

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde  
Área de Concentração: Fatores de Risco para Doença Coronária  
Tese de Doutorado**

**Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo,  
Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal em  
Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica**

Fabício Edler Macagnan

**Porto Alegre  
2007**

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração: Fatores de Risco para Doença Coronária**  
**Tese de Doutorado**

**Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo,  
Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal em  
Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica**

Aluno: Fabrício Edler Macagnan  
Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese  
Co-orientador: Profa. Dra. Maria Cláudia Irigoyen

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração: Fatores de Risco para Doença Coronária.

**Porto Alegre**  
**2007**

## **DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

Macagnan, Fabrício Edler

Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal de Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica / Fabrício Edler Macagnan; Orientador: Luiz Carlos Bodanese; Co-orientadora: Maria Cláudia Irigoyen

Tese (Doutorado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Área de Concentração Risco para Doença Coronária.

1. Síndrome metabólica / epidemiologia. 2. Síndrome metabólica / estresse oxidativo. 3. Síndrome metabólica / exercício físico. 4. Síndrome metabólica / variabilidade da frequência cardíaca. 5. Balanço autonômico. 6. Ativação simpato-vagal. 7. Ventilação controlada. 8. Efeito agudo do exercício físico.

I Bodanese, Luiz Carlos. II Irigoyen, Maria Cláudia. III Título.

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Orientador Dr. Luiz Carlos Bodanese, pela orientação e pela oportunidade de desenvolver este trabalho;

À Co-orientadora Dra. Maria Cláudia Irigoyen pelo apoio, incentivo e aos excelentes diálogos que, sem dúvida, nortearam os rumos deste estudo;

Ao apoio técnico-científico, companheirismo, dedicação e amizade dos colegas:

Dra. Ana Maria Pandolfo Feoli

Dra. Karina Rabelo Casali

Dra. Ionara Siqueira

Dr. Mario Wiehe

Dra. Cassiane Bonato

Dra. Thais Russomano

Ms. Felipe Falcão

Dra. Márcia Koja Breigeiron

Eduardo Baldissera

Aos Bolsistas por acreditarem na pesquisa tornando-a possível;

Ft. Rafael Saldanha

Ac. Pedro Porto Alegre

Nt. Carla Piovesan

À Mariane Bertagnolli por todas as demonstrações de amor, compreensão e paciência;

Aos Pais por todo o apoio mesmo à distância;

Aos Familiares pelo incentivo inabalável;

Aos Amigos sempre presentes nos momentos especiais;

À Coordenação do Curso de Fisioterapia, Direção e Vice Direção da FAENFI por todo o apoio e compreensão;

Aos Colegas da FAENFI pelo companheirismo e apoio;

Aos Voluntários pelo confiança e comprometimento com a pesquisa.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
1.1 Síndrome Metabólica: Definição e Epidemiologia .....	10
1.2 Diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	11
1.3 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica.....	13
1.3.1 Obesidade Central e Resistência à Insulina .....	13
1.3.2 Ácidos Graxos Livres e Resistência à Insulina .....	14
1.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Resistência à Insulina .....	16
1.3.4 Inflamação e Resistência à Insulina .....	16
1.3.5 Aterosclerose e Resistência à Insulina .....	17
1.3.6 Atividade Simpática e Resistência à Insulina .....	18
1.3.7 Atividade Simpática na SM .....	19
1.3.8 Modulação Autonômica do Sistema Cardiovascular .....	20
1.3.8.1 Determinação do Balanço Autonômico .....	22
1.3.8.2 Ativação Simpato/Vagal e Balanço Autonômico .....	23
1.3.9 Estresse Oxidativo e Síndrome Metabólica .....	24
1.4 Tratamento da Síndrome Metabólica .....	25
1.5 Exercício Físico e a Síndrome Metabólica .....	26
1.5.1 Exercício Físico e Estresse Oxidativo .....	27
1.5.2 Exercício Físico e Modulação do Sistema Cardiovascular .....	28
2. Objetivos .....	30
3. Hipóteses	
3.1 Hipótese Nula .....	31

3.2 Hipótese Alternativa .....	31
4. Artigo .....	32
Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal em Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica .....	32
Resumo .....	34
Abstract .....	36
Introdução .....	38
População e Métodos .....	40
Apresentação dos Resultados .....	45
Discussão .....	50
Conclusão .....	53
Limitações do Estudo .....	53
Perspectivas .....	54
Referências Bibliográficas (Artigo) .....	55
5 Referências Bibliográficas (Tese) .....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ApoE</b>	Apolipoproteína E
<b>ASNM</b>	Atividade Simpática do Nervo Muscular
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b>C.Abd</b>	Circunferência do Abdômen
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>DM</b>	Diabetes Melito
<b>DTNB</b>	Ácido 2,2-Ditiobisnitrobenzóico
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ERN</b>	Espécies Reativas de Nitrogênio
<b>ERO</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>FC</b>	Freqüência Cardíaca
<b>FV</b>	Freqüência Ventilatória
<b>Gj</b>	Glicose de Jejum
<b>GPx</b>	Glutaciona Peroxidase
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HDL-c</b>	High Density Lipoprotein Cholesterol
<b>HF</b>	Oscilação de Alta Freqüência, do inglês High Frequency
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IJ</b>	Insulina de Jejum
<b>IL 10</b>	Interleucina 10
<b>IL-1r</b>	Receptor da Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal = $\text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$
<b>LDL-c</b>	Low Density Lipoprotein Cholesterol
<b>LF</b>	Oscilação de Baixa Freqüência, LF do inglês Low Frequency
<b>LF/HF</b>	Relação que indica o Balanço Autonômico.
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program



<b>NO</b>	Óxido Nítrico, do Inglês Nitric Oxide
<b>NOS</b>	Óxido Nítrico Sintetase, do inglês Nitric Oxide Sintethase
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>NTB</b>	Nitrobluetetrazolium
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAI-1</b>	Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR-us</b>	Proteína C Reativa ultra sensível
<b>SM</b>	Síndrome Metabólica
<b>SOD</b>	Superóxido Dismutase
<b>TBA</b>	Ácido Tiobarbitúrico
<b>TBARS</b>	Sbstâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
<b>TCA</b>	Ácido Tricloroacético
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>TNF-r</b>	Receptor do Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>Um</b>	Unidade Normalizada
<b>VAR</b>	Variabilidade entre os Intervalos R-R
<b>VC</b>	Ventilação Controlada
<b>VFC</b>	Variabilidade da Frequência Cardíaca
<b>VO<sub>2</sub> Pico</b>	Pico Máximo de Consumo de Oxigênio
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>XO</b>	Xantina Oxidase

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Síndrome Metabólica: Definição e Epidemiologia

As doenças cardiovasculares representam atualmente a principal causa de morte no mundo, com elevada morbidade, levando a perda de qualidade de vida e elevados custos para a saúde pública<sup>1-2</sup>. A análise da distribuição das doenças cardiovasculares na população mostra, de uma maneira geral, que tanto a prevalência quanto a incidência aumentam proporcionalmente com a elevação do peso corporal, com o aumento da resistência à insulina e com o aumento do sedentarismo<sup>3</sup>.

Uma perspectiva realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê, que em 2020, cerca de 40% das mortes estarão relacionadas às doenças cardiovasculares, e que o infarto agudo do miocárdio será a mais freqüente causa isolada. Um dado importante, é que a maioria dessas mortes ocorrerá nos países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>4</sup>.

Esta previsão ganha força quando observamos que mesmo diante da evolução dos processos diagnósticos e terapêuticos o tributo pago às doenças cardiovasculares permanece bastante elevado. Diante desse cenário, tem sido, repetidamente, afirmado que a melhor opção para a redução da morbidade e da mortalidade decorrentes das doenças cardiovasculares relacionadas à aterosclerose é a prevenção<sup>4</sup>.

Estudos como o de Framingham<sup>5</sup> e o MRFIT<sup>6</sup>, nos Estados Unidos, e o PROCAM<sup>7</sup>, na Europa, demonstram, claramente, a importância dos fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. Assim, sugere-se que o combate aos fatores de risco é a melhor forma de prevenção. A determinação destes fatores tem sido fortemente discutida nos últimos anos. Dentre os fatores de risco associados a doenças cardiovasculares, como infarto e acidente vascular cerebral, a obesidade e a resistência à insulina apresentam uma crescente taxa de prevalência. Atualmente, cerca de dois terços da população americana apresenta sobrepeso ou obesidade<sup>7-8</sup>. No Brasil, mais de 50% de indivíduos adultos apresentam sobrepeso, destes 30% são classificados como obesos<sup>9</sup>.

Dentre os fatores de risco cardiovascular, a obesidade ocupa posição em destaque, sendo que o padrão de deposição de gordura visceral (obesidade central) agrava ainda mais o prognóstico de eventos cardíacos<sup>10-12</sup>. Enquanto a síndrome da resistência à insulina tem chamado a atenção nas três últimas décadas, a síndrome metabólica (SM) ganhou mais evidência após a revisão do World Health Organization's Expert Committee Report (WHO) para o diagnóstico e classificação do diabetes melito em 1998 e das diretrizes do National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III) nos Estados Unidos em 2001<sup>13-15</sup>. Embora as definições sejam de certa forma, diferentes ambas predizem um aumento significativo no risco de doença coronária e doença cardiovascular como um todo<sup>15-17</sup>.

Contudo, podemos dizer que a SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina, que quando presente aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes<sup>13-18</sup>.

## **1.2 Diagnóstico da Síndrome Metabólica**

O diagnóstico da SM se faz pela presença de um conjunto de fatores de risco cardiovascular, segundo os critérios estabelecidos pela OMS (tabela 01) ou pelos critérios da ATPIII (tabela 2), adotado pela Diretriz Brasileira para Tratamento e Diagnóstico da SM<sup>18</sup>. Além destes, em 2005 a International Diabetes Federation (IDF) (tabela 3) propôs ainda algumas considerações, criando diferentes pontos de corte para cintura abdominal conforme a etnia da população avaliada<sup>19</sup>.

