

	ES	DOS	DOTA	DOTR
Inicial (% do peso corporal)	128 ± 5	130 ± 4	119 ± 5	137 ± 3
Final (% do peso corporal)	204 ± 11#	183 ± 9 #	167 ± 1 #	259 ± 9 #*†‡

Dados representam média ± erro padrão. # p<0,05 comparado ao inicial; *p<0,05 comparado ao grupo ES ao final do protocolo. † p<0,05 comparado ao grupo DOS ao final do protocolo;‡ p<0,05 comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.

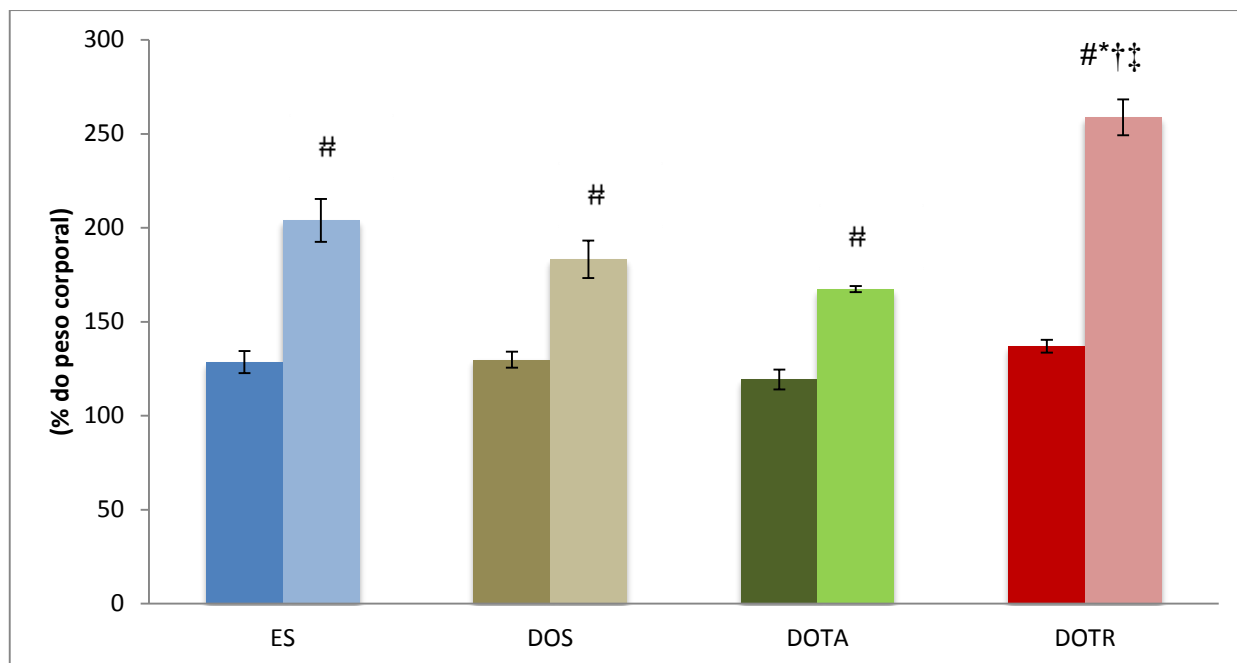


Figura 4. Peso máximo normalizado pelo peso corporal (%) no teste de carga em escada dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR) no início e ao final do protocolo. As cores claras representam os respectivos valores finais. # $p < 0,05$ comparado ao inicial; * $p < 0,05$ comparado ao grupo ES ao final do protocolo. † $p < 0,05$ comparado ao grupo DOS ao final do protocolo; ‡ $p < 0,05$ comparado ao grupo DOTA ao final do protocolo.

4.5. Avaliação da morfometria cardíaca

A Tabela 5 apresenta os parâmetros morfométricos do ventrículo esquerdo (VE) nos grupos ES, DOS, DOTA e DOTR. A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi menor no grupo diabético (DOS) quando comparados aos animais controles (ES), porém esse efeito foi revertido com o treinamento físico (DOTA e DOTR). Quando avaliada a cavidade do VE em diástole (VEDIA), observou-se que os animais diabéticos (DOS) apresentaram maior VEDIA do que os animais euglicêmicos (ES) e novamente o treinamento físico reverteu esse parâmetro (DOTA e DOTR). A espessura relativa da parede (ERP) do VE também foi menor nos animais diabéticos (vs. ES) e, mais uma vez, o treinamento físico foi capaz de reverter esse parâmetro (DOTA e DOTR) (Figuras 5, 6 e 7).

Tabela 5. Morfometria cardíaca avaliada pelo ecocardiogramados grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
MVE (g)	1,07 ±0,01	0,98 ±0,02*	1,06 ±0,02 [#]	1,05 ±0,02 [#]
VEDIA (cm)	0,65 ±0,01	0,71 ±0,01*	0,67 ±0,01 [#]	0,66 ±0,02 [#]
ERP	0,45 ±0,01	0,38 ±0,01*	0,43 ±0,02 [#]	0,46 ±0,01 [#]

Dados representam média ± erro padrão. MVE: massa do VE; VEDIA: cavidade do VE na diástole; ERP: espessura relativa da parede do VE. * p<0,05 vs. ES; [#] p<0,05 VS. DOS.

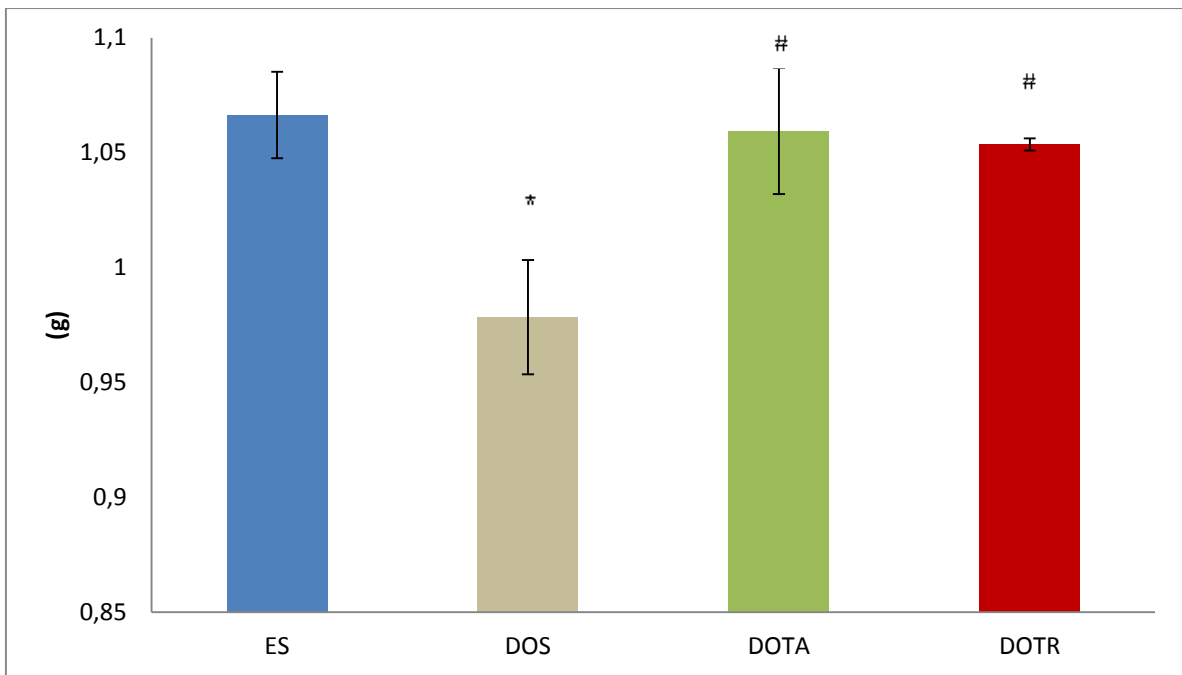


Figura 5. Massa do ventrículo esquerdo (MVE) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.

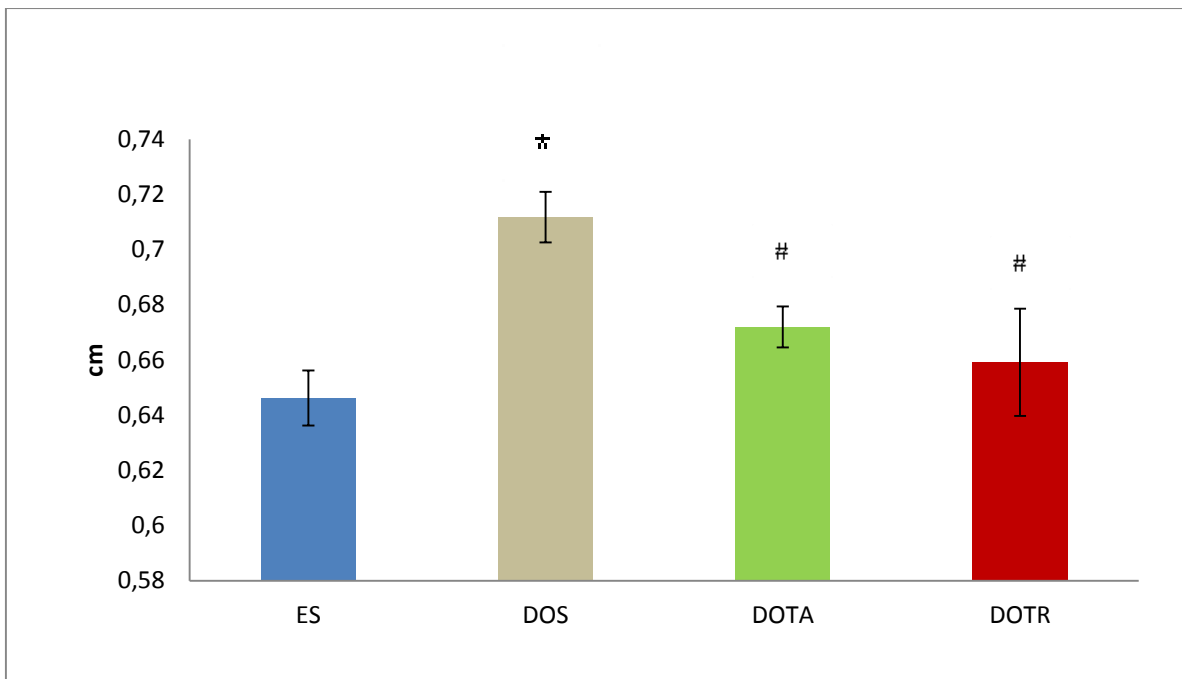


Figura 6. Cavidade do ventrículo esquerdo na diástole (VEDIA) dos grupos ES, DOS, DOTA e DOTR. * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.

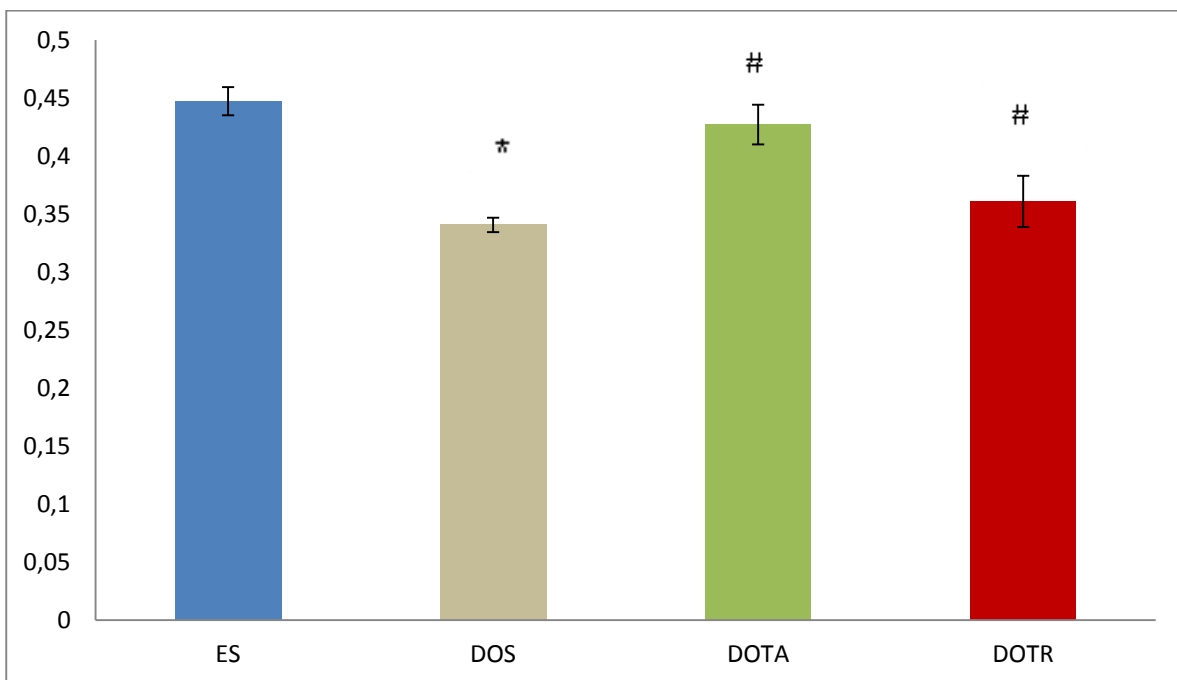


Figura 7. Espessura relativa da parede do VE (ERP) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.

A análise de correlação entre as variáveis nos grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR, n= 5 a 7 animais por grupo) evidenciou correlação negativa entre ERP e VEDIA (r= -0,69, p< 0,05).

4.6. Avaliação da função sistólica cardíaca

A avaliação da função sistólica cardíaca é apresentada na Tabela 6. Os índices de avaliados foram a fração de ejeção (FE), a fração de encurtamento (FEnc) e a velocidade de encurtamento circunferencial (VEF) do VE. Não foram observadas diferenças na FE entre os grupos. O grupo DOS apresentou redução da VEF e FEnc em comparação ao grupo ES, sendo que o treinamento físico aeróbio foi capaz de atenuar esta disfunção. Neste sentido o grupo DOTA apresentou valores maiores de VEF e FEnc que os grupos DOS e DOTR, mas ainda reduzidos em relação ao grupo ES (Figura 8 e 9).

Tabela 6. Função sistólica cardíaca avaliada pelo ecocardiograma dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
FE (%)	80 ±1	76 ±2	80 ±1	75 ±1
FEnc (%)	44±1	38± 2*	45± 1#	39±1*‡
VEC *10⁻⁴ (circ/seg)	54±1	36± 2*	45± 3**	34±1*‡

Dados representam média ±erro padrão. FE: fração de ejeção, FEnc: fração de encurtamento, VEC: velocidade de encurtamento circunferencial. * p<0,05 vs. ES; # p<0,05 VS. DOS; ‡p<0,05 VS. DOTA.

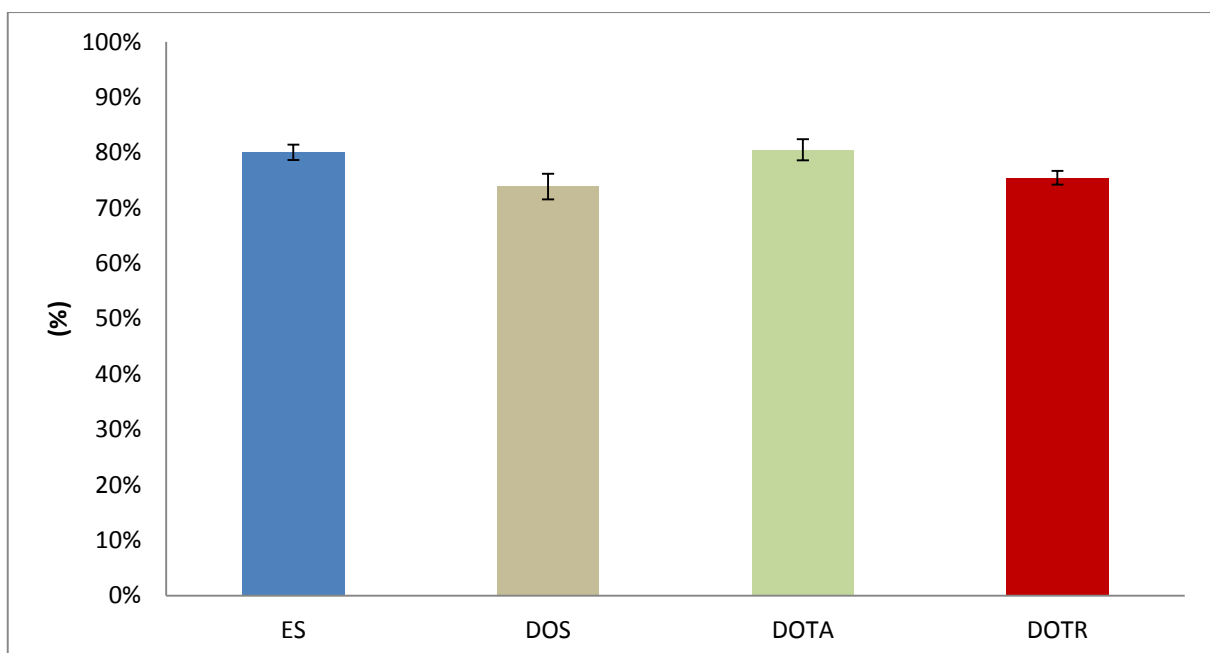


Figura 8. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE). dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

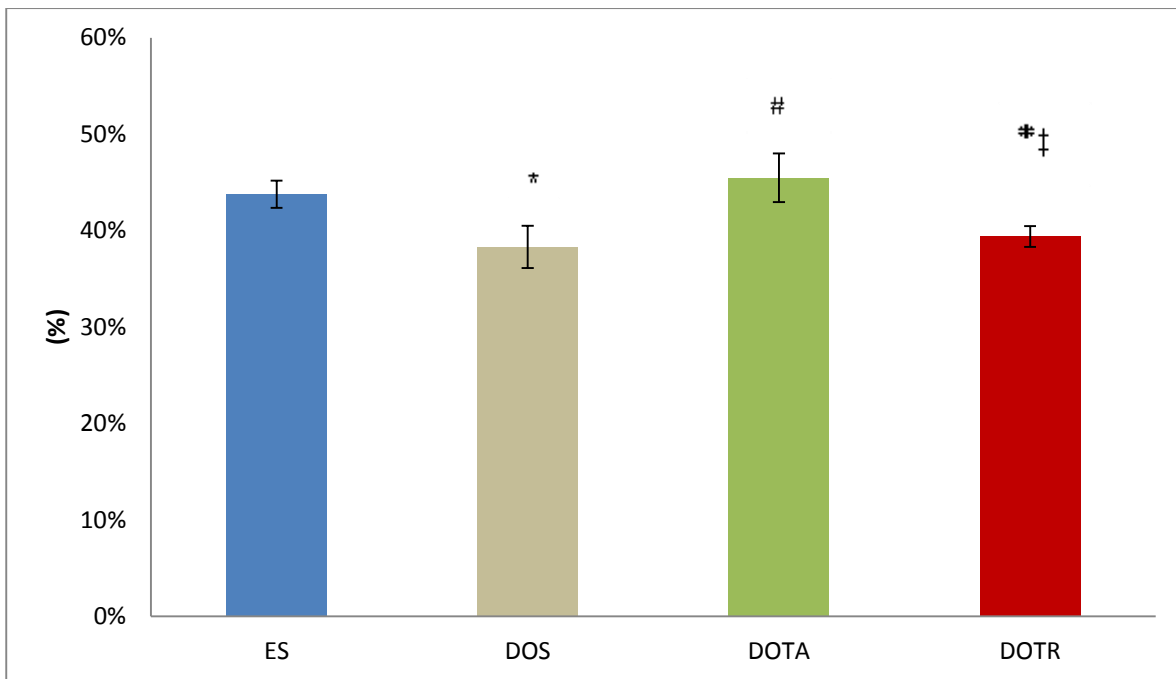


Figura 9. Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (Fenc) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ vs. DOS; ‡ $p < 0,05$ vs. DOTA.