**Tabela 01:** Critérios Preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o Diagnóstico da Síndrome Metabólica<sup>3</sup>

Ser diabético, ou ter resistência à insulina ou intolerância à glicose mais dois dos fatores relacionados abaixo:

PAS/PAD (mmHg)	$\geq 140/90$	
TG (mg/dl)	$\geq 150$	
HDL-C (mg/dl)	$< 35$	Homens
	$\leq 39$	Mulheres
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$> 30$	
Relação Cintura/Quadril	$> 0.9$	Homens
	$> 0.8$	Mulheres
Microalbuminúria ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	$\geq 20$	

**Tabela 02:** Critérios Preconizados pela *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) para o Diagnóstico da Síndrome Metabólica<sup>18</sup>

Apresentar pelo menos três dos seguintes critérios abaixo:

PAS/PAD (mmHg) <sup>1</sup>	$\geq 130/85$	
TG (mg/dl) <sup>2</sup>	$> 150$	
HDL-C (mg/dl) <sup>2</sup>	$< 40$	Homens
	$< 50$	Mulheres
Glicose de Jejum (mg/dl) <sup>3</sup>	$\geq 110$	
Circunferência Abdominal (cm)	$> 102$	Homens
	$> 88$	Mulheres

<sup>1</sup> ou em tratamento medicamentoso para HAS

<sup>2</sup> ou tratamento medicamentoso para redução de triglicerídeos ou elevação de HDL-C

<sup>3</sup> ou e, tratamento medicamentoso para glicose de jejum elevada

**Tabela 03:** Critérios Preconizados pela *International Diabetes Federation* (IDF) para o Diagnóstico da Síndrome Metabólica <sup>19</sup>

**Apresentar Circunferência Abdominal aumentada mais dois dos critérios abaixo:**

Apresentar pelo menos três dos seguintes critérios abaixo:

PAS/PAD (mmHg) <sup>1</sup>		≥ 130/85	
TG (mg/dl) <sup>2</sup>		≥ 150	
HDL-C (mg/dl) <sup>2</sup>		< 40	Homens
		< 50	Mulheres
Glicose de Jejum (mg/dl) <sup>3</sup>		≥ 100	
Circunferência Abdominal (cm)	Etnia	Homens	Mulheres
	Européia	≥ 94	≥ 80
	Sul-Asiática	≥ 90	≥ 80
	Japonesa	≥ 85	≥ 90
	Chinês	≥ 90	≥ 80
	América do Sul e Central	= Sul-Asiática	
	Africana	= Européia	
	Leste Mediterrâneo e Meio Leste	= Européia	

<sup>1</sup> ou em tratamento medicamentoso para HAS

<sup>2</sup> ou tratamento medicamentoso para redução de triglicerídeos ou elevação de HDL

<sup>3</sup> ou e, tratamento medicamentoso para glicose de jejum elevada

### 1.3 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

Como discutido anteriormente, a SM está intimamente relacionada à deposição intra-abdominal de gordura e à resistência à insulina. Contudo, ainda não se estabeleceu exatamente se a obesidade leva ao desenvolvimento da resistência à insulina ou vice-versa. No entanto, sabe-se a deposição de gordura intra-abdominal implica muito mais do que o simples armazenamento de energia.

#### 1.3.1 Obesidade Central e Resistência à Insulina

A obesidade não é um requisito para o diagnóstico da SM, mas, por outro lado, existem evidências suficientes de que o depósito de gordura intra-abdominal, o qual tende a aumentar com a idade<sup>20</sup>, está intimamente

ligado à resistência à insulina. De fato, mesmo em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) menor do que  $30 \text{ kg/m}^2$ , o aumento da circunferência do abdômen está associado à elevação do risco cardiovascular<sup>21</sup>.

A atribuição de risco cardiovascular ao depósito de gordura intra-abdominal ultrapassou os aspectos da evidência quando se demonstrou pela primeira vez, a função endócrina exercida por este tecido. Nele há síntese e liberação de leptina, resistina, adiponectinas, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que juntos aumentam a chance do desenvolvimento de resistência à insulina<sup>22-25</sup>.

Isto foi demonstrado que camundongos com obesidade genética desenvolvem resistência à insulina, hiperglicemia, hipertrigliceridemia associados ao aumento da progressão da aterosclerose. Nestes camundongos, o aumento do tecido adiposo produziu claramente as características encontradas na SM<sup>26</sup>.

Também foi demonstrado que o desequilíbrio no balanço energético (consumo/gasto calórico), especialmente quando a dieta é rica em gordura (>50% das calorias diárias totais) leva à obesidade moderada resultando na hiperinsulinemia, na resistência à insulina, na intolerância à glicose, na hipertrigliceridemia e na hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>27</sup>.

A contribuição do excesso de tecido adiposo como componente primário de indução à resistência à insulina, foi demonstrado pela remoção cirúrgica do tecido adiposo visceral de ratos obesos, que melhorou a sensibilidade hepática à insulina. Os animais submetidos à cirurgia fictícia continuaram apresentando resistência à insulina<sup>28</sup>.

### **1.3.2 Ácidos Graxos Livres e Resistência à Insulina**

O início da cascata de eventos que provoca as alterações observadas na SM parece estar intimamente ligado ao aumento do consumo calórico e aumento do tecido adiposo visceral podendo desencadear o início da resistência à insulina<sup>29</sup>. Dois mecanismos poderiam explicar o aumento de ácidos graxos livres induzido pela obesidade: 1) indivíduos obesos e com resistência à insulina são geralmente resistentes aos efeitos antilipolíticos da insulina<sup>29</sup> e 2) o tecido adiposo visceral mais volumoso em indivíduos obesos é também mais ativo metabolicamente, expressando uma taxa

aumentada de lipólise<sup>30</sup>. Interessantemente estes dois mecanismos interagem entre si e a elevação aguda de ácidos graxos livres pode provocar resistência periférica à insulina tanto em humanos quanto em animais<sup>31</sup>. Corroborando com estes achados, a supressão aguda de ácidos graxos livres, pelo uso de drogas antilipolíticas, aumentou a captação de glicose periférica, demonstrando o efeito dos ácidos graxos livres sobre a resistência à insulina<sup>32</sup>.

Os efeitos adversos do aumento de lipídios circulantes para o tecido periférico são muitos. Por exemplo, o aumento de ácidos graxos livres inibe a oxidação muscular de glicose por reduzir o transporte de glicose em função da inibição da fosforilação da tirosina no receptor da insulina<sup>33</sup> provocando, em longo prazo, acúmulo de triglicerídeos o que por sua vez altera o processo de sinalização da insulina, possivelmente, pela ativação da proteína quinase C<sup>34-35</sup>. Um efeito similar pode ocorrer no fígado e no pâncreas, levando ao acúmulo de lipídio hepático e pancreático resultando nas alterações da secreção de insulina observados em humanos e em animais obesos<sup>35-36</sup>.

Com isso, o acúmulo de lipídio poderia explicar em parte a associação entre obesidade e resistência à insulina, levando ao desenvolvimento de diabetes. Somando-se a estes efeitos, a diminuição do metabolismo, observada ao longo do envelhecimento, poderia contribuir para este acúmulo, uma vez que o conteúdo intracelular de lipídios aumenta na medida em que o metabolismo oxidativo das mitocôndrias muscular diminui<sup>36-37</sup>.

Mais recentemente tem-se discutido o papel da adiposidade visceral sobre a resistência à insulina em função das alterações observadas nas concentrações plasmáticas de adiponectina e resistina. A adiponectina é sintetizada no tecido adiposo. Indivíduos obesos apresentam baixa concentração plasmática de adiponectina associado à hiperglicemia, dislipidemia e perfil inflamatório, enquanto que nos indivíduos diabéticos, a redução da adiponectina acelera a progressão da aterosclerose<sup>38</sup>. A infusão de adiponectina em modelo de diabetes animal reduziu a glicose e aumentou a ação da insulina<sup>39</sup>. Além disso, a infusão de adiponectina reduz o acúmulo hepático e muscular de lipídeos<sup>40</sup>. Por outro lado, a infusão de resistina, que também é produzida pelos adipócitos, aumenta as

concentração plasmática de glicose e a produção hepática de glicose<sup>41</sup>. Então o acúmulo de tecido adiposo dispara uma série de alterações que inicia com o aumento dos ácidos graxos livres, redução de adiponectina e aumento de resistina que em conjunto levam ao desenvolvimento de resistência à insulina aumentando o risco para aterosclerose.

### **1.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Resistência à Insulina**

Em modelo animal, outro mecanismo envolvido com a gênese da resistência à insulina foi constatado quando se observou que ratos geneticamente hipertensos não obesos desenvolvem resistência à insulina<sup>42</sup>. Este mecanismo tem sido extensamente estudado e, ao que tudo indica, o aumento do tônus simpático é um dos mecanismos chave relacionado ao desenvolvimento da HAS e resistência à insulina<sup>42</sup>.

Na SM o desenvolvimento de HAS pode estar relacionado a outros eventos. A relação entre HAS e resistência à insulina podem ser atribuídos à: 1) vasodilatação insulina-dependente resultando vasoconstrição<sup>42</sup>; 2) pela hiperinsulinemia promovendo retenção renal de sódio<sup>43</sup> ou 3) pela hiperinsulinemia promovendo aumento da atividade do sistema nervoso simpático<sup>42</sup>.

Adicionalmente, tem-se dado importância a patogênese da HAS ligada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona que claramente está presente no tecido adiposo<sup>44</sup>. Além disso, os substratos secretados pelos adipócitos estimulam a secreção de mineralocorticóides pelas células da adrenal sugerindo uma nova via de indução de secreção de aldosterona, frequentemente observado nos pacientes com SM<sup>44</sup>. Assim, o aumento da atividade simpática associada ao aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e à resistência à insulina podem ser mecanismos chaves no desenvolvimento de HAS na SM.

### **1.3.4 Inflamação e Resistência à Insulina**

Os mecanismos pró-inflamatórios contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose por induzir lesões vasculares<sup>45</sup>. Atualmente esta tem bem definido o caráter inflamatório da obesidade e a sua contribuição para o



desenvolvimento de resistência à insulina, intolerância à glicose e desencadeamento de processos aterogênicos <sup>46</sup>. A descoberta da produção de TNF- $\alpha$  pelas células do tecido adiposo visceral possibilitou a determinação da relação entre o TNF- $\alpha$  e a indução de resistência sistêmica à insulina <sup>46</sup>. Estudos genéticos envolvendo camundongos incapazes de produzir TNF- $\alpha$  ou TNF-R têm sustentado claramente essa hipótese <sup>47</sup>. De fato, a administração de dieta rica em gordura induz um estado inflamatório oriundo do tecido adiposo visceral que antecede o início da resistência à insulina <sup>48</sup>. Dessa forma, o envolvimento do tecido adiposo visceral, sob o ponto de vista inflamatório, é tido como um provável candidato a precursor do desenvolvimento de diabetes tipo dois nos indivíduos com SM <sup>48</sup>.

### **1.3.5 Aterosclerose e Resistência à Insulina**

A patogênese da aterosclerose envolve alterações de mecanismos importantes como os de coagulação e fatores derivados do endotélio <sup>49</sup>. A resistência à insulina está diretamente ligada ao aumento do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1 que inibi o ativador do plasminogênio resultando na formação de trombos) pelos hepatócitos e células endoteliais agravando dessa forma o desenvolvimento de aterosclerose <sup>49</sup>.

Somando-se a isto, indivíduos obesos e com resistência à insulina normalmente apresentam disfunção do endotélio, caracterizada pela alteração na produção e/ou ação do óxido nítrico (NO do termo em inglês *nitric oxide*), reduzindo a capacidade de vasodilatação <sup>50</sup>. A baixa biodisponibilidade de NO pode contribuir para o estado pró-aterogênico uma vez que NO protege o vaso contra a inflamação e inibi a proliferação das células do músculo liso <sup>50</sup>. Além disso, a resistência à insulina é contrabalançada por uma hiperinsulinemia que promove aumento da síntese lipídica na parede arterial agindo como um fator pró-aterogênico <sup>51</sup>. Contudo, acredita-se que o efeito pró-mitogênico da insulina é o principal fator pro-aterogênico por induzir proliferação das células do músculo liso vascular <sup>52</sup>.

Outro fator aterogênico relacionado à SM foi atribuído à adiponectina. Camundongos geneticamente incapazes de produzir adiponectina desenvolvem um estado pró-inflamatório marcado pelo aumento do TNF- $\alpha$

e incidência de aterosclerose <sup>52</sup>. Corroborando com esse achado, a infusão de adiponectina reduziu a evolução da aterosclerose de camundongos geneticamente incapazes de produzir apolipoproteína E (ApoE), utilizados como modelo de estudo em aterosclerose em função das altas concentrações plasmáticas de triglicerídeos que estes animais apresentam <sup>53</sup>. Em humanos, a redução de adiponectina está associada com o aumento do risco de infarto agudo do miocárdio<sup>54</sup>.

### **1.3.6 Atividade Simpática e Resistência à Insulina**

Em animais, a hipofunção simpática é caracterizada por uma baixa taxa metabólica levando à obesidade <sup>55,56</sup>. Contudo, quando animais saudáveis são induzidos a um excesso alimentar, há um aumento da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona <sup>57,58</sup> e subsequente aumento da pressão arterial <sup>57,59</sup>. Contudo, a ativação simpática induzida precocemente pela superalimentação é revertida com a perda de peso <sup>59</sup>. Interessantemente, uma dieta rica em sacarose pode induzir resistência à insulina e HAS mesmo na ausência de sobrepeso <sup>60</sup>. Uma constatação importante é que a HAS causada pelo excesso alimentar pode estar associada à atividade do sistema simpático, pois a inibição da atividade simpática pela administração de um agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico de ação central produz redução significativa da pressão arterial <sup>60</sup>.

Em humanos, as catecolaminas plasmáticas estão aumentadas em indivíduos obesos principalmente naqueles com HAS associada, mas tanto as catecolaminas quanto a pressão arterial são reduzidos quando o balanço negativo de calorias é suficiente para induzir redução do peso <sup>56</sup>. Além disso, a perda de peso em obesos aumenta a utilização de glicose mediada pela insulina <sup>61</sup>, demonstrando uma relação inversa entre a atividade simpática e o consumo de glicose <sup>62</sup>. Foi demonstrado que a perda de peso necessária para induzir redução significativa na atividade simpática, em mulheres, é de aproximadamente 7% do peso <sup>63</sup>.

Há relatos de que a atividade simpática é maior em homens do que em mulheres. A diferença atribuída ao gênero parece estar relacionada ao padrão de distribuição da gordura <sup>64</sup>. A diferença entre os gêneros diminui com o envelhecimento onde o aumento de peso nas mulheres induz

aumento na deposição central de gordura <sup>65</sup>. Isso poderia justificar a maior relação entre sobrepeso e HAS observados em homens com menos de 45 anos <sup>66</sup>. Junto, esses dados relacionam a atividade simpática com padrão de obesidade central e a propensão de desenvolvimento de HAS e resistência à insulina.

A indução de hiperinsulinemia euglicêmica aumentou a atividade simpática de jovens saudáveis de forma similar a de indivíduos idosos e de indivíduos com HAS limítrofe sem aumentar a pressão arterial em curto prazo <sup>67</sup>, mas a atividade simpática foi mais positivamente correlacionada ao índice de massa corporal e gordura total do corpo do que com a insulina plasmática. Dessa forma, parece que hiperinsulinemia não explica totalmente a ativação simpática observada na obesidade <sup>68,69</sup>.

### **1.3.7 Atividade Simpática na SM**

É possível que a atividade simpática seja influenciada por outras alterações metabólicas observadas na SM. Por exemplo, a infusão de leptina produz agudamente aumento do volume urinário por aumentar a excreção renal de sódio e aumento na produção de óxido nítrico vascular, mas em longo prazo há um efeito rebote que leva à retenção de sódio em função da queda no fluxo de sangue renal e aumento da resistência vascular renal <sup>70</sup>. Embora a leptina possa ativar o sistema nervoso simpático, não está clara a ação crônica desse peptídeo no aumento da atividade simpática <sup>70</sup>.

Outra possibilidade de associação entre SM e aumento da atividade simpática foi observada na infusão de ácidos graxos livres que resultou em aumento da ativação simpática e da pressão arterial de ratos normotensos <sup>71</sup>. Em humanos, a infusão de lipídeos e heparina resultaram em aumento da pressão arterial, aumento da resistência vascular por redução da vasodilatação dependente do endotélio e aumento da frequência cardíaca <sup>71</sup>. A elevação de ácidos graxos plasmáticos em humanos reduz também a sensibilidade do barorreflexo diminuindo a atividade parassimpática <sup>72</sup>, o que pode reduzir a variabilidade da frequência cardíaca e aumentar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Acredita-se que a redução da sensibilidade do receptor da insulina durante a hipertrigliceridemia possa reduzir a produção endotelial de NO resultando em disfunção do endotélio.

Na gênese da obesidade está o desajuste da modulação do apetite que desequilibra o balanço entre o consumo e gasto de energia em direção ao aumento do consumo <sup>73</sup>. Sabe-se que as endorfinas modulam centralmente o apetite, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (glicocorticóides) e também o próprio sistema nervoso simpático via receptores  $\alpha$ -2 e imidazolínicos <sup>74</sup>, pois quando bloqueados reduzem significativamente a atividade simpática<sup>75</sup>. Outro modulador central do apetite é o neuropeptídeo Y (NPY) que age no hipotálamo reduzindo o apetite e o fluxo simpático, mas que na periferia aumenta a função simpática <sup>76</sup>. Dessa forma, tanto as concentrações periféricas quanto centrais de NPY também podem contribuir para a modulação da atividade do sistema simpático.

Em resumo, a alteração dos mecanismos de modulação do apetite leva ao aumento de peso ao mesmo tempo em que aumenta a atividade simpática e, se houver hipertrigliceridemia e redução de leptina a atividade simpática que pode aumentar ainda mais.

### **1.3.8 Modulação Autonômica do Sistema Cardiovascular**

A dosagem de catecolaminas no plasma e urina, a resíntese de norepinefrina sistêmica ou regional, microneurografia e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) podem ser usadas para medir atividade simpática em humanos. O emprego desses métodos tem, cada vez mais, fornecido evidências da associação de risco atribuída à modulação autonômica do sistema cardiovascular. No estudo ATRAMI estas evidências ganharam força ao se observar que a redução da variabilidade da VFC aumentou a incidência de morte nos pacientes pós IAM, mostrando de forma consistente o risco adicional que a redução da VFC trás para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares graves<sup>77</sup>.

Por ser um procedimento de baixo custo e não invasivo, a VFC vem sendo utilizada na determinação da modulação autonômica do sistema cardiovascular, chamada de balanço autonômico. Em grande parte das condições fisiológicas a ativação simpática é acompanhada pela inibição parassimpática e vice-versa, por isso o conceito de balanço autonômico <sup>78</sup>. Contudo, foram identificadas duas situações (reflexo de mergulho e durante

a isquemia aguda do miocárdio) onde se observa a estimulação concomitante dos sistemas simpático e parassimpático, dando indícios de que deve haver um tipo de circuito que provoca a ativação simultânea destas duas vias, uma no coração e outra no sistema nervoso central <sup>78</sup>. No entanto, a estimulação concomitante (simpática e parassimpática) se caracteriza por uma perda da finalidade biológica, e este é o principal argumento em favor do conceito da reciprocidade inversa (balanço) que contribui para o aumento ou decréscimo da excitação cardiovascular observados em vários comportamentos classicamente estudados na fisiologia <sup>78</sup>.

Assim a modulação autonômica do sistema cardiovascular é um processo complexo e o estudo desse sistema deve levar em consideração tanto os eventos centrais quanto periféricos que ajustam a modulação cardiovascular. Por exemplo, em condições de repouso o aumento da pressão arterial induzida pela administração de drogas vasopressoras usualmente provoca uma bradicardia mediada pelo barorreflexo, enquanto que na atividade física ou durante uma situação de estresse emocional um aumento comparável na pressão arterial é seguido por taquicardia <sup>78</sup>. Isso demonstra que a modulação do comportamento sobrepõe-se ao barorreflexo, mediado pelos centros bulbares, ajustando apropriadamente a FC e a pressão arterial (PA) à situação comportamental evocada, claramente observado no comportamento de luta ou fuga <sup>78</sup>.