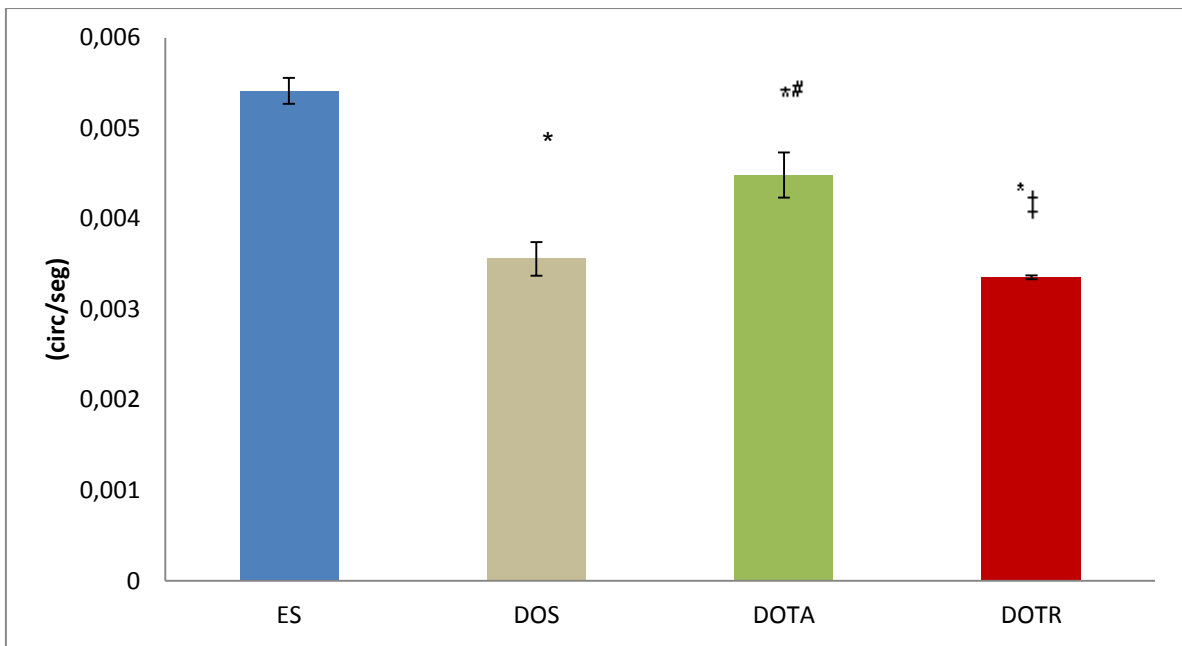


Figura 10. Velocidade de encurtamento circunferencial (VCF) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ vs. DOS; ‡ $p < 0,05$ vs. DOTA.

4.7. Avaliação da função diastólica cardíaca

A avaliação da função diastólica cardíaca é apresentada na Tabela 7. Os índices avaliados foram o TRIV e a desaceleração da onda E (Desac E). O TRIV foi maior nos animais diabéticos (DOS) em relação aos euglicêmicos (ES) e esse efeito foi parcialmente revertido apenas pelo treinamento aeróbico (DOTA). A Desac E foi maior nos animais diabéticos (DOS) em relação aos euglicêmicos (ES) e esse efeito foi revertido apenas pelo treinamento aeróbico (DOTA) (Figura 11 e 12).

Tabela 7. Função diastólica cardíaca avaliada pelo ecocardiograma dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
TRIV (ms)	23,50±0,69	32,60 ±1,26*	27,33 ±0,45*#	31,67 ±1,04*‡
Desac E (ms)	40,78±0,61	50,20 ±1,94*	43,20 ±0,68#	55,20±3,00*‡

Dados representam média ± erro padrão. TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Desac E: tempos de desaceleração da onda E. * p<0,05 vs. ES; # p<0,05 vs. DOS; ‡p<0,05 vs. DOTA.

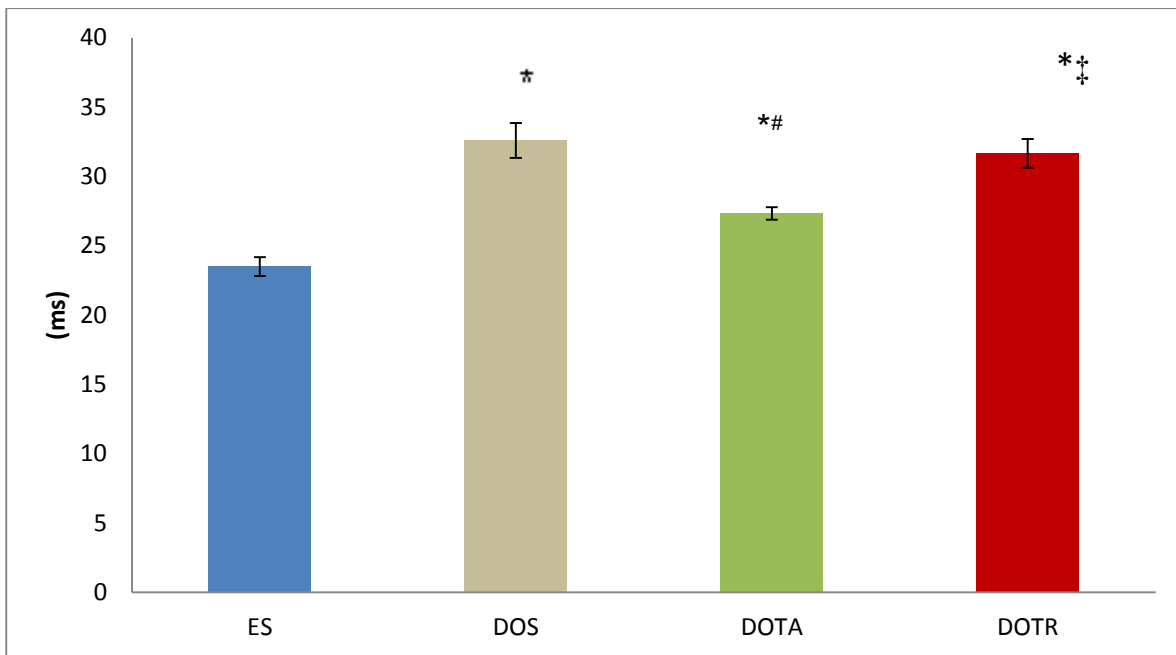


Figura 11. Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.

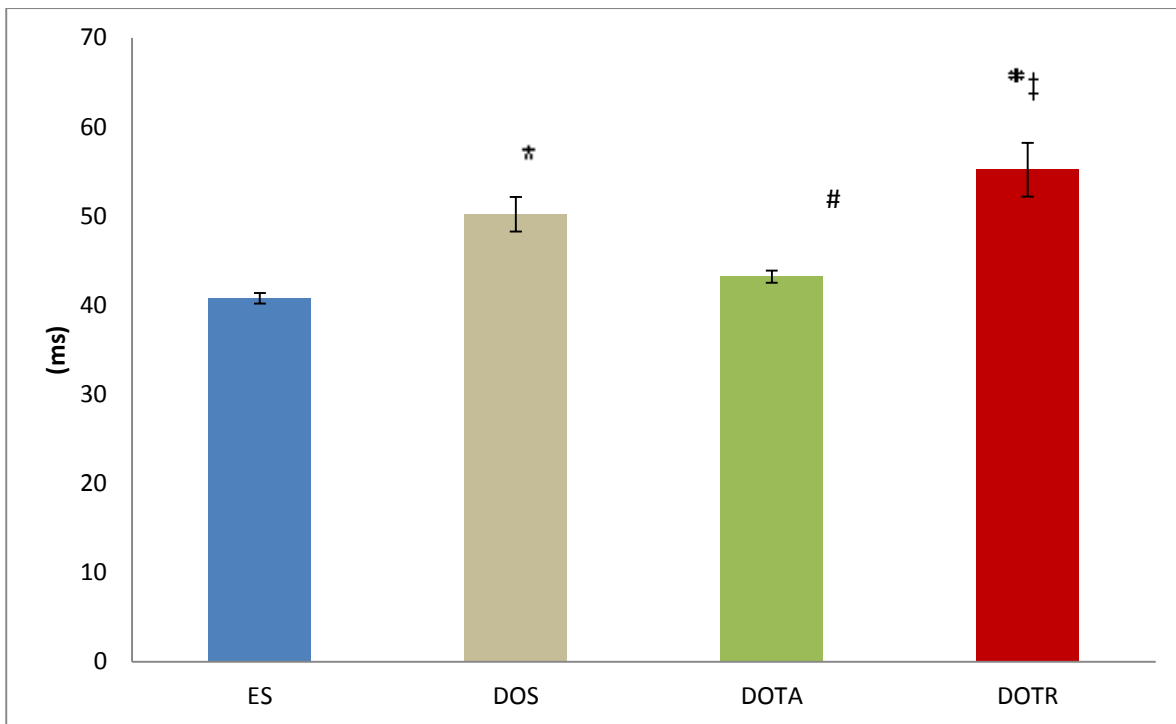


Figura 12. Tempo de desaceleração da onda E (Desac. E) dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.

A análise de correlação entre as variáveis nos grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR, $n = 5$ a 7 animais por grupo) evidenciou correlação negativa entre VEC e Desac E ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

4.8. Avaliações de Estresse Oxidativo Cardíaco

Os parâmetros de estresse oxidativo avaliados estão apresentados nas Tabelas 8, 9 e 10.

O diabetes associado à ooforectomia induziu aumento da lipoperoxidação de membranas, avaliados pelo QL, no tecido cardíaco nos animais do grupo DOS. O treinamento físico, aeróbio ou resistido, reverteu esse aumento inclusive quando comparado ao grupo ES (Figura 13).

As proteínas carboniladas estavam aumentadas no grupo DOS e nos grupos DOTA e DOTR em relação ao grupo ES.

Tabela 8. Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) e proteínas carboniladas (CARB) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
QL (cps/mg proteína)	2661 ±358	2987 ±318*	889±310*#	714 ± 54*#
CARB (nmol/mg proteína)	3,00 ±0,23	13,27± 2,72*	14,14 ±0,98*	12,75 ±1,85*

Dados representam média ± erro padrão. * p<0,05 vs. ES; # p<0,05 VS. DOS.

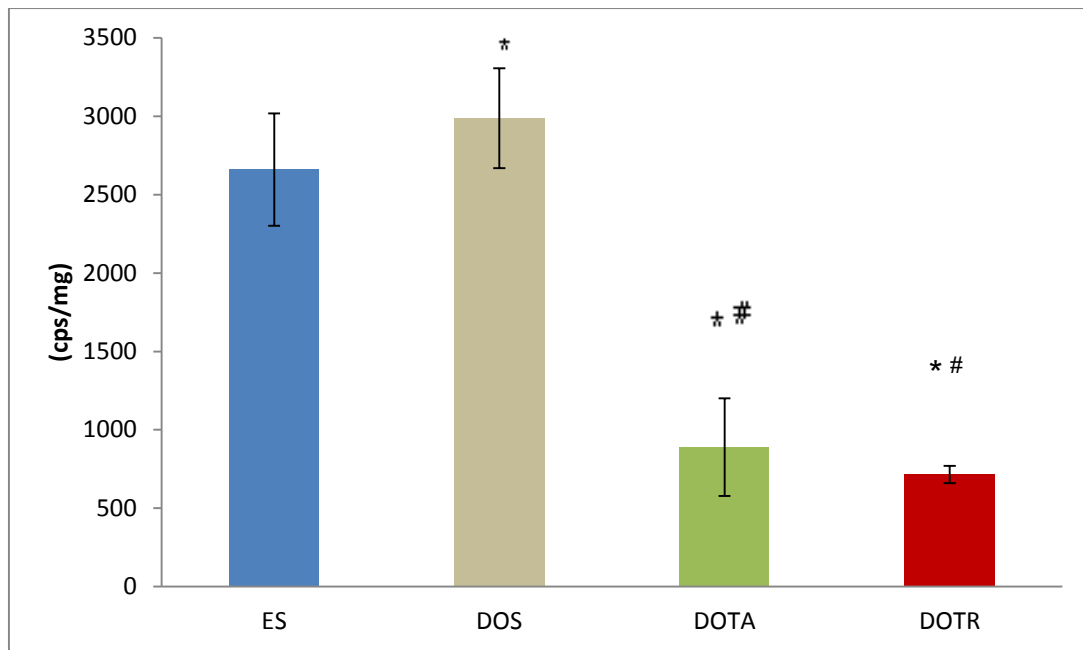


Figura 13. Quimiluminescência iniciada por t-BOOH (QL) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ vs. DOS; ‡ $p < 0,05$ vs. DOTA.

A concentração da catalase apresentou-se aumentada no grupo diabético ooforectomizado (DOS) e nos grupos treinados (DOTA e DOTR) em relação ao grupo ES (Tabela 9, Figura 14).

A atividade da glutathione peroxidase foi maior nos grupos diabéticos em relação ao grupo controle (ES). Os grupos treinados (DOTA e DOTR) apresentaram aumento adicional desta variável quando comparado ao grupo diabético ooforectomizado (DOS). O grupo submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) apresentou, ainda, um aumento adicional quando comparado ao grupo resistido (DOTR) (Tabela 9, Figura 15).

A atividade da superóxido dismutase também se mostrou aumentada em todos os grupos diabéticos ooforectomizados quando comparado ao grupo controle (ES). No entanto, somente o treinamento físico aeróbico induziu um aumento adicional desta variável (DOTA) em relação aos grupos DOS e DOTR (Figuras 14, 15 e 16).

Tabela 9.Atividade das enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
CAT (nmol/mg proteína)	0,80 ±0,04	1,31 ±0,13*	1,47 ±0,35*	1,34±0,23*
GPX (nmol/min/mg proteína)	32,00±3,55	56,00 ±9,30*	112,0 ±15,00*#	84,00 ±15,00*#‡
SOD (USOD/mg proteína)	16,00±0,58	31,53 ±2,27*	50,35 ±5,66*#	33,86 ±1,77*‡

Dados representam média ±erro padrão. * p<0,05 vs. ES; # p<0,05 VS. DOS; ‡p<0,05 VS. DOTA.

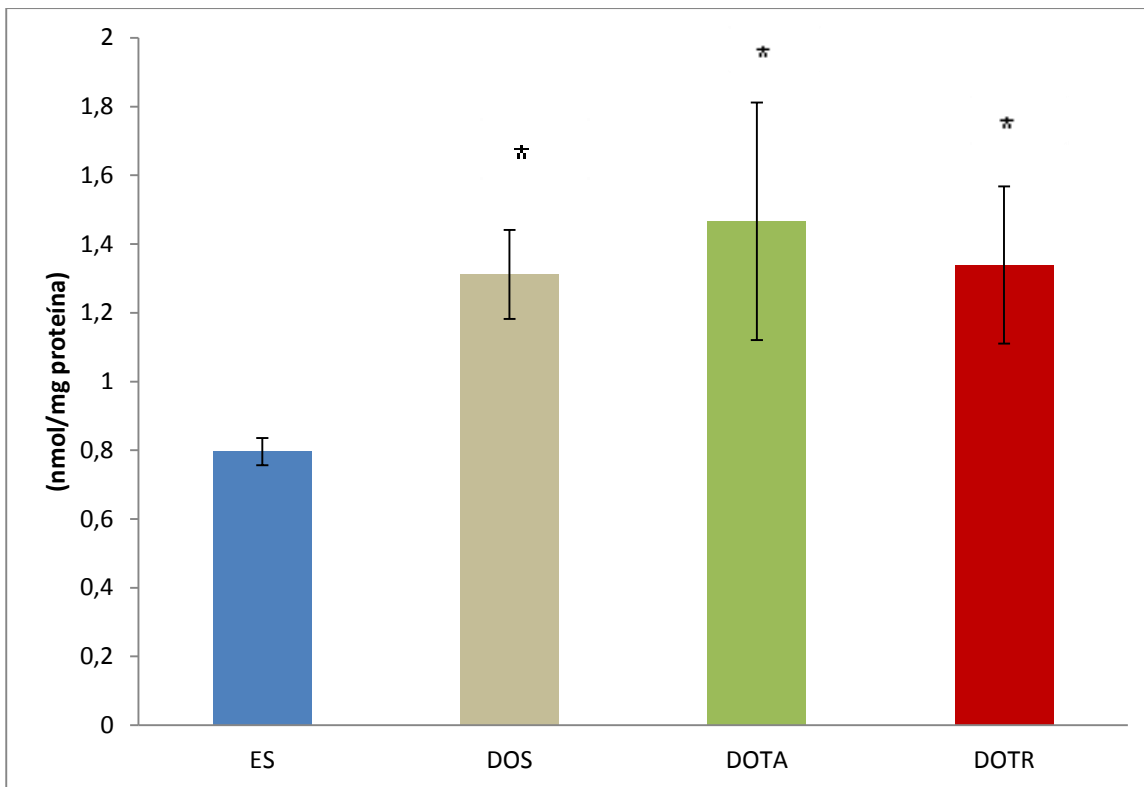


Figura 14. Catalase (CAT) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES.