De fato, permanecer um longo tempo em situação de estresse emocional pode aumentar a pressão arterial e acarretar prejuízo à modulação autonômica do sistema cardiovascular levando a um aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, assim como da sensibilidade do barorreflexo <sup>79</sup>. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal parece ter um papel chave nessa interação. Nos indivíduos com SM o estresse psicossocial está ligado ao aumento do cortisol, da norepinefrina e da atividade simpática<sup>80</sup>.

Corroborando com estes achados, muitos indivíduos com SM apresentam a atividade simpática aumentada <sup>81</sup>, o que reduz a VFC e a sensibilidade do barorreflexo <sup>82</sup> demonstram o caráter negativo da SM sobre a modulação do sistema cardiovascular e balanço autonômico.

### 1.3.8.1 Determinação do Balanço Autonômico

A FC é modificada a cada batimento em função da contínua estimulação/inibição dos sistemas simpático e parassimpático (adrenalina/noradrenalina e acetilcolina respectivamente) <sup>78</sup>. A variação no intervalo entre os batimentos é feita com o objetivo do ajuste da pressão arterial em resposta à monitorização contínua dos presorreceptores <sup>78</sup>. O estudo dessa variação pode ser feito pelo registro ininterrupto da onda de pressão arterial, quando registrada a cada batimento cardíaco, ou pelo traçado eletrocardiográfico. Pela praticidade e custo envolvido, a oscilação entre as ondas R (R-R) do registro eletrocardiográfico tem sido muito utilizada. No estudo da VFC dois métodos de análise são usualmente empregados: a) análise no domínio do tempo e b) no domínio da frequência. Mais recentemente a análise no domínio da frequência tem sido preferida e vários algoritmos estão sendo utilizados. A frequência com que os batimentos cardíacos variam normalmente gera três componentes espectrais bem definidos: alta frequência (0.33 Hz correspondente à atividade ventilatória; HF, do inglês *High Frequency*); baixa frequência (0.09 Hz correspondente às ondas vasomotoras; LF do inglês *Low Frequency*) e muito baixa frequência (0 Hz; VLF, do inglês *Very Low Frequency*). Em condições normais o componente VLF só pode ser apropriadamente determinado em registro ininterrupto e estacionários de longa duração<sup>78</sup>.

Expressar os espectros de variabilidade em unidades normalizadas (un) tem sido recomendado com uma forma de evitar a interferência de ruídos de baixa frequência além de ser útil nos casos onde, sabidamente, há redução da variabilidade total em função do aumento da ativação simpática, como observado na posição em pé ou durante o exercício físico <sup>78</sup>.

A sumarização dos estudos realizados em condições experimentais envolvendo humanos e animais demonstraram claramente que a variação da frequência cardíaca (HF) induzida pela ventilação é um marcador da modulação vagal, enquanto que variação da frequência cardíaca (LF) induzida pelo ritmo das ondas vasomotoras é o marcador da atividade simpática <sup>83</sup>. Além disso, a recíproca relação inversa entre LFun e HFun,

observada no espectro da variabilidade R-R, emerge como um marcador do balanço autonômico (simpato/vagal) expressada pela relação LFun/HFun<sup>83</sup>.

### **1.3.8.2 Ativação Simpato/Vagal e Balanço Autonômico**

A determinação do balanço autonômico foi estabelecida a partir da identificação da relação dos diferentes espectros da VFC com a modulação autonômica do sistema cardiovascular realizadas em diferentes modelos experimentais de ativação simpato/vagal <sup>84</sup>. Um desses modelos utiliza a infusão de nitroprussiato (um doador de óxido nítrico que promove vasodilatação independente do endotélio) e fenilefrina (um potente estimulador alfa-1 adrenérgico que, predominantemente, promove a vasoconstrição das arteríolas periféricas) em diferentes doses comparadas contra uma solução salina (placebo). Nesse experimento, foi registrado o traçado do ECG, a pressão intra-arterial (por um cateter inserido na artéria braquial), a frequência ventilatória (medida pelo intervalo entre cada curva de ventilação gerada por um cinto pneumático acoplado no gradil torácico) e a atividade simpática do nervo muscular (ASNM) medida no nervo peroneiro. Os resultados mostraram que na ativação simpática, em indivíduos normais, há um predomínio de oscilações de LF na onda de pressão arterial e no intervalo R-R com um concomitante aumento da ASNM. Por outro lado, a inibição simpática reduziu a ASNM e promoveu um predomínio das oscilações de HF. Além disso, um dado interessante observado neste estudo foi que as melhores relações aparecem quando os espectros da VFC (LF e HF) são expressos em unidades normalizadas <sup>84</sup>.

A mudança ortostática e a ventilação controlada também são modelos utilizados para avaliar o efeito da ativação simpato/vagal sobre a VFC <sup>78</sup>. Quando se muda da posição supina (ou seja, deitado em decúbito dorsal) para em pé, podemos observar que, em indivíduos saudáveis, o espectro de HF da VFC praticamente desaparece enquanto que as oscilações de LF do intervalo R-R se tornam predominante ao mesmo tempo em que a ASNM aumenta <sup>78</sup>. Enquanto a mudança ortostática provoca ativação simpática, ventilar os pulmões em uma frequência de 20 movimentos por minuto reduz as oscilações de LF do intervalo R-R e a relação LF/HF deslocando o balanço autonômico para um predomínio vagal <sup>85</sup>. Contudo estas relações

não estão ainda bem definidas e não está claro se a redução da oscilação de LF observada durante a ventilação controlada se dá pelo aumento da atividade vagal ou pelas alterações da pressão arterial provocada pelo movimento do gradil torácico e do abdômen <sup>86</sup>.

### **1.3.9 Estresse Oxidativo e Síndrome Metabólica**

Espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) são substâncias com capacidade de produzir radicais livres. Radicais livres são espécies químicas de existência independente que possuem, no seu orbital eletrônico mais externo, elétrons desemparelhados, o que os deixam altamente reativos. Os radicais livres atuam como segundo mensageiros na sinalização de muitas funções fisiológicas <sup>87</sup>. De uma forma contrastante, os radicais livres são fundamentais para o sistema de defesa biológica, enquanto que, em altas concentrações, podem provocar a gênese de algumas doenças <sup>87</sup>. A produção de óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*), uma ERN, e superóxido, uma ERO, é regulada por hormônios e citocinas envolvidos em vários mecanismos de controle que protegem a célula contra o estresse oxidativo mantendo o equilíbrio do estado redox (homeostasia redox) <sup>87</sup>. As principais fontes de produção das ERO são a NAD(P)H oxidase, atividade da cadeia de transporte de elétrons das mitocôndrias e a atividade da Xantina Oxidase <sup>87</sup>. Quando a produção das ERO se dá de forma excessiva, ou quando a capacidade do sistema de defesa antioxidante está diminuída, há um desequilíbrio no estado redox criando um ambiente desproporcionalmente enriquecido de agentes oxidantes gerando um estresse oxidativo potencialmente deletério <sup>87</sup>. Esse estado de estresse oxidativo pode mediar uma série de danos nas estruturas celulares e, conseqüentemente, induzir, em curto ou médio prazo, uma série de doenças, acelerar os danos celulares observados no processo de envelhecimento ou ativar vias de sinalização intracelular de forma deletéria ao organismo <sup>87</sup>.

Como discutido anteriormente a resistência à insulina e o acúmulo de gordura no tecido adiposo visceral constituem as alterações primárias que se correlacionam intimamente com os eventos pró-trombóticos e pró-inflamatórios observadas na SM <sup>18</sup>. A hiperglicemia induz excesso na



produção ERO, aumentando a suscetibilidade à disfunção endotelial por reduzir a biodisponibilidade de NO e prostaciclina. Além disso, a hiperinsulinemia aumenta a síntese de agentes vasoconstritores e endotelina. Estes efeitos podem induzir aumento da permeabilidade vascular e estimular a expressão de fatores de crescimento endotelial, promovendo a angiogênese e a neovascularização que juntos levam à microangiopatia diabética e desenvolvimento de aterosclerose <sup>88</sup>.

A progressão da aterosclerose se agrava na presença de hipertrigliceridemia, comum em indivíduos que apresentam aumento da circunferência do abdômen, onde há aumento das citocinas inflamatórias que potencializam a produção excessiva das ERO levando à depleção dos agentes antioxidantes, lipoperoxidação, redução do NO e conseqüente disfunção do endotélio <sup>88</sup>, que na vigência de HAS, aumenta o estresse na parede do vaso, acelerando ainda mais a progressão da aterosclerose <sup>43</sup>.

#### **1.4 Tratamento da Síndrome Metabólica**

O tratamento da SM consiste basicamente em modificar os fatores de risco cardiovascular, como a redução de peso, da circunferência abdominal, a normalização da dislipidemia, a redução da HAS e a melhora do controle glicêmico <sup>18</sup>. Associado às estratégias farmacológicas para o tratamento da SM, a prática de exercício físico regular e a modificação de hábitos alimentares desempenham papel central no tratamento e prevenção da SM <sup>18</sup>. Contudo, o aumento de peso está se tornando um alvo extremamente importante em vista da espantosa evolução da obesidade registrada nos últimos anos <sup>89-92</sup>. Muitos fatores podem contribuir para o desequilíbrio do balanço energético levando ao consumo desproporcional de alimentos ricos em calorias <sup>92</sup>. Compulsão alimentar, estresse emocional, depressão e a resistência aos sinalizadores periféricos de saciedade (leptina, ghrelina e PYY) contribuem negativamente para o excesso de ingestão alimentar <sup>93-98</sup>.

Dessa forma, o repertório de drogas que modulam o balanço energético vem ganhando espaço nas diferentes propostas de tratamento da SM. Por outro lado, o contínuo progresso dos estudos que avaliam os efeitos do exercício físico sobre a complexidade dos distúrbios envolvidos na SM demonstra que o exercício físico, junto à modificação dos hábitos

alimentares, é uma ferramenta importante no manejo da obesidade e da resistência à insulina.

### **1.5 Exercício Físico e a Síndrome Metabólica**

A manutenção de uma alta capacidade física atua favoravelmente sobre os fatores de risco presentes na SM, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo o risco de desenvolver diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana (DAC) <sup>99</sup>. Foi demonstrado, recentemente, que indivíduos obesos com alta capacidade funcional, avaliada pelo pico máximo de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub> pico), apresentam no plasma menores concentrações de lipoproteínas de baixa densidade-colesterol (LDL-c), maiores concentrações de lipoproteínas de alta densidade-colesterol (HDL-C) e valores mais baixos de pressão arterial sistólica (PAS) <sup>100</sup>. Além da melhora da dislipidemia e da redução da pressão, indivíduos obesos podem se beneficiar com a prática de exercício físico regular pela redução dos marcadores inflamatórios, relacionados à obesidade central. A atividade muscular induz aumento da produção e liberação muscular de IL-6 e o subsequente aumento citoplasmático do receptor do fator de necrose tumoral (TNF-r), do receptor de interleucina 1 (IL-1r) e interleucina 10 (IL-10), levando a um estado antiinflamatório <sup>99,100</sup>.

Está amplamente descrito na literatura o efeito cardioprotetor associado à prática de exercício físico regular <sup>18</sup>. Contudo, os mecanismos pelos quais o exercício físico atua permanecem obscuros. Sabe-se que a redução na concentração plasmática de triglicerídios, colesterol total, LDL-C, redução da PA, aumento de HDL-C e da atividade da lipase lipoproteína, após uma sessão de exercício físico, tanto em indivíduos hipercolesterolêmicos quanto em normocolesterolêmicos, é revertida entre 24-48h <sup>101,102</sup>. Esse padrão de comportamento fugaz do perfil lipídico e da PA é mantido mesmo após a manutenção de um programa de exercício físico regular de 24 semanas, ressaltando a necessidade da prática diária de exercício físico para que se obtenham os benefícios desejados <sup>103-106</sup>.

Além destas contribuições o exercício físico é uma ferramenta útil para a redução de peso, e isso ocorre não apenas pelo aumento do gasto calórico, mas também pela redução do apetite <sup>93,94,96,98</sup>. Atualmente está se

estudando o efeito anorexico da prática de exercício físico de moderada intensidade sobre o balanço energético <sup>107</sup>. O exercício físico aumenta o gasto calórico e reduz a ingestão calórica por inibir o apetite <sup>107</sup>. A inibição da sensação de fome gera um balanço energético negativo. Contudo, esse efeito é temporário e novamente ressalta a necessidade da prática regular e contínua de exercício físico <sup>107</sup>.

### **1.5.1 Exercício Físico e Estresse Oxidativo**

A melhora da capacidade antioxidante promovida pelo exercício físico regular pode explicar, pelo menos em parte, a redução da PA. Durante o exercício físico o aumento da taxa metabólica aumenta o ritmo de produção de ATP pelas mitocôndrias, gerando aumento na produção de ERO, o que pode inativar o NO e diminuir a vasodilatação no endotélio <sup>108</sup>. No entanto, observa-se que a adaptação à exposição crônica ao exercício físico de moderada intensidade, estimula a expressão gênica de algumas enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e suas isoformas, minimizando a ação deletéria das ERO por ampliar as defesas atioxidantes <sup>109</sup>.

Indivíduos com doença arterial coronariana estabelecida, hipercolesterolêmicos tratados ou não e diabéticos do tipo dois tiveram melhora da função vascular dependente do endotélio, ou seja, vasodilatação mediada pela ação do NO, após oito semanas de treinamento físico de moderada intensidade <sup>110</sup>.

Além de diminuir as concentrações plasmáticas de triglicerídeos e aumentar o HDL-C <sup>111</sup>, o treinamento físico reduz a produção de agentes vasoconstritores e evita a redução da atividade da SOD induzida pela dieta rica em gordura <sup>112</sup>. Com isso o exercício físico regular melhora a função endotelial por aumentar a liberação de NO pela NOS e/ou na bioatividade e biodisponibilidade do NO, mesmo na presença de dislipidemia <sup>112</sup>. Então, o aumento da disponibilidade do NO promovido pelo exercício melhora não apenas a função endotelial, mas também a sensibilidade do barorreflexo aumentando a atividade vagal e a VFC <sup>113</sup>.

### 1.5.2 Exercício Físico e Modulação do Sistema Cardiovascular

A modulação do sistema cardiovascular está alterada na SM <sup>81</sup>. As principais manifestações são a redução da VFC <sup>81</sup>, considerado um importante marcador de risco cardiovascular <sup>77</sup>, e a redução da sensibilidade do barorreflexo <sup>82</sup>, um possível preditor de HAS <sup>114</sup>. Juntas estas alterações compõe dois importantes mecanismos envolvidos na alteração da modulação cardiovascular observado na SM.

A modulação do sistema cardiovascular é ajustada pelo sistema nervoso autônomo que conta com o barorreflexo no ajuste da PA em diferentes situações <sup>115</sup>. A realização de uma única sessão de exercício físico de moderada intensidade aumenta a sensibilidade do barorreflexo <sup>115</sup> e a atividade vagal <sup>116</sup> tanto em indivíduos treinados quanto em sedentários saudáveis <sup>115-117</sup>.

Um aspecto importante que deve ser considerado é o padrão de recrutamento muscular utilizado durante o exercício. A modulação autonômica do sistema cardiovascular, avaliada pela VFC imediatamente após a execução de um exercício, responde de forma distinta em função do componente estático/dinâmico da contração muscular <sup>118</sup>. Quando o componente estático é maior (exercício resistido) a VFC apresenta um predomínio de oscilações na faixa de LF (atividade simpática) ao passo que nas contrações musculares onde o componente dinâmico prevalece, há uma concentração de oscilações de na faixa de HF (atividade vagal) <sup>118</sup>.

Além disso, o retorno da FC aos valores de repouso é mais lento nos indivíduos com SM mesmo quando ajustado para idade, sexo, FC de repouso e fumo <sup>119</sup>. Isto indica que a atividade vagal também pode estar alterada na SM <sup>119</sup>.

Em maratonista, o efeito crônico do exercício físico regular melhora a modulação autonômica do sistema cardiovascular aumentando a VFC promovendo um predomínio vagal <sup>120</sup>. Em homens sedentários, doze semanas de exercícios regulares de três dias por semana numa intensidade de modera a alta (aproximadamente de 80% da FC de reserva) aumentou a VFC <sup>121</sup>. Mais recentemente foi demonstrado que um programa de exercício físico de moderada intensidade (FC = 50% do VO<sub>2</sub> máx) aumenta a VFC de mulheres sedentárias pós-menopausa <sup>122</sup>.

Então, o exercício físico melhora a modulação do sistema cardiovascular aumentando a VFC, mas não está claro se este efeito é produzido agudamente ou se depende das respostas adaptativas produzidas em longo prazo. Agudamente o exercício físico provoca aumento do estresse oxidativo<sup>123</sup> e aumento da sensibilidade do barorreflexo<sup>115</sup>.

Contudo a sensibilidade do barorreflexo está associada à melhora da função do endotélio promovida em longo prazo como parte da resposta adaptativa ao exercício físico regular, onde o aumento das defesas antioxidantes melhoram a disponibilidade de NO no endotélio<sup>111,112</sup>. O benefício que o exercício físico regular provoca na sensibilidade do barorreflexo também ocorre em indivíduos com diabetes mellitus<sup>124</sup>, indicando que a função endotelial melhora com o aumento da sensibilidade à insulina produzida pelo exercício<sup>121</sup>. Por outro lado, não está claro se o exercício agudo produz alterações em paralelo na modulação autonômica do sistema cardiovascular e na atividade de enzimas anti e pró-oxidantes de indivíduos com SM.

## **2. Objetivo**

Comparar o efeito agudo do exercício físico sobre o estresse oxidativo (EO), a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e ativação simpato/vagal de indivíduos sedentários com síndrome metabólica (SM) com indivíduos sedentários saudáveis, e correlacionar a avaliação do EO e da VFC com os fatores de risco cardiovascular associados à SM.

### **3. Hipóteses**

#### **3.1 Hipótese Nula ( $H_0$ )**

**H<sub>0</sub>:** O EO, a VFC e ativação simpato/vagal não estão alterados nos indivíduos sedentários com SM antes e após a execução de uma sessão de exercício físico moderado quando comparados a voluntários sedentários saudáveis.

#### **3.2 Hipótese Alternativa ( $H_1$ )**

**H<sub>1</sub>:** O EO, a VFC e ativação simpato/vagal estão alterados nos indivíduos sedentários com SM antes e após a execução de uma sessão de exercício físico moderado quando comparados a voluntários sedentários saudáveis.

#### **4. Artigo**

**Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal em Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica**

**Artigo Original**



**Efeito Agudo do Exercício Físico Sobre o Estresse Oxidativo,  
Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ativação Simpato/Vagal em  
Indivíduos Sedentários com Síndrome Metabólica**

**The Effects of Acute Physical Exercise on Oxidative Stress, Heart  
Rate Variability and Sympathovagal Activation in Sedentary Patients  
with Metabolic Syndrome**

**Fabício Edler Macagnan<sup>1</sup>  
Ana Maria Pandolfo Feoli<sup>2</sup>  
Ionara Siqueira<sup>2</sup>  
Karina Rabelo Casali<sup>2</sup>  
Maria Cláudia Irigoyen<sup>3</sup>  
Luiz Carlos Bodanese<sup>4</sup>**

**Correspondência para:**

Fabício Edler Macagnan, Rua La Plata 484/301, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS 90640-070 Brasil.

Tel: (55) 51 9327 5509; e-mail: [fmacagnan@pucrs.br](mailto:fmacagnan@pucrs.br)

---

<sup>1</sup> Fisioterapeuta aluno do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciência da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Pesquisadores colaboradores.

<sup>3</sup> Médica Professora Dra. (Livre Docência) da Faculdade de Medicina da USP.

<sup>4</sup> Médico Professor Doutor Orientador do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciência da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

## Resumo

A síndrome metabólica (SM) agrega os principais fatores de risco relacionados com a progressão da aterosclerose. A obesidade central e a resistência à insulina estão intimamente relacionadas à SM e ao estresse oxidativo (EO) e a disfunção autonômica do sistema cardiovascular. O objetivo desse estudo é avaliar o efeito agudo do exercício físico moderado (Ex) sobre o EO, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e ativação simpato/vagal em indivíduos sedentários com SM.