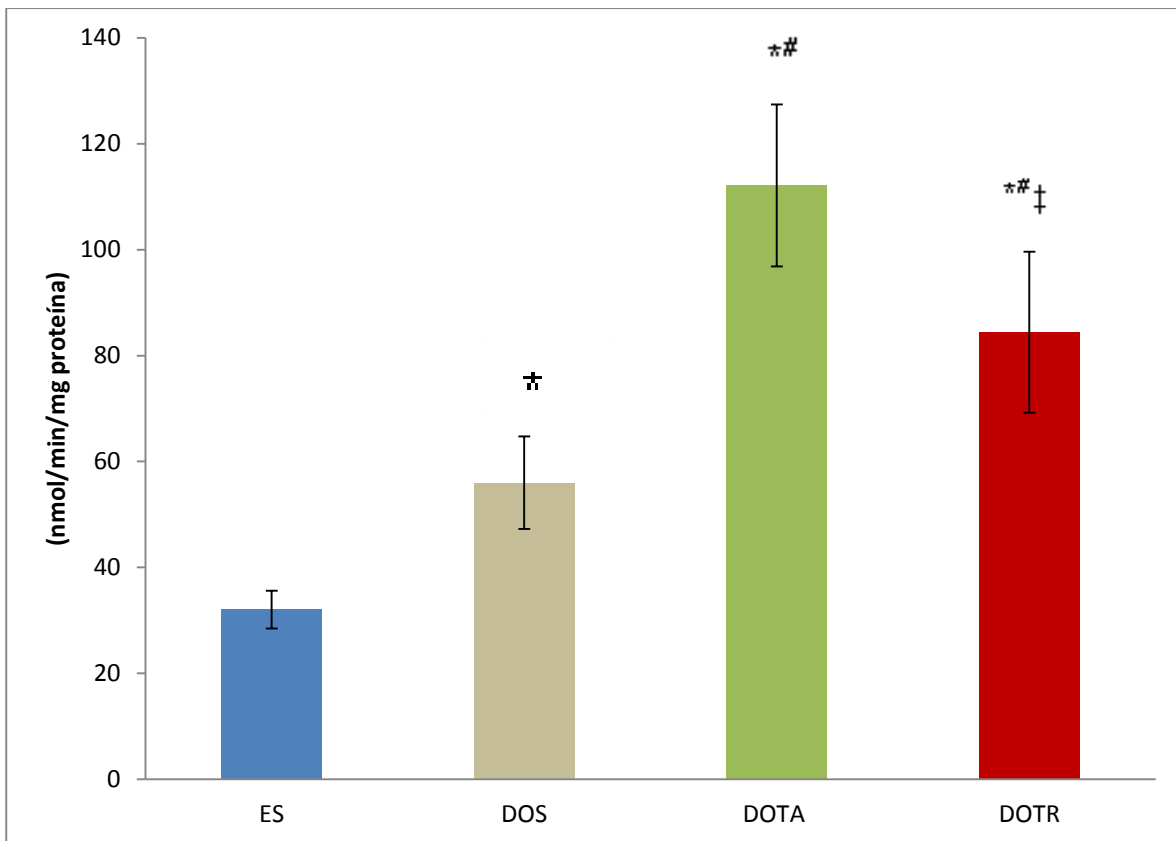


Figura 15. Glutathione Peroxidase (GPx) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ vs. DOS; ‡ $p < 0,05$ vs. DOTA.

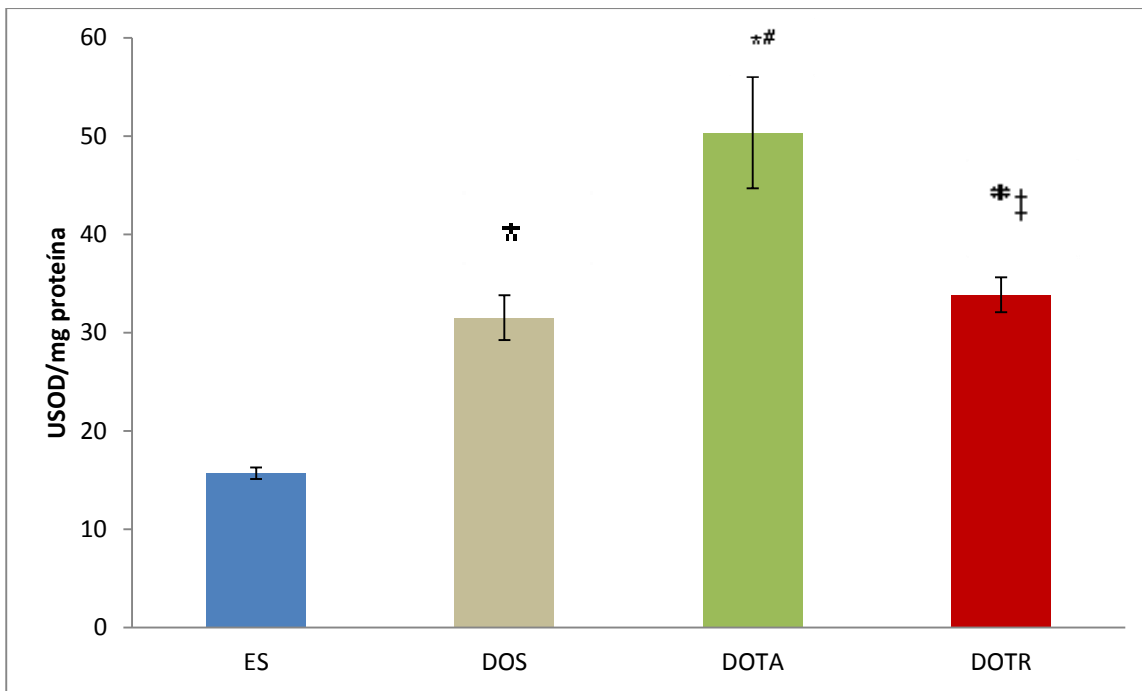


Figura 16. Superóxido Dismutase (SOD) no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS; ‡ $p < 0,05$ VS. DOTA.

A concentração da glutathione total não apresentou diferença entre os grupos. A concentração da glutathione oxidada foi menor no grupo diabético submetido ao treinamento aeróbico (DOTA) em relação aos demais grupos (ES, DOS e DOTR). No entanto, a concentração da glutathione reduzida foi maior no grupo diabético ooforectomizado (DOS) e no grupo submetido ao treinamento resistido (DOTR) quando comparado ao grupo ES. Esse efeito foi revertido apenas pelo grupo submetido ao treinamento aeróbico (DOTA).

A razão glutathione oxidada/glutathione reduzida (Razão redox) foi menor nos grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR) em relação ao grupo ES. Entretanto os grupos

treinados (DOTA e DOTR) tiveram uma atenuação desta alteração, já que apresentaram valores maiores da razão redox em relação ao grupo DOS (Figura 17).

Tabela 10. Glutationa total, glutaciona oxidada, glutaciona reduzida e razão redox da glutaciona no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR).

	ES	DOS	DOTA	DOTR
GLUTATIONA TOTAL (mmol/g)	0,28 ±0,01	0,26 ±0,02	0,22 ±0,01	0,25 ±0,01
GLUTATIONA REDUZIDA (mmol/g)	0,25 ±0,01	0,22 ±0,02	0,19 ±0,01*	0,23 ±0,01
GLUTATIONA OXIDADA (mmol/g)	0,024±0,002	0,038±0,002*	0,028±0,001#	0,033±0,002*
RAZÃO REDOX	10,39±0,58	5,8 ±2,27*	7,08 ±0,39*#	7,31 ±0,39*#

Dados representam média ±erro padrão. * p<0,05 vs. ES; # p<0,05 VS. DOS.

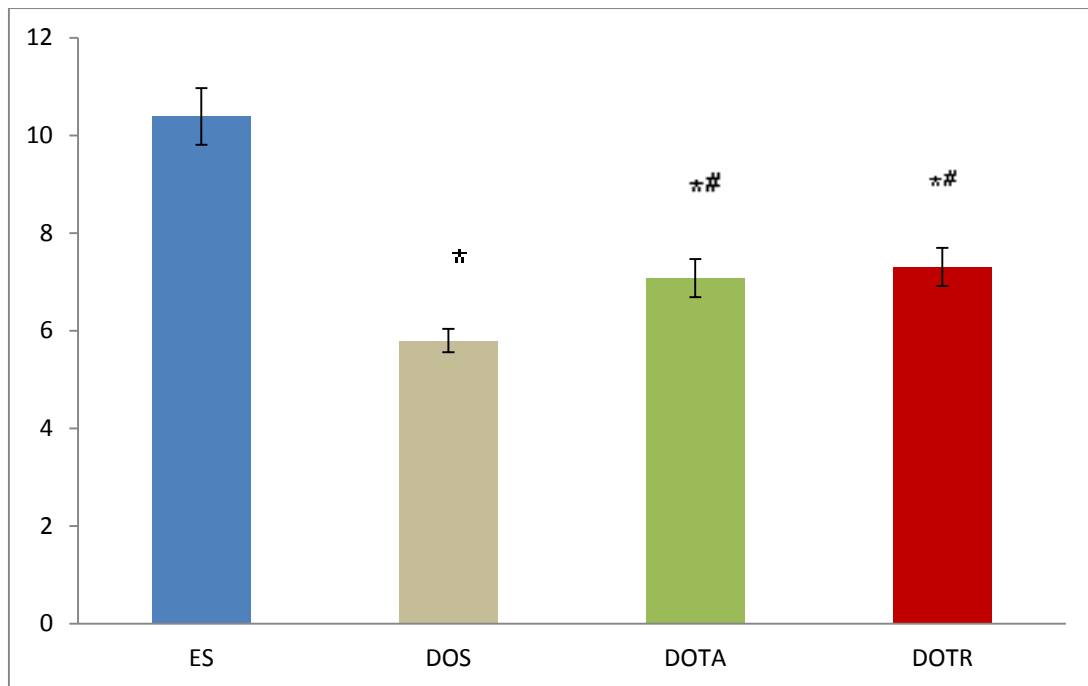


Figura 17. Razão redox da glutathiona oxidada/reduzida no tecido cardíaco dos grupos euglicêmico sedentário (ES), diabético ooforectomizado sedentário (DOS), diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento aeróbio (DOTA) e diabético ooforectomizado sedentário submetido ao treinamento resistido (DOTR). * $p < 0,05$ vs. ES; # $p < 0,05$ VS. DOS.

A análise de correlação entre as variáveis nos grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR, $n = 5$ a 7 animais por grupo) evidenciou correlação positiva entre QL e CARB. Adicionalmente houve correlação positiva entre QL e VEDIA, bem como correlação negativa entre QL e ERP (Tabela 11).

Observou-se também correlação negativa entre CARB e VEC ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

Tabela 11.Correlação entre quimiluminescência com carbonilas, diâmetro da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole e espessura relativa de parede nos grupos diabéticos.

	QL (cps/mg proteína)
CARB (nmol/mg proteína)	0,63*
VEDIA (cm)	0,55*
ERP	-0,60*

* p<0,05

A razão redox da glutathiona foi inversamente correlacionada com a QL e com as carbonilas, assim como positivamente correlacionada com a ERP (Tabela 12)

Tabela 12. Correlação entre razão redox da glutathiona com quimiluminescência, carbonilas e espessura relativa de parede nos grupos diabéticos.

	RAZÃO REDOX
QL	-0,45*
CARB	-0,58*
ERP	0,62*

* p<0,05

Além disto, o estudo de correlação envolvendo os grupos DOS e DOTA evidenciou que a QL correlacionou-se negativamente com a FEnc ($r = -0,6$; $p < 0,05$), assim como a razão redox correlacionou-se positivamente com a FEnc ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

5. DISCUSSÃO

Apesar de uma grande quantidade de evidências acumuladas em estudos experimentais e clínicos mostrando que o treinamento físico aeróbio induz atenuação de disfunções cardiometabólicas que acometem homens e mulheres em diferentes fases da vida (JORGE et al.; HARTHMANN et al., 2007; SOUZA et al., 2007a; SHAIBI et al., 2008; FEDEWA et al., 2013; SANCHEZ-MUNOZ et al., 2013; SOUZA, H. C. et al., 2013), os estudos que comparam o efeito do treinamento físico aeróbio com os do resistido são escassos e controversos. Desta forma, este estudo foi desenvolvido para testar os efeitos do treinamento físico aeróbio ou resistido em uma condição experimental que associava a presença de diabetes e menopausa.

A principal conclusão deste estudo foi de que o treinamento resistido, além de não causar qualquer prejuízo aos animais diabéticos ooforectomizados, também foi capaz de induzir benefícios. Vale ressaltar que apesar de não melhorar a função sistólica e diastólica (benefícios obtidos somente com o treinamento aeróbio), o treinamento resistido foi capaz de impedir o rápido progresso das alterações causadas pela diabetes na morfometria cardíaca (WICHI et al., 2007). Além disso, o estudo de correlação evidenciou que a melhora na morfometria foi associada a redução de parâmetros de estresse oxidativo no tecido cardíaco, auxiliando no entendimento dos mecanismos específicos que o treinamento atua impedindo o progresso da cardiomiopatia diabética. Estes dados em conjunto mostram que, além da importância de se prescrever exercícios resistidos para manter a saúde articular e auxiliar no desempenho aeróbio, já bastante documentados na literatura, este tipo de treinamento pode ser uma ferramenta no manejo das disfunções associadas ao diabetes e a menopausa.

5.1. Parâmetros Metabólicos

Considerando que a menopausa tem sido associada a prejuízo na capacidade de exercício, força muscular (sarcopenia), densidade mineral óssea, bem como aumento no peso corporal, na prevalência de diabetes tipo 2, osteoporose, e doenças cardiovasculares (SOWERS, J. R., 1998; MOSCA et al., 2007), no presente trabalho, para estudo das alterações decorrentes da privação dos hormônios ovarianos, foi utilizado o modelo experimental induzido através da ooforectomia, mimetizando o *status* da menopausa devido à supressão dos níveis de hormônios sexuais. Tal modelo induz redução dos níveis circulantes dos hormônios ovarianos, além de alterações metabólicas e cardiovasculares semelhantes as observadas em mulheres menopausadas (HERNANDEZ et al., 2000; LATOUR et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2005; FLUES et al., 2009).

O nosso estudo confirma os resultados obtidos em trabalhos anteriores que demonstraram os prejuízos metabólicos induzidos pelo diabetes pela STZ. A STZ foi descoberta e isolada primariamente pelos seus efeitos antibióticos e antineoplásicos. Posteriormente, foi utilizada por muitos investigadores para induzir o diabetes mellitus em modelos experimentais, por conta de seus efeitos destrutivos nas células β pancreáticas (JUNOD et al., 1969; BOLZAN et al., 2002). A ação diabetogênica da STZ mostra-se bastante eficiente na indução de um quadro grave de diabetes, apresentando alterações semelhantes às observadas em humanos diabéticos do tipo 1, como: hiperglicemia, hipoinsulinemia, poliúria, glicosúria e perda de peso (JUNOD et al., 1969; TOMLINSON et al., 1992). No presente trabalho, os grupos diabéticos ooforectomizados apresentaram hiperglicemia e perda de peso corporal de acordo com trabalhos previamente publicados por nosso grupo (MAEDA et al., 1995a; DALL'AGO et al., 1997; SCHAAN et al., 1997; DE ANGELIS et al., 2000b; WICHI et al., 2007; SANCHES et al., 2013). Ao contrário do

observado nos grupos diabéticos, os animais normoglicêmicos (grupo ES) aumentaram o peso corporal durante as semanas de acompanhamento, conforme trabalhos previamente publicados por nosso grupo (SANCHES et al., 2013).

Vale destacar que o treinamento físico aeróbio ou resistido não modificou o ganho de peso ou a glicemia nas ratas diabéticas ooforectomizadas. Neste sentido, é importante lembrar que este é um modelo de diabetes que se aproxima mais do diabetes do tipo I, no qual é consenso que o treinamento físico aeróbio não modifica o controle glicêmico. Além disto, há evidências de nosso grupo que o treinamento físico aeróbio em esteira não modifica a glicemia em animais diabéticos por STZ machos (DE ANGELIS et al., 2000a) ou fêmeas ooforectomizadas (SOUZA et al., 2007a).

5.2. Capacidade Física Funcional

Os animais diabéticos por STZ frequentemente apresentam redução na capacidade de exercício, como corroborado neste estudo pelo menor desempenho do grupo diabético ooforectomizado (DOS) nos testes de esforço aeróbio (na esteira). Nosso grupo já demonstrou uma correlação estatisticamente significativa ($r=0,83$) entre consumo de oxigênio e velocidade de corrida no teste de esforço em ratos sedentários (RODRIGUES et al., 2007), utilizando o mesmo protocolo de incrementos de velocidade em esteira ergométrica utilizado neste estudo.

Em diabéticos, a medida do VO_2 máx. também tem sido bastante utilizada clinicamente, uma vez que esses indivíduos encontram-se com capacidade física reduzida em função dos distúrbios metabólicos e cardiovasculares decorrentes dessa doença (SCHNEIDER et al., 2013). A redução do VO_2 máx. nos animais diabéticos pode

estar relacionada a redução da função ventricular e/ou muscular que foi observada após a indução do diabetes por STZ (ROUYER et al., 2007; WICHI et al., 2007).

Apesar dos efeitos do treinamento físico aeróbio terem sido amplamente investigados em várias situações fisiológicas (envelhecimento, menopausa) e patológicas (diabetes, hipertensão), nos últimos anos, a comunidade científica tem voltado sua atenção para os efeitos do treinamento físico resistido, devido à sua fácil acessibilidade e grande aceitação pela população, particularmente em academias e programas de incentivo à prática de atividade física. Diferentemente do treinamento aeróbio, a prescrição do treinamento resistido permite a modulação de vários parâmetros, como número de repetições, quantidade de séries, intensidade da carga, e tempo de intervalo entre uma série e outra (KRAEMER et al., 2004). As possíveis combinações dessas variáveis alteram os efeitos fisiológicos agudos e crônicos do treinamento resistido, dificultando o uso desse tipo de exercício para populações de risco. De fato, diretrizes internacionais têm sugerido cada vez mais o treinamento físico resistido, em associação ao aeróbio, como uma importante conduta não farmacológica na prevenção e/ou atenuação de vários fatores de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares (POLLOCK et al., 2000; WILLIAMS et al., 2007).