**Material e Métodos:** Participaram do estudo 08 voluntários sedentários com SM (segundo os critérios da ATP III) e 08 voluntários sedentários saudáveis (GC) entre 30–60 anos pareados por idade e sexo. Em repouso foram avaliados o perfil lipídico (HDL-c e Triglicerídios), a glicose de jejum (Gj), proteína C reativa ultra sensível (PRC-us) e pressão arterial (PA). Foram avaliados no plasma, antes e após o exercício, a atividade da xantina oxidase (XO), da superóxido dismutase (SOD), da glutathiona peroxidase (GPx) e as concentrações de Tióis. A VFC entre os batimentos cardíacos (R-R) do ECG foi determinada no domínio da frequência por modelagem auto-regressiva (AR). Os espectros de baixa frequência (LF = 0.02–0.07 Hz) e o de alta frequência (HF = 0.2–0.4 Hz) foram utilizados para determinar o balanço simpato/vagal (LF/HF). A ativação simpática (AS) e a ativação vagal (AV) foram induzidas pela posição em pé e pela ventilação controlada respectivamente. O EX foi realizado em uma esteira ergométrica e a intensidade do esforço foi ajustada pela FC (65 à 75% da FC máx prevista para a idade). Os resultados foram comparados pela ANOVA de duas vias e pelo pós-teste de Tukey. A correlação de Pearson foi utilizada para estudar a relação entre a distribuição dos dados.

**Resultados:** O Ex não alterou a avaliação do EO, mas em repouso a SM apresentou um estado de EO em função do aumento da XO, redução da SOD e dos Tióis (GC vs SM; XO  $1,4 \pm 0,06$  vs  $1,74 \pm 0,08$  U/ml amostra; SOD  $0,018 \pm 0,001$  vs  $0,015 \pm 0,001$  U/mg; Tióis  $0,13 \pm 0,01$  vs  $0,12 \pm 0,01$   $\mu\text{mol/ml}$ ; todos  $p < 0,05$ ). Na SM, durante o repouso, a FC foi maior e a atividade vagal menor (25% e -42% respectivamente, todos  $p < 0,05$ ). Após o Ex a FC permaneceu elevada no grupo SM em todas as situações estudadas. A resposta à manobra de AS aumentou a FC e reduziu a VAR na SM (GC vs.

SM; FC =  $80,4 \pm 3,9$  vs  $100,4 \pm 4,4$  Bpm; VAR =  $0,77 \pm 0,1$  vs  $0,35 \pm 0,1$   $e^{-3 s^{\wedge}}$ ). Além disso, após o Ex a resposta à AV foi menor na SM e a FC continuou maior (GC vs SM; FC =  $62,4 \pm 3,1$  vs  $76,6 \pm 3,6$  Bpm). Nossos achados mostraram também, que o aumento da XO se correlacionou com a redução da VAR ( $r = -0,60$   $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** A SM apresenta um estado de EO, redução da atividade vagal e aumento da FC em repouso. Após o Ex, a resposta aumentada à ativação simpática, a redução na resposta à ativação vagal, a redução da VAR e a lentidão do retorno da FC aos valores basais indicam que a modulação autonômica está alterada na SM. Em função da relação entre o aumento da atividade da XO plasmática e a redução da VAR, podemos supor que a atividade da XO desempenha um papel importante na alteração da modulação autonômica do sistema cardiovascular dos indivíduos com SM.

## Abstract

**Background and objective:** Metabolic syndrome (SM) is a systemic disorder that aggregates the mayor risk factors related with the atherosclerosis development. Central obesity and insulin resistance have important relevance in the SM physiopathology by inducing oxidative stress (EO) and autonomic dysfunction in cardiovascular system. The aim of this study is to assess the acute moderate exercise (Ex) effect in EO, heart rate variability (VFC) and sympatho/vagal activation in male sedentary patients with SM.

**Material and Methods:** Eight sedentary subjects with SM (following ATP II criteries) and eight healthy subjects (GC) have voluntary participated in the study. The subjects were paired by age and gender. Xantina oxidase (XO), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) activities and thiols concentration were measured in plasma. VFC was assessed through the analysis of the interval between each heart beat (R-R) obtained by electrocardiogram (ECG). Spectral analysis (in frequency domain) was evaluated through an autoregressive approach (AR). Heart rate (HR) variability values (VAR), the low frequency (LF=0.02-0.07 Hz) and the high frequency (HF=0.2-0.4 Hz) spectrum indicates sympatho/vagal (LF/HF) activation, respectively. Sympathetic (AS) and vagal (AV) activation were induced by standing posture and voluntary controlled ventilation (VC), respectively. Ex protocol consisted in a ergometric treadmill single session with the intensity individually adjusted by HR (65-75% of maximum age-predicted HR). The results obtained were compared by one-way ANOVA followed by Tukey test, and Pearson correlation was used to assess the relation between groups.

**Results:** Ex have not modified EO. During the rest period, it was verified increased XO activity, reduced SOD activity and thiols in SM group, determining the oxidative stress status in this group (GC vs SM; XO  $1.40 \pm 0.06$  vs  $1.74 \pm 0.08$  U/ml sample; SOD  $0.018 \pm 0.001$  vs  $0.015 \pm 0.001$  U/mg; Thiols  $0.13 \pm 0.01$  vs  $0.12 \pm 0.01$   $\mu\text{mol/ml}$ ; all  $p < 0.05$ ). In SM group the HR was increased and Vagal activity was decreased during the rest (25% e -42%, all  $p < 0,05$ ). After Ex, HR remained increased in SM group in all different situations assessed. The AS maneuver increased HR and

decreased the VAR in SM group (GC vs. SM; HR =  $80,4 \pm 3,9$  vs  $100,4 \pm 4,4$  Bpm; VAR =  $0,77 \pm 0,1$  vs  $0,35 \pm 0,1 \text{ e}^{-3} \text{ s}^{\wedge}$ ). After Ex, whereas the HR remained increased in SM group, it was observed a reduced response to AV maneuver in this group (GC vs SM; HR=  $62,4 \pm 3,1$  vs  $76,6 \pm 3,6$  Bpm). It was also observed that XO activity was inversely correlated with VAR ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** SM has an oxidative stress status, reduction on vagal activity and increases at HR during the rest period. After exercise, the higher HR response to AS and its lower response to AV the reduced VAR and the slowly recovery of HR to its basal values indicate autonomic modulation dysfunction in SM group. Correlations between increased plasmatic XO activity and VAR indicate that XO activity have an important role on impairment of cardiovascular system autonomic modulation in subjects with SM.

## **Introdução**

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo <sup>1,2</sup> e a presença de síndrome metabólica (SM) pode aumentar esse risco em até três vezes <sup>3-6</sup>. A SM está associada à obesidade e a resistência à insulina, mas não se sabe exatamente o que é causa e o que é consequência, ou seja, se a obesidade leva a resistência à insulina ou vice-versa <sup>4-6</sup>. Acredita-se que ao longo do envelhecimento a deposição de gordura visceral induza resistência à insulina, dislipidemia e aumento da pressão arterial (PA) levando ao desenvolvimento da SM <sup>5-7</sup>. NO Brasil, a obesidade vem crescendo e atualmente mais de 50% dos indivíduos adultos apresentam sobrepeso, destes 30% são obesos<sup>8</sup>.

Alguns achados relacionam a deposição central de gordura com a disfunção da modulação autonômica do sistema cardiovascular. Em adultos jovens a atividade simpática é maior nos homens do que nas mulheres <sup>9</sup>, mas essa diferença diminui com o envelhecimento na medida em que o padrão de deposição central de gordura se torna predominante nas mulheres <sup>10</sup>. Outro achado interessante é que o aumento de ácidos graxos livres, induzida pela obesidade central, pode aumentar a atividade simpática e a frequência cardíaca (FC) ao mesmo tempo em que reduz a vasodilatação dependente do endotélio. Isso faz com que a resistência vascular periférica aumente elevando a pressão arterial <sup>11</sup>. Por outro lado, a resistência à insulina também provoca aumento da atividade simpática. Isto foi observado em estudos com humanos onde a indução de um estado hiperinsulêmico euglicêmico provoca aumento da atividade simpática e aumento da pressão PA <sup>12-14</sup>.

O EO induzido pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e depleção das defesas antioxidantes está presente em várias doenças cardiovasculares como aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca <sup>15</sup> e na SM <sup>16</sup>. O EO participa de inúmeros processos relacionados à fisiopatologia das doenças cardiovasculares. O EO altera a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) levando à disfunção do endotélio <sup>17</sup>. A disfunção do endotélio reduz a sensibilidade do barorreflexo prejudicando o ajuste autonômico da PA podendo levar ao desenvolvimento HAS<sup>17</sup>. O aumento do EO integra as

principais alterações relacionadas com a disfunção do endotélio e com a progressão da aterosclerose <sup>16</sup> o que poderia explicar, pelo menos em parte, a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) encontrada na SM <sup>19,20</sup>.

A VFC depende da modulação autonômica. Um desequilíbrio nessa modulação pode reduzir a variabilidade do intervalo entre os batimentos cardíacos. A frequência com que os intervalos R-R variam se relaciona com a atividade simpática quando essas oscilações operam no espectro de baixa frequência (LF). Nas situações onde a atividade vagal está aumentada a variação do intervalo R-R produz oscilações no espectro de alta frequência (HF). Com isso, a análise espectral da VFC possibilita expressar o balanço simpato/vagal pela relação entre LF/HF, de uma forma não invasiva e de baixo custo <sup>21</sup>. Atualmente, a redução da VFC tem sido ligada ao aumento no risco de morte por eventos cardiovasculares após o infarto agudo do miocárdio <sup>22</sup>. A redução da VFC observada na SM pode agravar ainda mais o prognóstico destes indivíduos <sup>20,23</sup>.

Contudo, a prática regular de exercício físico atua favoravelmente sobre a modulação autonômica do sistema cardiovascular <sup>24,25</sup>. Esse processo não está claramente esclarecido, mas a melhora das defesas antioxidantes <sup>27</sup> e da sensibilidade do barorreflexo <sup>28</sup> pode estar envolvida. Com as defesas antioxidantes aumentadas a biodisponibilidade de NO aumenta, melhorando a função do endotélio e a sensibilidade do barorreflexo <sup>29,30</sup>. A sensibilidade do barorreflexo também melhora nos indivíduos com diabetes melito que praticam exercício físico regular <sup>25</sup>. Nesses indivíduos a função endotelial melhora com o aumento da sensibilidade à insulina produzida pelo exercício físico <sup>28</sup>. Além disso, o exercício físico atua sobre a HAS reduzindo a atividade simpática. Isto foi observado tanto em ratos geneticamente hipertensos <sup>17</sup> quanto em humanos hipertensos <sup>31</sup>. Em longo prazo o exercício físico melhora as defesas antioxidantes e a modulação autonômica do sistema cardiovascular <sup>24-30</sup>, mas não está definido se estas alterações podem ser observadas agudamente ou se dependem de um processo adaptativo.

O objetivo desse estudo é avaliar o efeito agudo do exercício sobre o estresse oxidativo, a variabilidade da frequência cardíaca e ativação

simpato/vagal de indivíduos sedentários com SM e comparar com a resposta de indivíduos sedentários saudáveis.

### **Material e métodos:**

Participaram do estudo 08 voluntários com SM (4 homens e 4 mulheres) e 08 voluntários saudáveis (4 homens e 4 mulheres) entre 30 – 60 anos pareados por idade e sexo. Fizeram parte do grupo controle indivíduos sedentários que não apresentaram nenhum critério da SM. Foram convidados a fazer parte do grupo SM os pacientes atendidos no ambulatório de risco cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS que apresentaram três ou mais dos critérios para diagnóstico da SM, conforme determina o National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) <sup>32</sup>. [glicose de jejum (Gj)  $\geq$  100 mg/dl; triglicerídios (Tg)  $>$  150 mg/dl; circunferência do abdômen (C.Abd)  $>$  102 cm para homens e  $>$  88 cm para mulheres pressão arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD)  $\geq$  130/80 mmHg]. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram doença cardiovascular isquêmica estabelecida, pneumopatia conhecida ou algum tipo de sinal ou sintoma de doença crônico-degenerativa capaz de causar outros prejuízos a saúde além daqueles causado pela associação dos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos presentes na SM. Além disso, os pacientes deveriam ser sedentários, ou seja, não praticar atividade física recreacional regular por mais de um dia por semana, nem realizar atividade física laboral capaz de elevar a frequência cardíaca a ponto de permitir a sensação da pulsação do coração ou manifestação de falta de ar durante a execução de uma tarefa que durasse mais de 10 minutos. Não foram incluídos no estudo indivíduos fumantes, diabéticos ou portadores de alterações músculo-esquelética que impedisse caminhar na esteira rolante. Os pacientes aptos foram convidados a participar do estudo e após terem lido, concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi agendada a avaliação no Centro de Prevenção e Reabilitação da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). O protocolo de pesquisa e TCLE foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética da PUCRS.



## **Coleta de Sangue e Determinações Bioquímicas**

Todo o estudo foi realizado no turno da manhã. A coleta de sangue foi realizada em repouso após 8-12h de jejum (entre 8 h e 9 h) e 15 min após uma sessão de exercício físico de moderada intensidade. Uma parte das amostras de sangue venoso, coletadas com EDTA, foi armazenada em um freezer (- 80 0C), para análise do estresse oxidativo. Outra parte foi enviada ao Laboratório de Análises Clínicas do HSL/PUCRS para a determinação dos marcadores bioquímicos. A determinação da Glicose de Jejum (Gj), Insulina de Jejum (Ij), Triglicerídios (Tg), Colesterol Total (CT), Lipoproteína de Baixa Densidade-colesterol (LDL-C), Lipoproteína de Alta Densidade colesterol (HDL-C) e Proteína C Reativa ultra-sensível (PCR-us) foram realizadas utilizando técnicas de rotina do laboratório.

## **Sessão de exercício físico**

A sessão de exercício físico foi realizada em esteira rolante por 30 minutos contínuos. A velocidade e a inclinação da esteira foram ajustas de tal forma que a FC durante o exercício permanecesse dentro do intervalo de FC correspondente a 65% - 75% da FC máxima prevista para a idade ( $220 - \text{idade}$ ). Um monitor de FC (Polar®) informava constantemente a FC para que o avaliador pudesse ajustar a velocidade/inclinação necessária para atingir a FC alvo. Segundo a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM<sup>32</sup> a intensidade do exercício físico aeróbico que produz os melhores resultados quanto adesão, redução de peso e de PAS são os de leve à moderada intensidade. Isso representa um esforço físico que requer aproximadamente 65% - 75% da FC máx com uma duração maior ou igual a 30 min realizados no mínimo 3 vezes por semana. Além disso, essa intensidade de esforço é segura e por isso pode ser indicada para a maioria dos indivíduos com SM. Antes e imediatamente após a sessão de exercício físico, os voluntários realizaram um protocolo de alongamento geral (aproximadamente 10 minutos).

## **Determinação do Estresse Oxidativo**

**Medida da Peroxidação Lipídica:** A medida da peroxidação lipídica foi realizada utilizando o método do ácido tiobarbitúrico (TAB), descrito por Bromont et al (1989)<sup>33</sup>. Alíquotas das amostras foram incubadas com ácido tricloroacético (TCA) 10% e ácido tiobarbitúrico 0,67%. A mistura foi aquecida em água fervente por 30 minutos e, após, adicionou-se o mesmo volume de n-butanol. Após a centrifugação da mistura, a fase orgânica foi separada para medidas de fluorescência com comprimento de onda de emissão e excitação de 515 e 553 nm, respectivamente. Como padrão foi utilizado 1,1,3,3-tetrametoxipropano. Os resultados estão apresentados como unidades por mililitros de plasma (U/ml plasma).

**Determinação da Atividade da Xantina Oxidase:** A atividade da enzima xantina oxidase no plasma foi determinada de acordo com o método de Prajda e Weber (1975)<sup>34</sup> através da medida do ácido úrico a partir da xantina. As amostras de plasma (50 µL), foram incubadas por 30 minutos a 37°C em 3 ml de tampão fosfato (pH 7,5, 50 mM) contendo xantina (4 mM). A reação foi interrompida pela adição de 0,1 mL TCA 10% e, após, centrifugada a 4000xg por 20 minutos. O urato foi determinado no sobrenadante por espectrofotometria com um comprimento de onda de 292 nm contra um branco e expressado como unidades por mililitro de plasma (U/ml de plasma).

**Determinação da Atividade das Enzimas Antioxidantes:** A atividade das enzimas Cu-Zn superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx) no plasma foram determinadas espectrofotometricamente. A atividade da SOD foi medida de acordo com o método de Sun et al (1988)<sup>35</sup>. Neste método o complexo xantina-xantina oxidase foi utilizado para produzir radicais superóxido, que reagem com o nitrobluetetrazolium (NBT) para formar o componente formazano. A atividade da SOD foi mensurada a 560 nm pela detecção da inibição desta reação e expressa em unidades de SOD por micrograma (U/µg).

A atividade da GPx foi determinada de acordo com o método de Paglia e Valentini (1967)<sup>36</sup> a partir da reação de oxidação da NADPH na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como substrato. A diminuição da concentração de NADPH foi mensurada a 340 nm em uma mistura contendo glutathiona reduzida e

glutathiona redutase. Os resultados estão expressos como unidades por mililitros de plasma (U/ml de plasma).

**Determinação dos Níveis de Tióis:** A determinação dos níveis de tióis foi realizada espectrofotometricamente através do método descrito por Hu et al (1993)<sup>37</sup>. Alíquotas de soro foram misturadas com tampão Tris-EDTA e, em seguida, com ácido 2,2-ditiobisnitrobenzóico (DTNB). Após 15 minutos de incubação em temperatura ambiente, a absorbância foi medida a 405 nm. Um reagente utilizado como branco sem amostra e outro com amostra e metanol ao invés do DTNB foram preparados de forma similar. Uma solução contendo glutathiona (50-100  $\mu\text{M}$ ) foi utilizada para a calibração. Os níveis de tióis foram expressos como micromoles por mililitro ( $\mu\text{mol/ml}$ ).

#### **Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC):**

O registro da VFC foi realizado em decúbito dorsal (DD) em repouso e após o exercício. Em repouso, o registro iniciou após a coleta de sangue. Após o exercício, houve uma nova coleta de sangue (aos 15 min) e aproximadamente 5 minutos depois teve início o registro da VFC. A VFC foi determinada a partir do intervalo entre cada batimento cardíaco (R-R) do traçado eletrocardiográfico (ECG). O sinal (analógico) do ECG foi convertido (de analógico para digital – A/D) por uma placa de conversão A/D e armazenado num sistema de aquisição de sinais biológicos (Data Acquisition Systems® modelo DI-148U) numa taxa de 2.000 amostras por segundo (2.000 Hz). Todas as avaliações foram realizadas no turno da entre 9 h e 11 h, em um ambiente silencioso e climatizado (21-24 °C). Os voluntários foram orientados a suspender o uso de beta-bloqueadores, nos casos onde o medicamento era utilizado, uma semana antes da avaliação da VFC. Neste caso, o beta-bloqueador foi substituído por diurético (furosemida) numa dosagem ajustada pelo médico assistente. Durante o registro do ECG, os voluntários foram encorajados a permanecerem tranquilos e sem conversar. Eles não deviam sentir frio ou calor e constantemente informavam ao avaliador sua percepção térmica. Foram registrados 7 min em decúbito dorsal, 7 min parado em pé e mais 7 min em DD durante a execução da ventilação controlada. O traçado do eletrocardiograma foi processado por

um software (Windaq®) que detecta automaticamente os picos de cada onda R para calcular o intervalo entre cada batimento cardíaco (R-R). A análise espectral (no domínio da frequência) foi realizada por modelagem auto-regressiva (AR) <sup>21</sup>. Particularmente, dois componentes desse espectro foram estudados: o de alta frequência (HF) e o de baixa frequência (LF). O espectro de HF (0.2 – 0.4 Hz) e o espectro de LF (0.02 – 0.07 Hz) representam a atividade parassimpática e simpática, respectivamente. O balanço autonômico foi derivado da relação entre os espectros LF/HF que expressa a relação entre a atividade simpato/vagal. Além dos espectros de oscilação, também foi determinada a variabilidade entre os intervalos R-R (VAR).