No presente estudo, evidenciamos perda de capacidade física no grupo diabético, o que está de acordo com literatura prévia (SOUZA et al., 2007a), também evidenciamos ganho de capacidade física nos grupos treinados (DOTA e DOTR) com especificidade a modalidade de treino. O grupo DOTA apresentou melhora no teste de capacidade máxima em esteira e o grupo DOTR apresentou melhora no teste de carga máxima em escada que está de acordo com o princípio básico de treinamento que é a especificidade (FLECK et al., 1999; KRAEMER et al., 2004).

5.3. Avaliações da morfometria e função cardíaca

A ultra-sonografia das estruturas cardíacas e velocidade do fluxo sanguíneo pelo ecodopplercardiograma é largamente utilizada por proporcionar uma das mais acuradas medidas não invasiva para caracterização da massa ventricular e análise das funções sistólica e diastólica em humanos (DEVEREUX et al., 1977; DEVEREUX et al., 1986; DEVEREUX, 1987). Em animais de experimentação, o uso do ecocardiograma como metodologia não invasiva da análise da função e estrutura cardíacas, também vem se tornando rotina graças ao avanço tecnológico e desenvolvimento de transdutores ultra-sonográficos com frequências maiores, que proporcionam uma resolução adequada a pequenas estruturas (PAWLUSH et al., 1993). Assim, essa prática vem sendo amplamente utilizada em estudos que requeiram análise anátomo-funcional do sistema cardiovascular no curso temporal de determinada patologia, exatamente por permitir a sobrevivência do animal até o final do experimento.

Quando foi usado ecocardiograma para examinar o curso temporal (2, 4, 8, e 12 semanas) das alterações na função ventricular de ratos diabéticos, os autores concluíram que as disfunções sistólica e diastólica foram efetivamente observadas após 12 semanas de diabetes pelo método do ecocardiograma, reforçando a viabilidade desse método para avaliação da função cardíaca em ratos, sem a necessidade de métodos invasivos (AKULA et al., 2003). De fato, o grupo diabético ooforectomizado (DOS) apresentou redução da espessura relativa do VE e da massa da VE, aumento do VE (VEDIA) em diástole, além de disfunção sistólica e diastólica, indícios da cardiomiopatia diabética.

Em relação às avaliações da morfometria cardíaca, em nosso laboratório evidenciamos que o diabetes experimental por STZ induz redução da espessura da parede dos ventrículos de ratos (WICHI et al., 2007), o que corrobora com os nossos

dados no presente estudo, no qual houve diminuição do ERP e da MVE nos ratos diabéticos ooforectomizados quando comparados aos ratos controles. Tanto o treinamento físico aeróbio quanto resistido foi capaz de impedir que tais alterações. De fato, (DOBRZYNSKI et al., 2002) observaram redução do peso do coração e da MVE associado a disfunção cardíaca e renal após 21 dias de diabetes experimental por STZ em ratos. Dados de nosso estudo, assim como de (WICHI et al., 2007) demonstram que animais diabéticos por STZ apresentaram além das alterações estruturais, disfunções sistólica e diastólica.

Além das alterações de massa do VE, a dilatação do VE tem sido evidenciada em animais diabéticos (WICHI et al., 2007). No presente estudo, também evidenciamos que o VEDIA encontrava-se aumentado nos animais diabéticos ooforectomizados e tanto o exercício aeróbio quanto o resistido foram capazes de impedir tais alterações, as quais são características do diabetes. Tais achados corroboram com achados de treinamento aeróbio de nosso grupo em modelo experimental de infarto do miocárdio em ratos machos (JORGE et al., 2011).

Com relação aos parâmetros morfométricos, os animais submetidos a treinamento aeróbio (DOTA) ou treinamento resistido (DOTR) apresentaram redução da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole associada a aumento da espessura relativa de parede, resultando em um aumento na massa do ventrículo esquerdo em relação ao grupo DOS, o que pode ser interpretado como uma atenuação dos efeitos deletérios da cardiomiopatia diabética.

No presente estudo, confirmamos ainda dados da literatura com relação à disfunção cardíaca induzida pelo diabetes por STZ, evidenciados por prejuízo nas funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (DE ANGELIS et al., 2000b; SCHAAN et al., 2004). Apesar de não termos observado diferenças na FE do VE entre os animais diabéticos (DOS, DOTA e DOTR) e os controles, houve prejuízo na tanto na VEC quanto na Fenc no

grupo DOS e atenuação da disfunção sistólica (VEC e Fenc) após treinamento aeróbio, mas não pelo treinamento resistido. Tal achado levanta a hipótese que as alterações de morfometria cardíaca causadas pelo treinamento resistido podem ser diferentes das induzidas pelo treinamento físico aeróbio. De fato, dados do nosso grupo demonstraram redução do débito cardíaco em ratos diabéticos por STZ (15 dias de duração) (GAMA et al., 2002), o qual está provavelmente relacionada à redução da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica observada no diabetes por STZ (MAEDA et al., 1995a; MAEDA et al., 1995b; DALL'AGO et al., 1997; DE ANGELIS et al., 2000b). Além disto, quando avaliado ratos machos diabéticos por STZ também demonstraram disfunção sistólica e diastólica cardíaca, tanto pelo ecocardiograma quanto pela medida direta da função através da cateterização do VE, semelhantes as observadas no presente estudo (WICHI et al., 2007).

Já a disfunção diastólica, caracterizada pelo aumento do TRIV, foi observada em todos os grupos diabéticos, exceto no grupo DOTA que apresentou normalização deste efeito deletério. O Desac E foi maior no grupo DOS e, novamente, apenas o exercício aeróbio foi capaz de impedir o aumento deste componente da função diastólica. Tais achados mais uma vez nos fazem pensar na hipótese de mecanismos diferentes associados as alterações de morfometria cardíaca induzidas pelos dois tipos de treinamento. É interessante notar que observamos uma correlação negativa entre o VEC e o Desac E, indicando que os animais com pior função sistólica apresentavam também pior função diastólica.

Desta forma, as avaliações ecocardiográficas no presente estudo indicam presença de cardiomiopatia inicial nos animais diabéticos. Todavia, deve-se destacar que a associação de diabetes e treinamento físico (aeróbio ou resistido) atenuou o prejuízo em parâmetros morfofuncionais cardíacos. Vale ainda destacar, no entanto, que somente o treinamento físico aeróbio induziu melhora da função sistólica e diastólica. Tal achado reforça que

esta forma de treinamento é uma ferramenta fundamental no manejo das complicações causadas pela cardiomiopatia diabética após a privação dos hormônios ovarianos.

5.4. Estresse Oxidativo Cardíaco

Atualmente, confere-se aos radicais livres a participação em diversos processos patológicos e também nas alterações verificadas durante o envelhecimento. Os radicais livres de oxigênio, chamado também de espécies reativas de oxigênio, são produzidos naturalmente em nosso organismo através dos processos metabólicos oxidativos e, muitas vezes, são de extrema utilidade, como nas situações em que há necessidade de ativação do sistema imunológico, na desintoxicação de drogas e nos processos que desencadeiam o relaxamento dos vasos sanguíneos em resposta a atividade do óxido nítrico, que é um radical livre (HALLIWELL, 1992). A produção de radicais livres e de outras substâncias altamente reativas em decorrência do metabolismo do oxigênio é contrabalanceado por muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis e impedir a indução de danos celulares (HALLIWELL, 2007).

O desequilíbrio entre a produção de moléculas oxidantes e a capacidade de inativação dos mecanismos antioxidantes, que resulta na indução de danos celulares pelos radicais livres, tem sido chamado de estresse oxidativo, ou seja, quando há um desequilíbrio entre ações pró-oxidantes e a defesa antioxidante (HALLIWELL, 2007). Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (AMES et al., 1993). Esse importante papel no desenvolvimento de patologias vinculado aos radicais livres se deve a razão de que todos os componentes celulares são suscetíveis à ação das espécies reativas de oxigênio. No entanto, vale salientar que o estrogênio tem ação antioxidante e sua ausência acarreta danos no perfil oxidativo (NIKI et al., 1990;

KIM et al., 1996). Em um estudo também foi verificado que a ausência do estrogênio estava associada a aumento do estresse oxidativo (HERNANDEZ et al., 2000). No presente estudo, observamos prejuízo em parâmetros de estresse oxidativo no grupo DOS e tanto o treinamento físico aeróbio quanto o resistido dinâmico em ratas ooforectomizadas preveniu a redução do nível antioxidante e o aumento de lipoperóxidos, com melhora do balanço redox da glutaciona.

Nós observamos aumento da QL no grupo DOS se comparado ao grupo ES e o ambos os tipos de treinamento físico (DOTA e DOTR) reduziram esta variável. Tal achado está de acordo com dados anteriormente publicados por nosso grupo em ratas ooforectomizadas submetidas a treinamento aeróbio (IRIGOYEN et al., 2005). É importante salientarmos que a lipoperoxidação se inicia com o seqüestro do hidrogênio do ácido graxo poli-insaturado da membrana celular promovendo, dessa forma, a perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, e formação de produtos citotóxicos culminando com a morte celular (HERSHKO, 1989). Neste sentido, a melhora nos grupos treinados pode ter estar associada a melhora morfofuncional cardíaca. De fato, observamos correlação positiva entre a QL e o ERP, evidenciando que as ratas diabéticas ooforectomizadas com menor lipoperoxidação de membrana no tecido cardíaco apresentavam a maior espessura relativa de parede. Adicionalmente, a QL se correlacionou com a VEDIA, mostrando que a redução da lipoperoxidação estava associada a menor dilatação do VE. Tais achados em conjunto evidenciam que a redução deste parâmetro de estresse oxidativo nos grupos treinados foi associada a melhora na morfometria cardíaca.

As proteínas carboniladas encontram-se aumentadas em todos os grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR) quando comparados ao grupo controle (ES). Este aumento, supostamente, pode estar relacionado tanto ao aumento de dano a proteína causada pela doença (grupo DOS) e, também, pelo aumento da catabolização protéica

causada pelo treinamento físico (grupo DOTA e DOTR). Apesar de não termos observado diferenças significantes nos grupos treinados diabéticos em relação ao sedentário diabético, houve correlação positiva entre QL e carbonila, evidenciando que as ratas com maior lipoperoxidação também apresentavam maior dano à proteína. De forma semelhante, a razão redox foi inversamente correlacionada com a medida de carbonila, reforçando que com a redução de estresse oxidativo (melhora do balanço redox) foi acompanhada de redução das proteínas carboniladas.

A catalase está aumentada nos grupos diabéticos (DOS, DOTA e DOTR) quando comparado ao grupo controle (ES). Porém, esse aumento difere de achados em outros modelos experimentais (IRIGOYEN et al., 2005). Uma hipótese para que essa diferença ocorra pode ser a condição de associação de fatores de risco, ou seja, ooforectomia associada ao diabetes, com produção excessiva de peróxido de hidrogênio possa ter induzido aumento da concentração desta enzima. Adicionalmente, entretanto, de forma um pouco menos consistente, estudos demonstram um aumento na atividade da enzima CAT em resposta a uma sessão aguda de exercício (JI et al., 1992) e também ao treinamento físico (QUINTANILHA et al., 1984; OH-TSHI et al., 1997), sendo necessário, contudo, mais estudos para que as evidências sobre esta variável se torne mais concretas.

Outra enzima atuante no balanço redox da célula é a glutathiona peroxidase (GPx), considerada uma das enzimas chaves que fazem parte das defesas antioxidantes primárias (MILLS, 1957;1960). A família das glutathionas peroxidases (GPx) removem o H_2O_2 acoplando sua redução à água com a oxidação da glutathiona reduzida (GSH). A GPx se utiliza de uma variedade de doadores de elétrons e também de glutathiona reduzida (GSH), esta por sua vez pode ser oxidada (GSSG) pelo peróxido de hidrogênio, removendo-o e formando água. A glutathiona peroxidase também catalisa a redução de lipoperóxidos, prevenindo, desta forma, a lipoperoxidação, ou seja, impedindo assim a

fase de propagação desse processo (DEL MAESTRO, 1980; SOUTHORN & POWIS, 1988). A GPx tem alta afinidade no fígado e nos eritrócitos, moderada atividade no coração e nos pulmões e baixa atividade no músculo (MILLS, 1960). Nossos resultados demonstraram que houve diferença significativa entre os grupos diabéticos estudados; aumento no grupo DOS, aumento adicional no grupo DOTR e, novamente, aumento adicional no grupo DOTA na atividade da GPx no tecido cardíaco. Tais resultados são diferentes dos resultados obtido no tecido cardíaco de fêmeas somente ooforectomizadas e submetidas ao treinamento aeróbio (IRIGOYEN et al., 2005). Supõe-se que esse aumento seja consequência do diabetes em uma condição severa que foi induzido nos grupos DOS, DOTA e DOTR. De forma importante, os treinamentos foram associados a aumento desta importante defesa antioxidante, o que pode ter colaborado para redução da QL, bem como melhora da razão redox.

Quando avaliada a SOD, os valores do grupo DOS encontravam-se aumentados quando comparados ao grupo ES. Houve um aumento adicional no grupo DOTA e novo aumento adicional no grupo DOTR. Este aumento no grupo treinado está de acordo com literatura prévia em outro modelo experimental e, mais uma vez, a especificidade do treinamento leva a supor que novos estudos deverão ser feitos para que se obtenha todos os mecanismos envolvidos nas respostas fisiológicas de diferentes tipos de treinamentos (IRIGOYEN et al., 2005).

De fato, a diminuição do estresse oxidativo tem sido vinculada à melhora da atividade das enzimas antioxidantes e consequente melhora do perfil oxidativo (SCHNEIDER, C. D. et al., 2004). O treinamento físico diminuiu a peroxidação lipídica, sendo sua melhora associada ao aumento da CAT (ALESSIO et al., 1988). A enzima SOD é o principal mecanismo de inativação do radical superóxido durante o exercício e/ou após o exercício. Estudos já demonstraram de forma consistente que a atividade da SOD está aumentada após uma sessão de exercício (QUINTANILHA et al., 1983; JI et al., 1992) bem como

após um período de treinamento físico (SEN et al., 1992). Essa resposta aumentada verificada na atividade da SOD é considerada uma adaptação do sistema para a aumentada produção de superóxido induzido pelo exercício físico (JI et al., 1992). De forma, importante, vale destacar que o treinamento aeróbio induziu aumento adicional tanto da SOD quanto da GPx em relação ao treinamento resistido, o que pode explicar a melhora adicional na função cardíaca nas ratas diabéticas oofrectomizadas submetidas ao treino aeróbio em esteira. Além disto, vale destacar que os estudos de correlação envolvendo o grupo DOS e DOTA, evidenciaram que a melhor função sistólica (Fenc) foi associada a redução de marcadores de estresse oxidativo (QL e razão redox) no presente estudo

Outro importante agente antioxidante presente na maioria das células é a glutathiona reduzida (GSH). A GSH pode ser considerada um dos agentes mais importantes do sistema de defesa antioxidante da célula, protegendo-a contra a lesão resultante da exposição a agentes como o íon ferro, a radiação e à luz ultravioleta. Quando exposta ao agente oxidante, ocorre sua oxidação e forma-se a glutathiona oxidada (GSSG). A recuperação da GSH é feita através da enzima glutathiona redutase, etapa essencial para manter íntegro o sistema de proteção celular (GILBERT & MC LEAN, 1990). Em situações em que o sistema de óxido-redução está íntegro, haverá recuperação da GSH. Entretanto, sob condições de excesso de agentes oxidantes e/ou deficiência do sistema protetor, haverá desequilíbrio entre o consumo de GSH e a produção de GSSG, o que caracteriza o estresse oxidativo (HALLIWELL, 1992). Dessa forma, a magnitude do estresse oxidativo pode ser monitorada pela razão GSH/GSSG.

De forma semelhante ao observado com as outras enzimas antioxidantes, estudos demonstraram que o treinamento físico também produz efeitos sobre a enzima glutathiona reduzida. Entretanto, os dados ainda são muito controversos, tendo o aumento e/ou a

diminuição da GSH nos diferentes tipos musculares sido encontrados em diversos estudos.

Neste sentido, o achado mais importante deste estudo com relação ao estresse oxidativo a atenuação do prejuízo na razão redox da glutathiona nos grupos treinados (DOTA e DOTR) quando comparado ao grupo DOS. Essa redução não foi uma normalização se comparada ao grupo ES, porém já indica uma melhora importante em uma variável que fornece uma visão geral sobre o balanço do estresse oxidativo. Interessantemente, as variáveis que levaram a essa alteração foram diferentes entre os grupos treinados. O grupo DOTA apresentou uma redução tanto no valor da glutathiona oxidada quanto na reduzida (vs. DOS), enquanto o grupo DOTR apresentou apenas um aumento da glutathiona oxidada, esta superior até em relação ao grupo ES. Vale destacar que de qualquer forma, ambas as abordagens não farmacológicas foram eficazes em reduzir este importante marcador de estresse oxidativo. Adicionalmente, vale destacar que a melhora no balanço redox foi correlacionado a redução da lipoperoxidação (QL) e do dano à proteínas (carbonila) nos grupos diabéticos ooforectomizados no presente estudo.

Desta forma, as avaliações de estresse oxidativo evidenciaram maior dano em tecido cardíaco na associação de diabetes e privação dos hormônios ovarianos, tanto pela QL quanto pelas carbonilas, bem como balanço redox desfavorável, apesar de haver um aumento da atividade de enzimas antioxidantes (CAT, SOD e GPx), provavelmente na tentativa de contrabalançar o aumento de espécies reativas de oxigênios decorrente da associação de fatores de risco deste modelo. Os protocolos de treinamento físico aplicados, aeróbio ou resistido, induziram atenuação do quadro de estresse oxidativo, por redução do dano a membranas (QL) e melhora do balanço redox provavelmente em decorrência de uma resposta adaptativa ao treino de aumento das defesas antioxidantes.

As alterações de estresse oxidativo foram correlacionadas principalmente as alterações na morfometria cardíaca.

6. Conclusão

Concluindo, o treinamento físico aeróbio ou resistido induziu atenuação da disfunção morfométrica cardíaca associado à redução de estresse oxidativo em um modelo experimental de diabetes e menopausa. Todavia, somente o treinamento físico aeróbio dinâmico foi capaz de atenuar as disfunções sistólica e diastólica nesta condição.

Estes dados em conjunto mostram que, além da importância de se prescrever exercícios resistidos para manter a saúde articular e auxiliar no desempenho aeróbio, esses, não induzem efeitos adversos na cardiomiopatia diabética. Adicionalmente, provavelmente os exercícios resistidos dinâmicos de moderada-baixa intensidade quando associados ao aeróbio podem ser uma importante ferramenta no manejo da cardiomiopatia diabética após a privação dos hormônios ovarianos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACSM. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

AKULA, A. et al. **Biochemical, histological and echocardiographic changes during experimental cardiomyopathy in STZ-induced diabetic rats.** Pharmacol Res, v. 48, n. 5, p. 429-35, Nov 2003.

ALESSIO, H. M.; GOLDFARB, A. H. **Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training.** J Appl Physiol (1985), v. 64, n. 4, p. 1333-6, Apr 1988.

AMES, B. N. et al. **Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging.** Proc Natl Acad Sci U S A, v. 90, n. 17, p. 7915-22, Sep 1 1993.

ASIKAINEN, T. M. et al. **Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials.** Sports Med, v. 34, n. 11, p. 753-78, 2004.

BELJIC, T.; MIRIC, M. **Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients.** Acta Diabetol, v. 31, n. 3, p. 147-50, Sep 1994.

BELL, D. S. **Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease?** Diabetes Care, v. 18, n. 5, p. 708-14, May 1995.

BELLO-KLEIN, A. et al. **Myocardial oxidative stress and antioxidants in hypertension as a result of nitric oxide synthase inhibition.** *Cardiovasc Toxicol*, v. 1, n. 1, p. 43-50, 2001.

BERRY, C. et al. **Oxidative stress and vascular damage in hypertension.** *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v. 10, n. 2, p. 247-55, Mar 2001.

BERTAGNOLLI, M. et al. **Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat.** *J Hypertens*, v. 24, n. 12, p. 2437-43, Dec 2006.

BEUTLER, E. et al. **Improved method for the determination of blood glutathione.** *J Lab Clin Med*, v. 61, p. 882-8, May 1963.

BOLZAN, A. D.; BIANCHI, M. S. **Genotoxicity of streptozotocin.** *Mutat Res*, v. 512, n. 2-3, p. 121-34, Dec 2002.

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

BOVERIS, A.; CHANCE, B. **The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen.** *Biochem J*, v. 134, n. 3, p. 707-16, Jul 1973.

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

CAI, H.; HARRISON, D. G. **Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.** Circ Res, v. 87, n. 10, p. 840-4, Nov 10 2000.

CAMERON, N. E. et al. **Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits.** Am J Physiol, v. 261, n. 1 Pt 1, p. E1-8, Jul 1991.

CASTANHO, V. S. et al. **Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population.** BMC Public Health, v. 1, p. 3, 2001.

CHOWDHARY, S. et al. **Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans.** Hypertension, v. 36, n. 2, p. 264-9, Aug 2000.

COIMBRA, R. et al. **Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats?** Hypertension, v. 52, n. 3, p. 514-21, Sep 2008.

DALL'AGO, P. et al. **Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin-diabetic rats.** Braz J Med Biol Res, v. 30, n. 1, p. 119-24, Jan 1997.

DANESHGARI, F. et al. **Time dependent changes in diabetic cystopathy in rats include compensated and decompensated bladder function.** J Urol, v. 176, n. 1, p. 380-6, Jul 2006.

DANTAS, A. P. V.; CARVALHO, M. H. C. **Efecto protector de los estrógenos em el sistema cardiovascular. . Antioxidantes y calidad de vida,** v. 7, n. 28, p. 6, 2000.

DE ANGELIS et al. **Oxidative stress in the latissimus dorsi muscle of diabetic rats.**

Braz J Med Biol Res, v. 33, n. 11, p. 1363-8, Nov 2000a.

_____. **Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats.** Braz J Med Biol Res, v. 33, n. 6, p. 635-41, Jun 2000b.

DE ANGELIS, K. et al. **Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats.** Hypertension, v. 34, n. 4 Pt 2, p. 768-72, Oct 1999.

DE ANGELIS, K. I., M.C.; MORRIS, M. . **Diabetes and cardiovascular autonomic dysfunction: application of animal models** *Journal of Autonomic Neuroscience* 2009.

DE ANGELIS, K. L. et al. **Oxidative stress in the latissimus dorsi muscle of diabetic rats.** Braz J Med Biol Res, v. 33, n. 11, p. 1363-8, Nov 2000c.

_____. **Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations.** Hypertension, v. 30, n. 3 Pt 2, p. 767-71, Sep 1997.

DEVEREUX, R. B. **Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods.** Hypertension, v. 9, n. 2 Pt 2, p. 119-26, Feb 1987.

DEVEREUX, R. B. et al. **Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in**

necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, v. 57, n. 15, p. 1388-93, Jun 1 1986.

DEVEREUX, R. B.; REICHEK, N. **Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method.** Circulation, v. 55, n. 4, p. 613-8, Apr 1977.

DI BONITO, P. et al. **Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration.** Diabet Med, v. 13, n. 4, p. 321-4, Apr 1996.

DOBRZYNSKI, E. et al. **Adrenomedullin improves cardiac function and prevents renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats.** Am J Physiol Endocrinol Metab, v. 283, n. 6, p. E1291-8, Dec 2002.

DORMANDY, T. L. **Free-radical oxidation and antioxidants.** Lancet, v. 1, n. 8065, p. 647-50, Mar 25 1978.

DRAGUSHA, G. et al. **Treatment benefits on metabolic syndrome with diet and physical activity.** Bosn J Basic Med Sci, v. 10, n. 2, p. 169-76, May 2010.

DUBEY, R. K. **Vasodilator-derived nitric oxide inhibits fetal calf serum- and angiotensin-II-induced growth of renal arteriolar smooth muscle cells.** J Pharmacol Exp Ther, v. 269, n. 1, p. 402-8, Apr 1994.

DUBEY, R. K. et al. **Nitric oxide inhibits angiotensin II-induced migration of rat aortic smooth muscle cell. Role of cyclic-nucleotides and angiotensin1 receptors.** J Clin Invest, v. 96, n. 1, p. 141-9, Jul 1995.

FEDEWA, M. V. et al. **Exercise and Insulin Resistance in Youth: A Meta-Analysis.** Pediatrics, Dec 2 2013.

FELICIO, J. S. et al. **Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus.** Am J Hypertens, v. 13, n. 11, p. 1149-54, Nov 2000.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força.** Porto Alegre: Artes Médicas do Sul, 1999.

FLOHE, L.; GUNZLER, W. A. **Assays of glutathione peroxidase.** Methods Enzymol, v. 105, p. 114-21, 1984.

FLORES, L. J. et al. **Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction.** Menopause, v. 17, n. 4, p. 712-7, Jul 2010.

FLUES, K. et al. **Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular benefits after ovarian hormones deprivation.** Maturitas, v. 65, n. 3, p. 267-71, Mar 2009.

FORJAZ, C. L. M. et al. **Exercício físico para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação.** *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 10, n. 2, p. 119-124, 2003.

GAMA, V. M. M. et al. **Impairment of cardiac output and changes in regional blood flows in streptozotocin induced-diabetic rats** *FASEB Journal*, v. 16, 2002.

GASPARD, U. J. et al. **Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects.** *Maturitas*, v. 21, n. 3, p. 171-8, Apr 1995.

GONZALEZ FLECHA, B. et al. **Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle.** *Free Radic Biol Med*, v. 10, n. 2, p. 93-100, 1991.

GRYGLEWSKI, R. J. et al. **Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor.** *Nature*, v. 320, n. 6061, p. 454-6, Apr 3-9 1986.

GUIMARÃES, G. V.; CIOLAC, E. G. **Síndrome metabólica: abordagem do educador físico.** *Rev Soc Cardiol de São Paulo*, v. 14, p. 12, 2004.

HAGBERG, J. M. et al. **The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update.** *Sports Med*, v. 30, n. 3, p. 193-206, Sep 2000.

HALLIWELL, B. **Reactive oxygen species and the central nervous system.** *J Neurochem*, v. 59, n. 5, p. 1609-23, Nov 1992.

_____. **Biochemistry of oxidative stress.** Biochem Soc Trans, v. 35, n. Pt 5, p. 1147-50, Nov 2007.

HARTHMANN, A. D. et al. **Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats.** Auton Neurosci, v. 133, n. 2, p. 115-20, May 30 2007.

HAUSER, C. et al. **Estratégias para o emagrecimento.** Rev. Bras. Cineantropom. **Desempenho Hum**
v. 6, n. 1, p. 10, 2004.

HEEREN, M. V. et al. **Exercise improves cardiovascular control in a model of dislipidemia and menopause.** Maturitas, v. 62, n. 2, p. 200-4, 2009.

HERNANDEZ, I. et al. **17beta-estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, v. 279, n. 5, p. R1599-605, Nov 2000.

HERSHKO, C. **Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage.** Semin Hematol, v. 26, n. 4, p. 277-85, Oct 1989.

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, Oct 2005.

Jl, L. L.; FU, R. **Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide.** J Appl Physiol (1985), v. 72, n. 2, p. 549-54, Feb 1992.

JORGE, L. et al. **Dynamic aerobic exercise induces baroreflex improvement in diabetic rats.** Exp Diabetes Res, v. 2012, p. 108680,

_____. **Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality.** Eur Heart J, v. 32, n. 7, p. 904-12, Apr 2011.

JUNOD, A. et al. **Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response.** J Clin Invest, v. 48, n. 11, p. 2129-39, Nov 1969.

JURCA, R. et al. **Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women.** Am Heart J, v. 147, n. 5, p. e21, May 2004.

KHOO, C. L.; PERERA, M. **Diabetes and the menopause.** J Br Menopause Soc, v. 11, n. 1, p. 6-11, Mar 2005.

KIM, D. H. et al. **Human apolipoprotein E receptor 2. A novel lipoprotein receptor of the low density lipoprotein receptor family predominantly expressed in brain.** J Biol Chem, v. 271, n. 14, p. 8373-80, Apr 5 1996.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. **Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription.** Med Sci Sports Exerc, v. 36, n. 4, p. 674-88, Apr 2004.

KRIEGER, J. E.; DZAU, V. J. **Molecular biology of hypertension.** Hypertension, v. 18, n. 3 Suppl, p. I3-17, Sep 1991.

KROLEWSKI, A. S. et al. **Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications.** N Engl J Med, v. 317, n. 22, p. 1390-8, Nov 26 1987.

LATOUR, M. G. et al. **Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats.** J Appl Physiol, v. 90, n. 1, p. 235-41, Jan 2001.

LI, Z. et al. **Oxygen-derived free radicals contribute to baroreceptor dysfunction in atherosclerotic rabbits.** Circ Res, v. 79, n. 4, p. 802-11, Oct 1996.

LITWIN, S. E. et al. **Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle.** J Clin Invest, v. 86, n. 2, p. 481-8, Aug 1990.

LLESUY, S. F. et al. **Comparison of lipid peroxidation and myocardial damage induced by adriamycin and 4'-epiadriamycin in mice.** Tumori, v. 71, n. 3, p. 241-9, Jun 30 1985.

LOWRY, O. H. et al. **Protein measurement with the Folin phenol reagent.** J Biol Chem, v. 193, n. 1, p. 265-75, Nov 1951.

MAEDA, C. Y. et al. **Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats**. Braz J Med Biol Res, v. 28, n. 4, p. 497-501, Apr 1995a.

_____. **Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes**. Hypertension, v. 26, n. 6 Pt 2, p. 1100-4, Dec 1995b.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. **Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence**. Diabetes Care, v. 15, n. 11, p. 1509-16, Nov 1992.

MARCONDES, F. K. et al. **Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations**. Braz J Biol, v. 62, n. 4A, p. 609-14, Nov 2002.

MEDIANO, M. F. F. et al. **Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados**. Rev bras med esporte, v. 11, n. 6, p. 337-340, 2005.

MELO, C. M. et al. **Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril**. Blood Press Monit, v. 11, n. 4, p. 183-9, Aug 2006.

MILLER, V. M. **Gender, estrogen, and NOS: cautions about generalizations**. Circ Res, v. 85, n. 11, p. 979-81, Nov 26 1999.

MILLS, G. C. **Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown.** J Biol Chem, v. 229, n. 1, p. 189-97, Nov 1957.

_____. **Glutathione peroxidase and the destruction of hydrogen peroxide in animal tissues.** Arch Biochem Biophys, v. 86, p. 1-5, Jan 1960.

MIZUNO, T. et al. **Insulin resistance increases circulating malondialdehyde-modified LDL and impairs endothelial function in healthy young men.** Int J Cardiol, v. 97, n. 3, p. 455-61, Dec 2004.

MONCADA, S. et al. **Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology.** Pharmacol Rev, v. 43, n. 2, p. 109-42, Jun 1991.

MOSCA, L. et al. **Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update.** Circulation, v. 115, n. 11, p. 1481-501, Mar 20 2007.

MUIR, A. et al. **The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus.** Endocrinol Metab Clin North Am, v. 21, n. 2, p. 199-219, Jun 1992.

NAHAS, M. V. *Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo.* Londrina: Midiograf, 2001.

NCEP. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of**

High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, v. 285, n. 19, p. 2486-97, May 16 2001.

NIKI, E.; NAKANO, M. **Estrogens as antioxidants.** Methods Enzymol, v. 186, p. 330-3, 1990.

NORDMANN, R. **Alcohol and antioxidant systems.** Alcohol Alcohol, v. 29, n. 5, p. 513-22, Sep 1994.

OHTA, K. et al. **Role of angiotensin-converting enzyme, adrenergic receptors, and blood pressure in cardiac gene expression of spontaneously hypertensive rats during development.** Hypertension, v. 28, n. 4, p. 627-34, Oct 1996.

ORIENT, A. et al. **Novel sources of reactive oxygen species in the human body.** Nephrol Dial Transplant, v. 22, n. 5, p. 1281-8, May 2007.

ORSATTI, F. L. et al. **Effects of resistance training and soy isoflavone on body composition in postmenopausal women.** Obstet Gynecol Int, v. 2010, p. 156037, 2010.

PAWLUSH, D. G. et al. **Echocardiographic evaluation of size, function, and mass of normal and hypertrophied rat ventricles.** J Appl Physiol (1985), v. 74, n. 5, p. 2598-605, May 1993.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. **Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease.** Scand J Med Sci Sports, v. 16 Suppl 1, p. 3-63, Feb 2006.

PIEPER, G. M.; SIEBENEICH, W. **Diabetes-induced endothelial dysfunction is prevented by long-term treatment with the modified iron chelator, hydroxyethyl starch conjugated-deferoxamine.** J Cardiovasc Pharmacol, v. 30, n. 6, p. 734-8, Dec 1997.

POLLOCK, M. L. et al. **AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine.** Circulation, v. 101, n. 7, p. 828-33, Feb 22 2000.

PRADO, E. S.; DANTAS, E. H. M. **Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína. . Arq Bras Cardiol, v. 79, n. 4, p. 429-433, 2002.**

QUINTANILHA, A. T.; PACKER, L. **Vitamin E, physical exercise and tissue oxidative damage.** Ciba Found Symp, v. 101, p. 56-69, 1983.

RABELO, E. et al. **Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure.** Hypertension, v. 38, n. 3 Pt 2, p. 576-80, Sep 2001.

REGAN, T. J. et al. **Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus.** J Clin Invest, v. 60, n. 4, p. 884-99, Oct 1977.

RERUP, C. C. **Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells.** Pharmacol Rev, v. 22, n. 4, p. 485-518, Dec 1970.

REZNICK, A. Z.; PACKER, L. **Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay.** Methods Enzymol, v. 233, p. 357-63, 1994.

RING-DIMITRIOU, S. et al. **The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome.** Eur J Appl Physiol, v. 98, n. 5, p. 472-81, Nov 2006.

RODRIGUES, B. et al. **Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats.** Cardiovasc Diabetol, v. 6, p. 38, 2007.

_____. **Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction.** J Card Fail, v. 18, n. 9, p. 734-44, Sep 2012.

ROLIM LIMA, S. M. R. et al. **Efeitos da suplementação do 17 β -estradiol no dano oxidativo cardíaco de ratas submetidas à privação dos hormônios ovarianos** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. , v. 29, n. 1, p. 7, 2007.

ROSS, R. **Atherosclerosis is an inflammatory disease.** Am Heart J, v. 138, n. 5 Pt 2, p. S419-20, Nov 1999.

ROSSI, R. et al. **Menopause and cardiovascular risk**. Pathophysiol Haemost Thromb, v. 32, n. 5-6, p. 325-8, Sep-Dec 2002.

ROUYER, O. et al. **Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on skeletal muscle oxidative function and exercise capacity in streptozotocin-induced diabetic rats**. Exp Physiol, v. 92, n. 6, p. 1047-56, Nov 2007.

RUBANYI, G. M. **The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases**. J Cardiovasc Pharmacol, v. 22 Suppl 4, p. S1-14, 1993.

SAHN, D. J. et al. **Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements**. Circulation, v. 58, n. 6, p. 1072-83, Dec 1978.

SAMSIOE, G. **Cardiovascular disease in postmenopausal women**. Maturitas, v. 30, n. 1, p. 11-8, Sep 20 1998.

SANCHES et al. **Standardization of Resistance Exercise Training: Effects in Diabetic Ovariectomized Rats**. Int J Sports Med, v. 34, p. 1-7, 2013.

SANCHES, I. C. **Controle cardiovascular em fêmeas ooforectomizadas diabéticas: efeitos do treinamento físico dinâmico aeróbio, resistido ou combinado** 2012. 178 Fisiopatologia Experimental Universidade de São Paulo, São Paulo.

SANCHES IC, B. J., CANDIDO GO, DIAS DS, JORGE L, IRIGOYEN MC, DE ANGELIS K
Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause Menopause v. 19, n. 5, p. 8, 2011.

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. 562-8, May 2012.

_____. **Tonic and reflex cardiovascular autonomic control in trained-female rats** Braz J Med Biol Res v. 42, n. 10, p. 7, 2009

SANCHEZ-BARRIGA, J. J. et al. **Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes.** Arch Med Res, v. 32, n. 1, p. 44-7, Jan-Feb 2001.

SANCHEZ-MUNOZ, V. et al. **Decrease of liver fat content by aerobic exercise or metformin therapy in overweight or obese women.** Rev Invest Clin, v. 65, n. 4, p. 307-317, July-August 2013.

SCHAAN, B. D. et al. **Relationship between cardiovascular dysfunction and hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes in rats.** Braz J Med Biol Res, v. 37, n. 12, p. 1895-902, Dec 2004.

_____. **Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin.** Braz J Med Biol Res, v. 30, n. 9, p. 1081-6, Sep 1997.

SCHNEIDER et al. **Change in Physical Activity after a Diabetes Diagnosis: Opportunity for Intervention.** Med Sci Sports Exerc, Jul 15 2013.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico.** Rev Bras Med Esporte, v. vol.10 n. n. 4, 2004.

SCHULTZ, H. D.; USTINOVA, E. E. **Capsaicin receptors mediate free radical-induced activation of cardiac afferent endings.** Cardiovasc Res, v. 38, n. 2, p. 348-55, May 1998.

SEN, C. K. et al. **Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization.** J Appl Physiol (1985), v. 73, n. 4, p. 1265-72, Oct 1992.

SHAIBI, G. Q. et al. **Exercise and insulin resistance in youth.** Exerc Sport Sci Rev, v. 36, n. 1, p. 5-11, Jan 2008.

SIES, H.; MEHLHORN, R. **Mutagenicity of nitroxide-free radicals.** Arch Biochem Biophys, v. 251, n. 1, p. 393-6, Nov 15 1986.

SIGAL, R. J. et al. **Physical activity/exercise and type 2 diabetes.** Diabetes Care, v. 27, n. 10, p. 2518-39, Oct 2004.

SILVA, G. J. et al. **Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats.** Hypertension, v. 30, n. 3 Pt 2, p. 714-9, Sep 1997.

SOUZA et al. **Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats.** Hypertension, v. 50, n. 4, p. 786-91, Oct 2007a.

SOUZA, H. C.; TEZINI, G. C. **Autonomic Cardiovascular Damage during Postmenopause: the Role of Physical Training.** Aging Dis, v. 4, n. 6, p. 320-328, 2013.

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. 786-91, Oct 2007b.

SOWERS, J. R. **Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women.** Arch Intern Med, v. 158, n. 6, p. 617-21, Mar 23 1998.

SOWERS, J. R. et al. **Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis.** Am J Hypertens, v. 6, n. 7 Pt 2, p. 260S-270S, Jul 1993.

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

STANLEY, W. C. et al. **Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart.** Cardiovasc Res, v. 34, n. 1, p. 25-33, Apr 1997.

STRASSER, B. et al. **Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism.** Sports Med, v. 40, n. 5, p. 397-415, May 1 2010.

TIETZE, F. **Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues.** Anal Biochem, v. 27, n. 3, p. 502-22, Mar 1969.

TOMLINSON, K. C. et al. **Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system.** Pharmacol Rev, v. 44, n. 1, p. 103-50, Mar 1992.

TUOMILEHTO, J. et al. **Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.** N Engl J Med, v. 344, n. 18, p. 1343-50, May 3 2001.

VANNINEN, E. et al. **Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Am J Cardiol, v. 70, n. 3, p. 371-8, Aug 1 1992.

VITTINGHOFF, E. et al. **Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.** Ann Intern Med, v. 138, n. 2, p. 81-9, Jan 21 2003.

WICHI, R. et al. **Noninvasive and invasive evaluation of cardiac dysfunction in experimental diabetes in rodents.** Cardiovasc Diabetol, v. 6, p. 14, 2007.

WILLIAMS, M. A. et al. **Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.** Circulation, v. 116, n. 5, p. 572-84, Jul 31 2007.

XU, L.; BADR, M. Z. **Enhanced potential for oxidative stress in hyperinsulinemic rats: imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia.** Horm Metab Res, v. 31, n. 4, p. 278-82, Apr 1999.

YAGIHASHI, S. **Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy.** Diabetes Metab Rev, v. 11, n. 3, p. 193-225, Oct 1995.

7. ANEXOS

Correia Rocha, Alexandre; Moraes-Silva, Ivana C.; Garcia Quinteiro, Hugo Rodrigo; Sartori, Michelle; De Angelis, Kátia

Ajustes agudos, subagudos e crônicos da pressão arterial ao exercício resistido

ConScientiae Saúde, vol. 11, núm. 4, 2012, pp. 685-690

Universidade Nove de Julho

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92924959020>

*conScientiae
Saúde*

ConScientiae Saúde,
ISSN (Versão impressa): 1677-1028
conscientiaesaude@uninove.br
Universidade Nove de Julho
Brasil

Como citar este artigo

Número completo

Mais informações do artigo

Site da revista

www.redalyc.org

Projeto acadêmico não lucrativo, desenvolvido pela iniciativa Acesso Aberto

Ajustes agudos, subagudos e crônicos da pressão arterial ao exercício resistido

Alexandre Correia Rocha¹; Ivana C. Moraes-Silva²; Hugo Rodrigo Garcia Quinteiro³; Michelle Sartori⁴; Kátia De Angelis⁵

Acute, subacute and chronic blood pressure adjustments to resistance exercise

Alexandre Correia Rocha¹; Ivana C. Moraes-Silva²; Hugo Rodrigo Garcia Quinteiro³; Michelle Sartori⁴; Kátia De Angelis⁵

¹Mestre – USJT/SP, Membro do Laboratório de Fisiologia Translacional – Uninove/SP, Professor Titular – Fefis/Unimes. Santos, SP [Brasil].

²Doutora em Ciências – USP, Membro do Laboratório de Hipertensão Experimental, InCOR – HCFMUSP, São Paulo, SP [Brasil].

³Mestrando em Medicina – Uninove, São Paulo, SP, [Brasil].

⁴Mestre em Educação Física – USJT/SP, Membro do Laboratório de Hipertensão Experimental, InCOR – HCFMUSP, São Paulo, SP [Brasil].

⁵Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia) – UFRGS, Professora Titular N3, Uninove, São Paulo, SP [Brasil].

Endereço para correspondência
Kátia De Angelis
Av. Francisco Matarazzo, 612, 1º andar,
05001-100 – São Paulo, SP – Brasil.
prof.kangelis@uninove.br

Resumo

Objetivo: Investigar na literatura as alterações cardiovasculares agudas, subagudas e crônicas diante do exercício resistido (ER). **Método:** Realizou-se uma pesquisa nos indexadores SciELO, Medline e PubMed, com os termos: hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial, hipotensão pós-exercício, exercício resistido, exercício de força e treinamento resistido, em artigos publicados nos últimos 25 anos. Foram incluídos nesta revisão 27 artigos. **Resultados:** O ER pode gerar alterações agudas, subagudas e crônicas na pressão arterial (PA) e essas são influenciadas principalmente pela intensidade do exercício, número de exercícios e massa muscular envolvida. Além disso, o papel do ER na redução da PA ainda não está totalmente esclarecido, principalmente em hipertensos. **Conclusão:** O ER, quando realizado em intensidade adequada e com a devida supervisão profissional, proporciona melhoras osteomusculares além de reduzir ou manter os níveis de PA e, dessa forma, não deve ser negligenciado em programas de treinamento físico voltado para a saúde.

Descritores: Hipertensão; Hipotensão pós-exercício; Pressão arterial; Treinamento de resistência.

Abstract

Objective: To investigate acute, subacute and chronic cardiovascular changes to resistance exercise (RE). **Method:** A survey was conducted in SciELO, Medline and PubMed indexes using the keywords: hypertension, blood pressure, postexercise hypotension, resistance exercise, strength exercise and resistance training. Twenty seven articles published in the last 25 years were considered for this review. **Results:** The RE can promote acute, subacute and chronic changes in blood pressure (BP) that are mainly influenced by exercise intensity, number of exercises and involved muscle mass. Furthermore, the role of RE on BP reduction is still unclear, especially in hypertensive patients. **Conclusion:** The RE performed in properly intensity and with professional supervision, provides musculoskeletal improvement and can reduce or maintain BP levels. Thus, the RE should not be overlooked in physical training programs for health.

Key words: Blood pressure; Hypertension; Post-exercise hypotension; Strength training.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) atinge mais de 30% das pessoas em algumas cidades brasileiras, podendo acometer 75% da população com idade avançada¹. Nesse contexto, uma das alternativas para controle e prevenção dessa doença é a prática regular do exercício físico. Pela facilidade no controle da intensidade e desconhecimento das alterações da pressão arterial (PA) em face de um programa de treinamento de força (TF), os exercícios aeróbios foram os mais estudados e são mais recomendados. Até o início dos anos 1990, o exercício resistido (ER), também chamado de TF, com pesos, contrarresistência ou musculação, não eram recomendados em diretrizes internacionais². Graças aos esforços de diversos autores e ao aumento no número de pesquisas recentemente publicadas, o TF hoje pode ser visto como uma importante conduta complementar para profilaxia e tratamento de doenças crônico-degenerativas para todas as populações, inclusive para os hipertensos³.

Assim, objetiva-se neste estudo investigar na literatura as alterações cardiovasculares agudas, subagudas e crônicas diante do exercício resistido (ER).

Método

Realizou-se uma pesquisa nos indexadores SciELO, Medline e PubMed de artigos publicados nos últimos 25 anos, com os seguintes termos: hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial, hipotensão pós-exercício, exercício resistido, exercício de força e treinamento resistido em diferentes formas combinadas em citações no título ou no resumo. Foram considerados para esta revisão somente artigos em inglês ou português que atendessem os seguintes critérios de inclusão: a) ter utilizado protocolos de exercício resistido, treinamento resistido ou contrarresistência; b) ter avaliado respostas agudas, subaguda ou crônica da PA diante do ER; c)

ter sido realizado em humanos. Após a leitura de títulos e resumos, foram descartados os trabalhos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos e, assim, foram incluídos nesta revisão 27 artigos.

Resultado e discussão

Ajustes agudos da pressão arterial durante o exercício resistido

Durante a realização do ER, a PA aumenta não somente por conta da intensidade do exercício, mas também devido à duração, atingindo seus picos nas últimas repetições e próximo à falha concêntrica, na qual se observa o aumento do componente isométrico e a realização da manobra de Valsalva⁴. Além disso, Nery et al.⁴ evidenciaram resposta pressórica exacerbada em sujeitos com hipertensão, quando comparado com normotensos, independentemente da carga (40% ou 80% da carga máxima dinâmica) utilizada durante o exercício de cadeira extensora até a falha concêntrica. Esses dados reforçam a importância da carga relativa no comportamento da PA, como também a resposta mais acentuada em hipertensos.

No entanto, no estudo realizado por Gordon et al.⁵, os autores não observaram nenhuma intercorrência cardiovascular digna de nota após aplicação do teste de carga máxima dinâmica (supino, *leg press* e extensão de joelhos), em 6.653 indivíduos, entre 20 e 69 anos, normotensos e de hipertensos grau I. Outro fator que influencia a resposta da PA é a massa muscular envolvida durante o exercício. As alterações da PA para os ERs são proporcionais à massa muscular envolvida e ao esforço realizado⁶. De acordo com McCartney et al.⁷, os maiores picos de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (PAS: 320 mmHg e PAD: 250 mmHg) ocorrem quando exercícios envolvendo grandes massas musculares (*leg press*) são realizados. De fato, nesse estudo, as respostas da PAS e PAD foram significativamente maiores no *leg press* unilateral, quando comparadas com a flexão do co-

tovelo unilateral, independentemente da carga (80%, 90%, 95%, e 100% da carga máxima dinâmica). Já Polito et al.⁸ não observaram alterações significantes na resposta da PA, durante a realização da cadeira extensora unilateral e bilateral. Apesar de ainda controverso na literatura, a relação da resposta da PA com a massa muscular envolvida parece ser mais pronunciada quando grupos musculares diferentes são recrutados⁹. Vale ressaltar que o método utilizado (direto ou indireto) para a mensuração da PA, como também a população (hipertenso e normotenso ou sedentário e treinado) investigada nos estudos, podem ter influenciado os resultados.

Já quanto às alterações da PA durante a realização dos ERs de forma contínua e fracionada, os estudos apresentam resultados controversos. No estudo de Polito et al.¹⁰, foi evidenciada uma maior resposta pressórica, quando o exercício de cadeira extensora foi realizado fracionadamente (quatro repetições máximas (RM) com dois segundos de intervalo seguidos de mais quatro RMs), quando comparado com a realização das oito RMs sequenciadas. Segundo os autores, isso pode ser atribuído ao fato de o exercício ter tido dois momentos de início de movimento (retirada da inércia), comprometendo, assim, a utilização da energia elástica muscular e, consequentemente, promovendo uma maior sobrecarga. Já Veloso et al.¹¹ observaram maiores respostas pressóricas durante o exercício realizado de forma contínua. De acordo com Polito et al.¹⁰, diferenças metodológicas podem ter interferido nos resultados, acarretando em respostas distintas.

Efeitos subagudos do exercício resistido: hipotensão pós-exercício

Existem evidências de que uma única sessão de exercício físico aeróbio promove redução da PA e essas respostas podem permanecer por até 22 horas após a realização do exercício¹². No entanto, em relação às alterações da PA ambulatorial os dados são escassos e controversos. Bermudes et al.¹³ verificaram o efeito de uma sessão de ER em forma de circuito em sujeitos

entre 40 e 50 anos, normotensos e sedentários e não observaram nenhuma alteração significativa na PA, após o exercício ou durante o período de sono (avaliada pela Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA), quando comparado ao repouso. Já Mutti et al.¹⁴ verificaram redução da PAS e PAD, após sessão de ER em idosos normotensos, e esses resultados perduraram por pelo menos 60 minutos. Além disso, é importante destacar que sujeitos com maiores valores de PA parecem apresentar maior hipotensão pós-exercício¹⁵. Supostamente, o volume também pode influenciar na magnitude da hipotensão pós-exercício. Mediano et al.¹⁶ verificaram efeito hipotensor em sujeitos com hipertensão controlada por fármacos, após ER de maior volume (três séries de dez RMs), quando comparado com o de menor volume (uma série de dez RMs).

Com relação ao intervalo de recuperação (um, dois ou três minutos) entre as séries de ER, esse parece não influenciar na magnitude da hipotensão pós-exercício¹⁷. Além disso, as realizações de séries contínuas ou fracionadas também não interferem na magnitude da hipotensão em sujeitos normotensos¹⁸. Em geral, ER de baixa intensidade promove maiores efeitos hipotensores; e sujeitos com maiores valores de PA apresentam mais reduções, após o treinamento, sendo esses resultados similares aos observados no treinamento aeróbio¹⁹. Entretanto, os mecanismos que agem de forma subaguda precisam ser mais investigados. Apesar da hipotensão pós-exercício aeróbio já estar bem estabelecida na literatura, os efeitos do ER na PA foram menos estudados. Logo, os possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos nesse fenômeno ainda não foram totalmente esclarecidos. Melo et al.²⁰ verificaram diminuição da PAS e PAD, por dez horas, em mulheres hipertensas em uso de captopril pós-sessão de ER (três séries de 20 repetições, com 40% da carga máxima dinâmica, em seis exercícios) para membros superiores e inferiores. O mecanismo especulado nesse trabalho para a hipotensão pós-exercício foi uma possível vasodilatação muscular

provocada pelo acúmulo de metabólitos (o que é característico do ER), provocando diminuição da RVP e/ou uma possível redução do volume plasmático em razão do extravasamento deste para o líquido intersticial em decorrência da execução do ER, induzindo diminuição do volume sistólico e do Débito Cardíaco (DC)²¹. Rezk et al.²² demonstraram, em um estudo, que houve redução da PAS, após sessão de ER de alta e baixa intensidade; e da PAD, depois da sessão de ER de baixa intensidade associada à redução do DC, mediada por diminuição do volume sistólico, apesar da elevação da FC determinada pelo aumento da ativação simpática e redução da atividade vagal cardíacas, no período de recuperação do ER, em indivíduos normotensos. Nesse aspecto, vale salientar que as flutuações da FC refletem a interação do sistema nervoso simpático e parassimpático e fornecem uma opção para o estudo do sistema nervoso autônomo a partir da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)²³. De forma geral, a VFC representa as oscilações entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) e alterações nesses padrões fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimento na saúde, ou seja, reduções na VFC cardíaca estão associadas a diversas doenças, dentre elas, a hipertensão arterial sistêmica e a morte prematura²⁴. A maioria dos estudos tem como parâmetro a análise da VFC para os exercícios aeróbios, e, em poucos trabalhos, avalia-se a VFC antes, durante e após o ER. No estudo de Paschoa et al.²⁵, foram observadas alterações na VFC durante as fases de repouso, exercício e recuperação, e os resultados demonstram um aumento da VFC, após uma sessão de ER, quando comparado com os valores de repouso em indivíduos jovens normotensos. Maior et al.²⁶ compararam os efeitos de sessões de ER realizadas a 6 RM em comparação a 12 RM, em sujeitos treinados e saudáveis. Segundo os autores, não houve diferença estatística na VFC, quando comparados os momentos pré e pós-exercício entre os grupos 6 RM e 12 RM.

Efeitos crônicos do exercício resistido

O exercício físico crônico, ou treinamento físico, também traz diversos benefícios, conforme sua especificidade, por provocar adaptações importantes, como bradicardia de repouso, elevação do consumo máximo de oxigênio e aumento ou manutenção da massa muscular. Vale ressaltar que a PA é determinada pela interação entre DC e RVP, assim sua redução está intimamente relacionada com a diminuição simultânea ou isolada dessas duas variáveis; contudo, poucos estudos se propuseram a investigar esses possíveis mecanismos envolvidos na redução da pressão arterial pós-treinamento resistido. Observa-se que os mecanismos envolvidos na redução da PA após programas de treinamento aeróbio têm sido relacionados principalmente à diminuição da RVP mediada por adaptações neuro-humorais, vasculares e estruturais, havendo poucos trabalhos que evidenciaram diminuição do DC em hipertensos.

Já o treinamento resistido (TR) também promove alterações estruturais e funcionais que são benéficas para a redução e/ou controle da PA, conforme verificado em alguns estudos a serem descritos a seguir.

Terra et al.²⁷ evidenciaram reduções da PAS (10,5 mmHg), pressão arterial média (6,2 mmHg) e duplo produto em repouso (2218,6 mmHgxbpm) em mulheres idosas sedentárias, com a PA controlada por medicamentos, após 12 semanas de TR. Resultados similares foram observados por Carter et al.²⁸ para a PAS (de 130±3 para 121±2 mmHg) e PAD (de 69±3 para 61±2 mmHg), após programa de TR, por oito semanas, em jovens normotensos, e tal redução não se mostrou associada à diminuição da atividade simpática periférica (medida por meio de microeletrodo no nervo fibular) na população estudada. No entanto, é possível que o TR possa ter diminuído a PA, nesse estudo, por modular a atividade simpática, em outros territórios (atividade simpática para os rins, por exemplo). Portanto, não seria detectável pela medida da atividade simpática no nervo fibular. No estudo

realizado por Tinken et al.²⁹, em jovens normotensos, também foi observado aumento no diâmetro da artéria braquial, melhora da função endotelial e remodelamento vascular, após oito semanas de TR (preensão manual). Tais resultados foram dependentes do aumento do *shear stress* no local, o que favoreceu uma maior biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) nessa melhora da função arterial, após o TR. Entretanto, a participação do NO mostrou-se tempo-dependente, uma vez que os valores aumentados nas primeiras semanas do TR retornaram a níveis basais na oitava semana. Segundo os autores, adaptações estruturais e funcionais no leito arterial exercitado, decorrentes do TR, permitem que os valores de NO retornem aos níveis basais com o passar das semanas de treinamento. Apesar de ainda não serem claras as adaptações da PA em resposta ao TR, outros fatores como alterações metabólicas (melhora da sensibilidade à insulina, aumento e/ou manutenção HDL colesterol e redução e/ou manutenção do LDL colesterol) e osteomusculares (aumento da força, massa muscular e densidade mineral óssea e redução da gordura corporal), que contribuem para o surgimento e/ou agravamento da HAS e comorbidades associadas são influenciados de forma positiva pelo TR³⁰.

Considerações finais

A maioria dos estudos que avaliaram os efeitos do ER envolveu sujeitos normotensos, assim, ainda não estão claros os efeitos desse exercício em hipertensos. O ER provoca importantes alterações hemodinâmicas durante sua execução, as quais devem ser devidamente controladas, sobretudo em hipertensos. Além disso, o ER pode promover um efeito hipotensor após uma sessão de exercício. Entretanto, a magnitude e a duração dessa resposta dependem da organização da sessão de treinamento (série, intervalo, número e tipo de exercício). Mesmo existindo poucas evidências a respeito das adaptações crônicas ao TR e suas ações

diretas no controle da PA, principalmente em hipertensos, fica claro que esse tipo de exercício promove alterações positivas que, indiretamente, podem contribuir de forma efetiva para o controle e/ou prevenção dessa doença e/ou de suas complicações associadas.

Dessa forma, esse tipo de treinamento, quando realizado em intensidade adequada e com a devida supervisão profissional, proporciona melhoras osteomusculares além de reduzir ou manter os níveis de PA, e, portanto, não deve ser negligenciado em programas de treinamento físico voltado para a saúde.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Supl.1):S1-51.
2. Umpierre D, Stein R. Efeitos hemodinâmicos e vasculares do treinamento resistido: implicações na doença cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2007;89:256-62.
3. American Heart Association. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology. Circulation. 2000;101:828.
4. Nery SS, Gomides RS, Silvia GV, Forjaz CLM, Mion Junior D, Tinucci T. Intra arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low and high intensity resistance exercise. Clinics. 2010;65(3):271-7.
5. Gordon NF, Kohl HW, Pollock ML, Vaandrager H, Gibbons LW, Blair SN. Cardiovascular safety of maximal strength testing in healthy adults. Am J Cardiol. 1995;76:851-3.
6. Wallace JP. Exercise in hypertension. Sports Med. 2003;33:585-98.
7. McCartney N. Acute responses to resistance training and safety. Med Sci Sports Exerc. 1999;31:31-7.
8. Polito MD, Rosa CC, Schardong P. Respostas cardiovasculares agudas na extensão do joelho realizada em diferentes formas. Rev Bras Med Esp. 2004;10:173-7.

9. Lamotte M, Niset G, Borne PV. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(1):12-7.
10. Polito MD, Simão R, Lira VA, Nóbrega, ACL, Farinatti PTV. Séries fracionadas de extensão do joelho proporciona maiores respostas cardiovasculares que séries contínuas. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):382-7.
11. Veloso U, Monteiro W, Farinatti P. Do continuous and intermittent exercise sets induce similar cardiovascular responses in the elderly women? *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(2):85-90.
12. Brandão Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barreto AC, Krieger EM, Negrão CE. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:676-82.
13. Bermurdes AMLM, Vassallo DV, Vasquez EC, Lima EG. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive individuals undergoing two single exercise sessions: resistive exercise training and aerobic exercise training. *Arq Bras Cardiol.* 2003;82(1):65-71.
14. Mutti LC, Simão R, Dias I, Figueiredo T, Salles BF. Efeito hipotensivo do treinamento de força em homens idosos. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(2):111-5.
15. Brum PC, Rondon MUP, Silva GJJ, Krieger EM. Hipertensão arterial e exercício físico aeróbio. In: Negrão CE, Barreto ACP. (Org). *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata.* Manole: São Paulo; 2005.
16. Mediano MFF, Paradino V, Simão R. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(6):337-40.
17. Veloso J, Polito MD, Riera T, Celes R, Vidal JC, Bottaro M. Efeitos do intervalo de recuperação entre as séries sobre a pressão arterial após exercícios resistidos. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):512-8.
18. Maior AS, Santos FG, Freitas JGP, Pessin AC, Figueiredo T, Dias I, Salles BF, Simão R. Efeito hipotensivo do treinamento de força em séries contínuas e fracionadas. *Rev SOCERJ.* 2009;22(3):1-7.
19. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensive. *J Appl Physiol.* 1987;63:270-6.
20. Melo CM, Alencar-filho AC, Tinucci T, Mion JR, Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive woman receiving captopril. *Blood Pressure Monitoring.* 2006;11:183-9.
21. Bush JA, Kraemer WJ, Mastro AM, Triplet-McBride NT, Volek JS, Putukian M, Sebastianelli WJ, Knuttgen H. Exercise and recovery responses of adrenal medullary neurohormones to heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:554-9.
22. Rezk CC, Marache RCB, Tinuci T, Mion JD, Forjaz CLM. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98:105-12.
23. Lopes A, Dias V, Cunha GS, Oliveira AR, Stocchero, C. Variabilidade da frequência cardíaca: método não invasivo de avaliação do limiar ventilatório. *Rev Bras Fisiol do Exerc.* 2009;8:99-105.
24. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24:205-17.
25. Paschoa DC, Coutinho JFS, Almeida MB. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no exercício de força. *Rev SOCERJ.* 2006;19:385-90.
26. Maior AS, Netto CF, Eichwald A, Druck G, Villaça C, Foschiera RS, Oliveira WB, et al. Influência da intensidade e do volume do treinamento resistido no comportamento autonômico cardíaco. *Rev SOCERJ.* 2009;22(4):201-9.
27. Terra DF, Mota MR, Rabelo HT, Bezerra LMA, Lima RM, Ribeiro AG, Vinhal PH, et al. Reduction of pressure and double product at rest after resistance exercise training in elderly hypertensive women. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:247-79.
28. Carter JR, Ray CA, Downs EM, Cooke WH. Strength training reduces arterial blood pressure but not sympathetic neural activity in young normotensive subjects. *J Appl Physiol.* 2003;94:2212-6.
29. Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Dawson EA, Cable T, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension.* 2010;55:312-8.
30. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. *Circulation.* 2007;116:572-84.

Menopause - The Journal of The North American Menopause Society
AEROBIC TRAINING INDUCED ADITIONAL CARDIAC BENEFITS THAN
RESISTANCE TRAINING IN DIABETIC MENOPAUSED RATS
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	AEROBIC TRAINING INDUCED ADITIONAL CARDIAC BENEFITS THAN RESISTANCE TRAINING IN DIABETIC MENOPAUSED RATS
Article Type:	Original Study
Keywords:	resistance exercise; aerobic exercise; menopause; diabetes; cardiac function; oxidative stress.
Corresponding Author:	Katia De Angelis, PhD Nove de Julho University Sao Paulo, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Nove de Julho University
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Hugo Quinteiro
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Hugo Quinteiro Morgana Buzin Filipe F Conti Danielle Silva Dias Diego Figueroa Maria-Claudia Irigoyen Iris C Sanches Katia De Angelis, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	The aim of this study was to evaluate the effects of exercise aerobic or resistance exercise training on cardiac morphometric, functional and oxidative stress parameters in rats undergoing to ovarian hormones deprivation and diabetes. Female Wistar rats (200-220g) were divided into a sedentary euglycemic control group (ES) and 3 ovariectomized (bilateral removal of the ovaries) and diabetic groups (streptozotocin, 50 mg/kg, iv), as follows: sedentary (DOS), underwent aerobic exercise training (DOTA) or resistance exercise training (DOTR). After 8 weeks of resistance (ladder) or aerobic (treadmill) training, left ventricle (LV) function and morphometry were evaluated by echocardiography and oxidative stress was evaluated on LV. DOS group presented increased LV end diastolic diameter (LVDIA) and relative wall thickness (RWT), and these changes were attenuated in DOTA and DOTR groups. Systolic and diastolic functions were impaired in the DOS when compared to ES and just DOTA reversed these dysfunctions. The lipid peroxidation (LPO) and the glutathione redox balance (RB) were improved in both trained groups when compared to DOS groups. The glutathione peroxidase and superoxide dismutase were higher in the DOTA group than other studied groups. Correlation were observed between: LPO and LVDIA ($r=0.55$), RB and RWT ($r=0.62$); and LPO and RWT ($r=-0.60$). In conclusion, aerobic or resistance exercise training induced attenuation of cardiac morphometric dysfunctions associated with reduction in oxidative stress in an experimental model of diabetes and

menopause. However, only dynamic aerobic exercise training was able to attenuate the systolic and diastolic dysfunction in this condition.

Additional Information:

Question

Response

April 24, 2014.

To
Menopause Editor

Dear Sir,

Please consider for publication in the Menopause an original manuscript by Quinteiro et al. entitled "AEROBIC TRAINING INDUCED ADITIONAL CARDIAC BENEFITS THAN RESISTANCE TRAINING IN DIABETIC MENOPAUSED RATS".

Given the importance of cardiomyopathy in the survival of diabetic population, particularly after menopause, the results of this study show that aerobic or resistance exercise training induced attenuation of cardiac morphometric dysfunctions associated with reduction in oxidative stress in an experimental model of diabetes and menopause. However, only dynamic aerobic exercise training was able to attenuate the systolic and diastolic dysfunction in this condition. This study shed light on a relatively large population of women who are postmenopausal with diabetes.

The undersigned authors transfer all copyright ownership of the manuscript to Menopause. The undersigned warrants that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. The authors confirm that they have reviewed and approved the final version of manuscript.

Thank you for the opportunity.

Sincerely,

Kátia De Angelis, PhD

Universidade Nove de Julho - Science Rehabilitation Program.

Rua Vergueiro, 235, Sao Paulo, SP, Brazil, 01504001

Phone: 55 11-33859154

E-mail: prof.kangelis@uninove.br

**AEROBIC TRAINING INDUCED ADITIONAL CARDIAC BENEFITS
THAN RESISTANCE TRAINING IN DIABETIC MENOPAUSED RATS**

Hugo Quinteiro¹, Morgana Buzin¹, Filipe Fernandes Conti¹, Danielle da Silva Dias¹,
Diego Figueroa², Maria Cláudia Irigoyen², Iris Callado Sanches¹, Kátia De Angelis¹

¹Laboratory of Translational Physiology, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil

²Hypertension Unit, Heart Institute (InCor), School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Short title: Aerobic vs. Resistance training in STZ-OVX rats.

Corresponding author

Kátia De Angelis

Rua Vergueiro, 235, Sao Paulo, SP, Brazil.

ZIP CODE - 01504001

Fone: 55 11 3385-9154

FAX: 55 11 3385-9154

Email: prof.kangelis@uninove.br

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of exercise aerobic or resistance exercise training on cardiac morphometric, functional and oxidative stress parameters in rats undergoing to ovarian hormones deprivation and diabetes. Female Wistar rats (200-220g) were divided into a sedentary euglycemic control group (ES) and 3 ovariectomized (bilateral removal of the ovaries) and diabetic groups (streptozotocin, 50 mg/kg, iv), as follows: sedentary (DOS), underwent aerobic exercise training (DOTA) or resistance exercise training (DOTR). After 8 weeks of resistance (ladder) or aerobic (treadmill) training, left ventricle (LV) function and morphometry were evaluated by echocardiography and oxidative stress was evaluated on LV. DOS group presented increased LV end diastolic diameter (LVDIA) and relative wall thickness (RWT), and these changes were attenuated in DOTA and DOTR groups. Systolic and diastolic functions were impaired in the DOS when compared to ES and just DOTA reversed these dysfunctions. The lipid peroxidation (LPO) and the glutathione redox balance (RB) were improved in both trained groups when compared to DOS groups. The glutathione peroxidase and superoxide dismutase were higher in the DOTA group than other studied groups. Correlation were observed between: LPO and LVDIA ($r=0.55$), RB and RWT ($r=0.62$); and LPO and RWT ($r=-0.60$). In conclusion, aerobic or resistance exercise training induced attenuation of cardiac morphometric dysfunctions associated with reduction in oxidative stress in an experimental model of diabetes and menopause. However, only dynamic aerobic exercise training was able to attenuate the systolic and diastolic dysfunction in this condition.

Key words: resistance exercise, aerobic exercise, menopause, diabetes, cardiac function, oxidative stress.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality among females in many countries [1-3] and CVD incidence increases significantly in women after menopause [4-6]. Although the mechanisms through which the prevalence of cardiac diseases increases during the climacteric stage are not well established, it is suggested that estrogen promotes cardioprotection in women before menopause, reducing the incidence of these diseases in relation to men [7].

Indeed, diabetic individuals are more prone to congestive cardiac insufficiency, regardless of the presence of coronary disease or hypertension, and CVD is the leading cause of mortality among diabetic patients. This is well related to the presence of diabetic cardiomyopathy, which is well documented in experimental, clinical and epidemiological studies. Around 60% of normotensive diabetic patients have left ventricle (LV) systolic and diastolic dysfunctions, and reduction of maximum oxygen consumption (VO₂ max.) [8, 9]. Abnormalities in cardiac function, reduction of peak LV pressure, as well as reduction of contraction and relaxation derivatives of the LV happen in animals with diabetes by STZ [10, 11]. The LV dysfunctions were observed in diagnosis of patients with diabetes, with or without manifestation of cardiac disease [12, 13].

Functional abnormalities of the cardiac muscle in diabetes have been related to hyperglycemia by some authors [14, 15], but others believe it to be independent of glycemic control [16]. Moreover, studies have reported that insulin resistance and hyperinsulinemia increase lipid peroxidation and reduce antioxidants in the plasma, suggesting that both are interconnected [17,18]. The increase in oxidative stress was related to hyperinsulinemia and to reduced concentrations of catalase (CAT) in animals [18]. These evidences, among others, have led many researchers to suggest that the excessive increase in reactive species of oxygen can be

considered a mechanism involved in the development of insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. However, it is unclear the role of the association of hyperglycemia and ovarian hormones deprivation in cardiac dysfunction and the role of oxidative stress in this process.

On the other hand, the benefits of aerobic or resistance exercise training for metabolic control in diabetic patients are well documented. However, few studies evaluated the effects of these types of training on cardiac dysfunctions in diabetes or ovarian hormones deprivation. In an experimental model with female rats in menopause, we have shown that dynamic aerobic physical training induced reduction of body weight, rest bradycardia, normalization of PA values, and improvement in baroreflex associated with decreased oxidative stress [19]. We also reported hemodynamic and autonomic improvement in diabetic ovariectomized rats [20]. Furthermore, a meta-analysis concluded that resistance training has an important role in the control of risk factors such as obesity, glycated hemoglobin, and systolic arterial pressure, and should be indicated in the management of the diabetes [21]. It is worth remembering that after menopause women present reduction in their exercise capability, physical strength, and bone mass, as well as increase in body weight and prevalence of DM, osteoporosis, and cardiovascular diseases [5].

Therefore, the present study aims to test the hypothesis that aerobic or resistance exercise training can induce cardiac benefits related to the reduction of oxidative stress parameters in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes.

METHODS

Experiments were performed using 32 female Wistar rats (10 weeks) obtained from the Animal Shelter of University of Sao Paulo, Brazil. The rats received standard laboratory chow (Nuvital, Colombo, Brazil) and water ad libitum. The animals were housed in individual cages in a temperature-controlled room (22°C) with 12-h dark-light cycle. Four experimental groups were used in this study: euglycemic sedentary (ES, n=8), diabetic ovariectomized sedentary (DOS, n=8) or submitted to aerobic (DOTA, n=8) or resistance (DOTR, n=8) exercise training protocol. All rats were treated similarly in terms of daily manipulation. All surgical procedures and protocols were in accordance with the International Animal Care and Use Committee and were approved by University of Sao Paulo Ethical Committee (protocol number 0984/08).

Ovariectomy

At 10-12 weeks old, animals were anesthetized (80 mg/kg ketamine and 12 mg/kg xylazine), the oviduct was sectioned and the ovary removed as described in detail elsewhere [19-22]. Data from our laboratory have demonstrated that the estrogen concentration, measured by immunoassay, was 39 ± 7 pg/ml in healthy female rats. However, in the present study estrogen concentration was non-detectable in ovariectomized studied groups, thus confirming ovarian hormone deprivation [20].

Diabetes

Five days after ovariectomy, the animals were made diabetic by a single injection of STZ (50 mg/kg IV; Sigma Chemical Co) dissolved in citrate buffer (pH 4.5) after 6 hours of fasting [20, 23].

Glycemia

Blood samples (50 µL) were collected to measure glycemia 72 hours after STZ injection and at the end of the protocol with a Gluco test (Advantage, Roche Laboratories)[20, 23].

Aerobic exercise training

All animals were adapted to a motor treadmill (Imbramed TK-01, Brazil) (10 min/day; 0.3 km/h) for 1 week before the beginning of the exercise training protocol. Sedentary and trained rats underwent a maximum running test as described in detail in a previous study[24]. Tests were performed at the beginning of the experiment and in the 4th and 8th weeks of the training protocol. The purpose of the test was to determine physical capacity and exercise training intensity in treadmill. After adaptation, the sedentary group underwent exercise only during the maximum running test. However, the animals were placed on the stationary treadmill at least three times a week to provide a similar environment. Aerobic training was performed on a motor treadmill (Imbramed TK-01, Brazil) at low-to-moderate intensity (40-60% of maximum running speed) for 1 h a day, 5 days a week for 8 weeks, with a gradual increase in speed from 0.3 to 1.0 km/h (1st wk.: 0.3-0.6 km/h; 2nd-4th wk.:0.3-0.8 km/h; 5th-8th wk.: 0.6-1.0 km/h) [20, 22].

Resistance exercise training

This protocol was performed in a ladder adapted for rats, as previously described in detail [23]. The animals were adapted to the act of climbing for 5 consecutive days, before the maximal load test. The test consisted of an initial load of 75% of the body weight. After completing the first climb, a 2-min resting period preceded the following climb. For this next climb, the load was increased by another 15 %, 25% or 40% of body weight in the test performed at 1st, 4th and 8th weeks of the protocol, respectively. This increment was repeated successively until the animal could not complete the climb bearing the load (maximum of 6 climbs). The protocol of resistance exercise training was performed using the normalized value of maximal load for each rat, and was adjusted weekly, according to the body weight of the animal. The resistance exercise training protocol was performed during 8 weeks, 5 days a week and at moderate intensity (40-60% of the maximal load) as recommend for diabetic or disease patients[25,26] , with 15 climbs per session and a 1-min time interval between climbs.

Echocardiographic Measurements

Echocardiography was performed by a double-blinded observer, under the guidelines of the American Society of Echocardiography, at the end of the protocol. Rats were anesthetized (80 mg/kg Ketamine and 12 mg/kg Xylazine), and images were obtained with a 10-14 mHz linear transducer in a SEQUOIA 512 (ACUSON Corporation, Mountain View, CA) for measurements of morphometric parameters: left ventricular (LVM) mass (corrected by body weight), LV cavity in diastole (LVIDIA) and relative wall thickness (RWT); systolic function

parameters: velocity of circumferential fiber shortening (VCF) and fractional shortening (FS); and diastolic function parameters: LV isovolumetric relaxation time (IVRT) and E wave deceleration time of (Desac E) as described in detail elsewhere [10,12].

Oxidative stress evaluations

After cardiac evaluations, the animals were euthanized, the LV were rapidly removed, washed in saline phosphate buffer (PBS), weighed and frozen at -70°C until analysis for oxidative stress analyses. The remainder of the LV was placed in an ice-cold solution containing 140 mM KCl and 20 mM HEPES (pH 7.4). The LV were homogenized using an Ultra Turrax blender and 1 g of tissue per 5 ml of a 1.15% (w/v)-KCl and 20-mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) solution. The homogenates were then centrifuged at 600 g for 10 min at 2°C to remove nuclei and cell debris, as described elsewhere. Protein was determined by the method of Lowry et al. [27] using bovine serum albumin as the standard.

Protein carbonylation was measured by a method uses the a reaction of protein carbonyl groups with 2,4- dinitrofenylhydrazine (DNPH) to form a 2,4-dinitrophenylhydrazone , which can be measured spectrophotometrically as previously described by Reznick & Packer [28]. The product of the reaction was measured at 360nm. Results were expressed as nmDNPH/mg of protein.

Lipoperoxidation (LPO) was assessed chemiluminescence (CL) assay that was carried out with an LKB Rack Beta liquid scintillation spectrometer 1215 (LKB Producer AB) in the out-of-coincidence mode at room temperature (25°C to 27°C). The supernatants were diluted in 140 mmol/L KCl and 20 mmol/L phosphate buffer, pH 7.4, and added to glass tubes, which were

placed in scintillation vials; 3 mmol/L *tert*-butylhydroperoxide was added, and CL was determined up to the maximal level of emission[29].

Antioxidant enzyme activities: The quantification of SOD activity, expressed as U/mg protein, was based on the inhibition of the reaction between O₂⁻ and pyrogallol [30]. CAT activity was determined by measuring the decrease in H₂O₂ absorbance at 240 nm. CAT concentration was expressed as μ mol H₂O₂ reduced/min/mg protein [31]. GPx activity was expressed as nmol peroxide/hydroperoxide reduced/min/mg protein and was based on the consumption of NADPH at 480 nm [32].

To determine reduced (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) concentration, tissue was deproteinized with 2 mol/l perchloric acid, centrifuged for 10 min at 1000 g, and the supernatant was neutralized with 2 mol/l potassium hydroxide. The reaction medium contained 100 mmol/l phosphate buffer (pH 7.2), 2 mmol/l nicotinamide dinucleotide phosphate acid, 0.2 U/ml glutathione reductase, and 70 mmol/l 5,50 dithiobis (2-nitrobenzoic acid). To determine reduced glutathione, the supernatant was neutralized with 2 mol/l potassium hydroxide, to react with 70 mmol/l 5,50 dithiobis (2-nitro benzoic acid), and the absorbance values measured at 420 nm [33].

Statistical analysis

Data are reported as means \pm SEM. One-way ANOVA followed by the Student-Newman-Keuls *post-hoc* test was used to compare groups. Pearson correlation was used to study the association between variables. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$ for all tests.

RESULTS

Metabolic parameters

At the beginning of the protocol, when the animals were divided into their respective groups for subsequent ovariectomy procedure and diabetes induction, body weight was similar between groups. However, at the end of the protocol, the diabetic animals presented reduced body weight when compared to the euglycemic group. Regarding to values of fasting glucose levels measured at the beginning and at the end of the protocol, as expected, the diabetic groups had higher blood glucose levels than euglycemic animals and the exercise training did not change the glycemic levels (Table 1).

Exercise capacity

Regarding the running time in maximal treadmill exercise test, the group underwent aerobic training (DOTA) exercise training showed an increase in running time after 8 weeks of aerobic exercise training, indicating the effectiveness of the exercise training protocols used.

The animals subjected to resistance exercise training (DOTR) showed increased maximal load when compared to sedentary animals (ES and DOS) at the end of the resistance training protocol (Table 1).

LV Morphometry, diastolic and systolic functions

The LVM and RWT were lower and LVDIA was increased in the DOS group when compared to ES animals, however the both types of exercise training were able to normalize these variables.

The DOS group showed a reduced FE, VEC and FS in comparison to ES and the aerobic exercise training was able to attenuate these systolic dysfunctions. In this sense the DOTA group had higher systolic function as compared to DOS and DOTR groups, but still lower in relation to the ES group. The IRT and desac E were increased in DOS animals in relation to ES animals and these diastolic dysfunctions were partially attenuated only by aerobic training (DOTA).

Oxidative stress

The diabetes associated with ovariectomy (DOS) induced an increase in LPO when compared to ES group. The aerobic and resistance exercise training showed lower values when compared to the ES and DOS groups. The protein carbonyls were increased in all diabetic groups (DOS, DOTA and DOTR) in relation to ES group.

The CAT was increased in ovariectomized diabetic group (DOS) and trained groups (DOTA and DOTR) when compared to the ES group. The GPx was higher in diabetic groups than control group (ES). The trained groups (DOTA and DOTR) showed an additional increase of cardiac GPx when compared to ovariectomized diabetic group (DOS). The group undergoing to aerobic training (DOTA) showed a further increase of GPx when compared to the resistance group (DOTR). The SOD was also increased in all diabetic ovariectomized groups when compared to control group (ES). However, only

aerobic exercise training (DOTA) induced an additional increase of this variable in relation to DOTR and DOS groups.

The concentration of the total glutathione did not differ between groups. The concentration GSH was lower in DOTA in relation to the other groups (ES, DOS and DOTR). However, the concentration of GSSG was higher in DOS and DOTR groups when compared to the ES group, but this change was not observed in DOTA group. The glutathione redox balance (GSH/GSSG) was lower in diabetic groups (DOS, DOTA and DOTR) compared to the ES group. However, the trained groups (DOTA and DOTR) had an attenuation of this impairment, as presented higher values of redox ratio in relation to DOS group (Table 3).

Correlation

Table 4 shows the correlation analysis between variables in the diabetic groups (DOS, DOTA and DOTR, n= 5-7 animals per group). We observed a positive correlation between LPO and CARB. Additionally, there was a positive correlation between LPO and LVDIA and negative correlation between LPO and RWT. We observed a negative correlation between redox balance and CARB ($r=-0.58$, $p<0.05$). The glutathione redox ratio was inversely correlated with the LPO and carbonyls, as well as positively correlated with the RWT. Moreover, we observed a negative correlation between VCF and Desac E ($r=-0.65$).

DISCUSSION

In the present study, we associated the ovarian hormone privation to an experimental diabetes model induced by the injection of streptozotocin (STZ). STZ destroys pancreatic β cells, resulting in deficient insulin secretion. This model of diabetes has been widely used in the literature concerning the study of the relation between diabetes and autonomic cardiovascular dysfunction [34]. Rats with STZ-induced diabetes shows many of the alterations derived from non-controlled diabetes in humans with diabetes type I, such as hyperglycemia, hypoinsulinemia, glycosuria, and weight loss [35-37]. Indeed, in the present study, we did observe a hyperglycemia and reduced body weight in animals with STZ-induced diabetes in relation to the euglycemic control group.

Considering additionally that menopause has been associated to impairment in exercise capacity, muscle strength (sarcopenia), mineral bone density, osteoporosis as well as an increase of body weight, hiperglicemia and cardiovascular diseases [4,5] we have chosen an experimental model of menopause induced by ovariectomy to study alterations derived from ovarian hormone suppression, mimicking the status of menopause [19,22,38,39].

The benefits of aerobic exercise training have been widely investigated in many physiological (aging, menopause) and pathological (diabetes, hypertension) situations; however the scientific community has, in the last years, turned its attention to the effects of resistance exercise training. This is due to its accessibility and large acceptance by the population, especially in gyms and physical activity incentive programs. Unlike aerobic training, the prescription of resistance training allows the modulation of many parameters, such as the number of repetitions, of series, the load intensity, and the duration of the intervals between one series and the next [40]. The possible combinations of these variables change the acute and chronic

physiological effects of resistance training, making the use of this type of exercise difficult for risk populations. Indeed, the international guidelines increasingly suggest resistance exercise training in association to aerobic exercise training as an important non-pharmacological conduct to prevention and/or attenuation of many risk factors to metabolic and cardiovascular diseases [41-43]. In the present study, we have shown improvement in specific physical capacity (aerobic or resistance) according to training type.

We have also confirmed in female ovariectomized rats data from the literature in relation to cardiac dysfunction induced by STZ-induced diabetes in male rats, which is related to alterations in the LV morphometry and impairment in the LV systolic and diastolic functions [44-45]. In fact, in the evaluation of male rats with STZ-induced diabetes, Wichi et al. [46] have also shown systolic and diastolic cardiac dysfunction by means of the echocardiogram as well as by direct measure of the function through catheterization of the LV, and alterations in cardiac morphometry similar to those observed in the present study. The ovariectomized diabetic group (DOS) presented reduction in the RWT and LVM and increase of LVDIA, which are evidence of diabetic cardiomyopathy.

In relation to morphometric parameters, the animals that underwent exercise training (DOTA or DOTR) presented increase in the RWT and reduction in the LVDIA, resulting in LVM increase in relation to the DOS group, which can be interpreted as a normalization in relation to the euglycemic groups, suggesting attenuation of diabetic cardiomyopathy.

Oxidative stress evaluations showed increased parameters of damage, such as LPO and CARB, in LV tissue in the presence of association of ovarian hormone privation and diabetes (DOS vs. ES). We have previously reported increased heart LPO in ovariectomized rats [19] and in skeletal muscle of male diabetic rats [11]. Interesting, there was an increase in the activity of

the main antioxidant enzymes (CAT, SOD, and GPx) in DOS group as compared to ES. Probably these changes represents an attempt to counterbalance the increase in reactive oxygen species in this pathophysiological condition. In fact, the analysis of the glutathione redox balance, an excellent index of oxidative stress, showed markedly decrease in DOS as compared to ES group, confirming increased oxidative in DOS groups that probably was related to unfavorable changes in cardiac morphometry. Additionally, it is worth noting that the redox balance was also correlated with reduced LPO and damage to proteins (carbonyl), suggesting that animals with impairment in redox balance presented increased LPO and protein carbonylation.

Importantly, the applied protocols of aerobic or resistance exercise induced attenuation of the oxidative stress condition by an adaptive response to both types of training consisting of an increase of antioxidant enzyme defense, reduction of LPO and normalization of the glutathione redox balance. In aerobic trained ovariectomized rats we also previously observed reduced LPO and increased SOD associated with improvement in autonomic control of circulation [19]. Indeed, we observed a positive correlation between the LPO and RWT, showing that ovariectomized diabetic rats with lower LPO in the heart tissue had the highest wall thickness. In addition, the LPO was correlated with LVDIA, showing that reduction of LPO was associated with lower LV dilation. These findings show that this reduction of oxidative stress parameters in the trained groups was associated with improvements in cardiac morphometry.

Moreover, the results of the present study show that aerobic exercise training induces attenuation of the LV systolic and diastolic dysfunctions in an experimental model of diabetes and menopause. However, resistance exercise training did not induce such benefits. In these

sense we previously observe improvement in contractile and relaxation in isolated hearts of male diabetic rats that underwent aerobic training [44].

Considering that diabetic patients as well postmenopausal women are normally elder and sedentary, with reduced muscular strength and resistance [47], the resistance training can promote improvement in muscular strength and resistance and in functional capacity, contributing to general health and life quality [25,48]. Furthermore, it is also able to reduce risk factors involved in the development of cardiovascular diseases [41]. A reduction in the percentage of body fat and increase in muscular mass and strength were observed in women in post-menopause submitted to resistance training [49]. Our results showed that resistance exercise training improved load capacity and do not induce any adverse effects on diabetic cardiomyopathy. Therefore, considering the importance of prescribing resistance exercises to maintain joint health, our results suggest that it could be safely prescribed, in moderate intensity and using dynamic movements, associated to aerobic exercise training in the management of cardiac dysfunctions observed in diabetes and after estrogen hormones deprivation.

In conclusion, aerobic or resistance exercise training induced attenuation of cardiac morphometric dysfunction associated with oxidative stress reduction in an experimental model of diabetes and menopause. However, only the dynamic exercise training was able to attenuate the systolic and diastolic dysfunctions in this condition.

SOURCE OF FUNDING

This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-PROSUP), São Paulo Research Foundation (FAPESP: 2012/20141-5,

2007/57595-5, 2007/52419-4) and CNPq (563961/2010-4, 479766/2011-8). K.D.A. and M.C.I. are the recipients of CNPq-BPQ fellowships.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES:

1. Castanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HC, de Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health* 2001; 1:3.
2. NAHAS MV: Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo. Londrina: Midiograf; 2001.
3. Bouchard C. Atividade física e obesidade. Barueri - SP: Manole; 2003.
4. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115(11):1481-1501.
5. Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev* 1995; 17(2):287-302.
6. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Modena MG: Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6):325-328.
7. Miller VM. Gender, estrogen, and NOS: cautions about generalizations. *Circ Res* 1999; 85(11):979-981.
8. Zaslavsky LM, Pinotti AF, Gross JL. Diastolic dysfunction and mortality in diabetic patients on hemodialysis: a 4.25-year controlled prospective study. *J Diabetes Complications* 2005; 19(4):194-200.
9. Brandenburg SL, Reusch JE, Bauer TA, Jeffers BW, Hiatt WR, Regensteiner JG. Effects of exercise training on oxygen uptake kinetic responses in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(10):1640-1646.
10. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. *J Clin Invest* 1990; 86(2):481-488.
11. De Angelis K, Cestari IA, Barp J, Dall'Ago P, Fernandes TG, de Bittencourt PI, Bello-Klein A, Bello AA, Llesuy S, Irigoyen MC. Oxidative stress in the latissimus dorsi muscle of diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(11):1363-1368.
12. Vanninen E, Mustonen J, Vainio P, Lansimies E, Uusitupa M. Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992; 70(3):371-378.

13. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, Capaldo B. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13(4):321-324.
14. Felicio JS, Ferreira SR, Plavnik FL, Moises V, Kohlmann O, Jr., Ribeiro AB, Zanella MT. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2000; 13(11):1149-1154.
15. Sanchez-Barriga JJ, Rangel A, Castaneda R, Flores D, Frati AC, Ramos MA, Amato D. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Arch Med Res* 2001; 32(1):44-47.
16. Beljic T, Miric M. Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients. *Acta Diabetol* 1994; 31(3):147-150.
17. Mizuno T, Matsui H, Imamura A, Numaguchi Y, Sakai K, Murohara T, Okumura K. Insulin resistance increases circulating malondialdehyde-modified LDL and impairs endothelial function in healthy young men. *Int J Cardiol* 2004; 97(3):455-461.
18. Xu L, Badr MZ. Enhanced potential for oxidative stress in hyperinsulinemic rats: imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia. *Horm Metab Res* 1999; 31(4):278-282.
19. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, Consolim-Colombo F, Bello-Klein A, De Angelis K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension* 2005; 46(4):998-1003.
20. Souza, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza LE, Irigoyen MC, De Angelis K. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension* 2007; 50(4):786-791.
21. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med* 2010; 40(5):397-415.
22. Flues K, Paulini J, Brito S, Sanches IC, Consolim-Colombo F, Irigoyen MC, De Angelis K. Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular benefits after ovarian hormones deprivation. *Maturitas* 2009; 65(3):267-271.
23. Sanches, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, Angelis KD. Standardization of Resistance Exercise Training: Effects in Diabetic Ovariectomized Rats. *Int J Sports Med* 2013; 34:1-7.
24. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:38.
25. ACSM: Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição, vol. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
26. Federation ID: Diabetes Atlas, 4th edition edn; 2009.
27. Lowry OH, Rosebrough NJ, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1):265-75.
28. Reznick AZ & Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233:357-363.

45. Schaan BD, Dall'Ago P, Maeda CY, Ferlin E, Fernandes TG, Schmid H, Irigoyen MC. Relationship between cardiovascular dysfunction and hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(12):1895-1902.
46. Wichi RB, Malfitano, C, et al. Noninvasive and invasive evaluation of cardiac dysfunction in experimental diabetes in rodents. *Cardiovascular Diabetology* 2007; 6-14.
47. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Jr., Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit* 2006; 11(4):183-189.
48. Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força. Porto Alegre: Artes Médicas do Sul; 1999.
49. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, Fernandes CE: Effects of resistance training and soy isoflavone on body composition in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010:156037.

FIGURES CAPTIONS

Figure 1. Redox glutathione balance (GSH/GSSG) in the studied groups. * $p < 0.05$ vs. ES; # $p < 0.05$ vs. DOS.