### **Ativação simpato/vagal**

A ativação simpática foi induzida pela mudança da posição DD para em pé, o que classicamente evoca a ativação simpática <sup>21</sup>, enquanto que a ativação vagal foi induzida pela manobra de ventilação controlada (VC) <sup>38,39</sup>. Os voluntários foram orientados a acompanhar um metrônomo digital programado para disparar 30 sinais sonoros por min. No primeiro sinal o voluntário deveria encher o pulmão, com o cuidado de manter um volume inspiratório dentro da faixa de variação usual, e após o segundo sinal permitir a exalação passiva do ar, ou seja, sem utilizar a musculatura expiratória para expulsar o ar dos pulmões. Dessa forma, 15 ciclos de enchimento e esvaziamento dos pulmões foram realizados a cada min. Um monitor multiparâmetro (InMax® da Instramed®) registrou a frequência ventilatória (FV) pela variação de impedância do gradil torácico. Assim o traçado da FV foi projetado na tela do equipamento multiparâmetro para auxiliar o avaliador. O registro da VFC só iniciava após o avaliador ter certeza de que a FV havia atingido a frequência pré-determinada.

### **Tratamento Estatístico:**

A comparação entre os grupos em relação aos dados demográficos e fatores de risco cardiovasculares da SM foram realizadas através do teste T de Student presumindo variações equivalentes entre diferentes amostras. O

efeito agudo do exercício físico sobre os marcadores de estresse oxidativo, VFC e ativação simpato/vagal foi comparado através da ANOVA de duas vias e pelo pós-teste de Tukey. Os dados foram apresentados como média e erro padrão da média, e o método de correlação de Pearson foi utilizado para estudar a relação entre a distribuição dos dados. O valor de  $p < 0,05$  foi utilizado como ponto de corte para a determinação de significância estatística. Os procedimentos estatísticos foram realizados no software SPSS.

### **Apresentação dos Resultados**

Conforme apresentado na tabela 1, os grupos são homogêneos quanto à idade, altura, e distribuição entre os gêneros. Como esperado, praticamente todos os indicadores de risco cardiovascular estão significativamente alterados no grupo SM. Em relação aos critérios de diagnóstico da SM estabelecidos pelo ATP III notamos que no grupo SM a média da C.Abd, foi 40 cm maior nas mulheres e 26 cm nos homens (todos  $p < 0,05$ ). As médias da PAS, PAD, G<sub>j</sub> e TG foram respectivamente 31 mmHg, 16 mmHg, 14 mg/dl e 113mg/dl maiores no grupo SM (todos  $p < 0,05$ ). A média do HDL-C nas mulheres foi 15 mg/dl ( $p < 0,05$ ) menor no grupo SM enquanto que nos homens a média do HDL-C foi apenas 7 mg/dl menor ( $p > 0,05$ ). O colesterol total também foi semelhante entre os grupos. A insulina e a PCR-us também estão aumentados no grupo SM (340%; 558% respectivamente; todos  $p < 0,05$ ).

**Tabela 1:** Caracterização dos grupos quanto aos dados demográficos e fatores de risco cardiovascular que compõem os critérios de diagnóstico da SM

		Controle (n=8)		SM (n=8)		P
<b>Idade</b>	Anos	51,8	± 2,3	48,2	± 3,2	0,35
<b>Peso</b>	Kg	70,8	± 1,7	104,4	± 11,4	0,01
<b>Altura</b>	M	1,7	± 0,1	1,6	± 0,1	0,75
<b>IMC</b>	Kg/m <sup>2</sup>	24,4	± 0,3	37,1	± 1,8	0,01
<b>C.Abd</b>						
	♀ Cm	74,6	± 3,4	114,6	± 3,8	0,01
	♂ Cm	94,0	± 1,6	120,8	± 3,6	0,01
<b>PAS</b>	mmHg	115,5	± 4,8	145,1	± 3,8	0,01
<b>PAD</b>	mmHg	77,1	± 4,7	93,7	± 3,1	0,01
<b>GJ</b>	mg/dl	88,6	± 3,4	102,1	± 5,3	0,01
<b>IJ</b>	uUI/ml	5,7	± 1,6	22,3	± 3,3	0,03
<b>CT</b>	mg/dl	206,1	± 12,2	218,8	± 14,0	0,48
<b>PCR-us</b>	mg/dl	0,1	± 0,1	0,7	± 0,1	0,01
<b>TG</b>	mg/dl	98,1	± 13,4	211,2	± 26,9	0,01
<b>LDL-C</b>	mg/dl	174,5	± 11,5	166,9	± 3,1	0,02
<b>HDL-C</b>						
	♀ mg/dl	63,8	± 3,5	48,5	± 2,6	0,04
	♂ mg/dl	55,0	± 3,6	48,2	± 3,9	0,41

IMC = índice de massa corporal; C.Abd = circunferência do abdômen; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; GJ = glicose de jejum; IJ = insulina de jejum; CT = colesterol total; TG = triglicerídios; LDL-C, HDL-C, PRC-us = Proteína C reativa ultra-sensível. Os dados representam a média e o erro padrão da média. Para a determinação da SM foram utilizados os critérios estabelecidos no ATP III. A comparação entre os grupos Controle (n=8) e SM (n=8) foram realizada pelo teste T de Student presumindo variações equivalentes entre amostras diferentes.

A avaliação do EO obserada na tabela 2 mostra que no repouso a atividade da enzima XO está aumentada em 25% ( $p < 0,05$ ) no grupo SM, enquanto que a atividade da SOD e a concentração plasmática dos Tióis estão reduzidas em -18% e -28%, respectivamente (todos  $p < 0,05$ ). Após o exercício, não houve alteração significativa dos marcadores de EO dentro dos grupos, mas a atividade da XO permaneceu 20% mais elevada na SM ( $p < 0,05$ ) quando comparado ao grupo controle.

**Tabela 2:** Marcadores de estresse oxidativo

		<b>Controle (n=8)</b>		<b>SM (n=8)</b>		<b>P</b>
<b><u>Pré-Exercício</u></b>						
<b>SOD</b>	U/ug	0,018	± 0,001	0,014	± 0,001	0,01
<b>GPx</b>	U/ml de plasma	8,388	± 0,404	8,973	± 0,469	0,37
<b>Tióis</b>	μmol/ml	3,073	± 0,285	2,225	± 0,218	0,03
<b>XO</b>	U/ml de plasma	1,397	± 0,058	1,747	± 0,066	0,01
<b>TBARS</b>	U/ml de plasma	0,027	± 0,006	0,028	± 0,003	0,47
<b><u>Pós-Exercício</u></b>						
<b>SOD</b>	U/ug	0,016	± 0,001	0,015	± 0,001	0,40
<b>GPx</b>	U/ml de plasma	8,735	± 0,554	9,160	± 0,482	0,58
<b>Tióis</b>	μmol/ml	2,868	± 0,248	2,590	± 0,238	0,45
<b>XO</b>	U/ml de plasma	1,432	± 0,056	1,735	± 0,075	0,01
<b>TBARS</b>	U/ml de plasma	0,025	± 0,004	0,028	± 0,003	0,61

SOD = superóxido dismutase; GPx = glutatona peroxidase; Tióis = *free radical scavengers*; XO = xantina oxidase TBARS = substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico;. As comparações entre os grupos controle (n=8) e SM (n=8) foram realizada pela ANOVA e pelo pós-teste de Tukey. Os dados representam à média e o erro padrão da média. Não houve diferença dentro dos grupos quando comparamos os valores antes e após o exercício.

Em repouso, a análise da VFC mostra (tabela 3) que a FC é maior no grupo SM (25%;  $p < 0,05$ ), enquanto que a atividade vagal é menor neste grupo (42%;  $p < 0,05$ ). Embora a relação LF/HF seja maior na SM (66%), essa diferença não foi significativa. Após o exercício físico, a FC aumentou tanto no grupo controle (11%;  $p < 0,05$ ) quanto no grupo SM (10%;  $p < 0,05$ ). No grupo controle, o exercício físico reduziu a VAR (-38%;  $p < 0,05$ ) enquanto que na SM nenhuma variável da análise espectral foi significativamente alterada com o exercício. A comparação entre os grupos mostra que a atividade simpática é maior (23%;  $p < 0,05$ ) no grupo SM após o exercício físico que permaneceu com a FC acima (23%;  $p < 0,05$ ) do valor encontrado no grupo controle. Após o exercício a relação LF/HF é 125% maior na SM, embora não apresente diferença estatística.

Como podemos observar antes do exercício, a manobra de ativação vagal (ventilação controlada – VC) realizada em DD reduziu a atividade simpática e aumentou a atividade vagal no grupo controle, reduzindo a relação LF/HF (-47%; 53% e -66%; respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). No grupo SM a VC aumentou a atividade vagal e a VAR, e reduziu a FC (126%;

90% e -18%; respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). O aumento da atividade vagal e a redução da FC, induzida pela VC, reduziram as diferenças entre os grupos observadas previamente ao exercício.

Após o exercício, a VC realizada em DD reduziu a FC, aumentou a atividade vagal e reduziu a relação LF/HF no grupo controle (-8%; 83%; e -65%; respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). No grupo SM, a VC também reduziu a FC e aumentou a atividade vagal (-11% e 95%; respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). Contudo, diferente do observado em repouso, após o exercício, a VC não eliminou a diferença entre os grupos e a FC continuou maior no grupo SM (22%;  $p < 0,05$ ).

Quando comparamos o efeito de exercício físico sobre a resposta da manobra de ativação vagal dentro dos grupos, observamos que no grupo controle, o exercício físico não causou modificação da resposta. Por outro lado, no grupo SM, o aumento da FC induzida pelo exercício físico não foi revertido pela VC, como observado no grupo controle. Além disso, a ativação vagal induzida pela VC tende ser menor (-22%;  $p = 0,053$ ) no grupo SM após o exercício.

A manobra de ativação simpática, realizada antes do exercício produziu, no grupo controle, aumento da FC, da atividade simpática e redução da atividade vagal, o que aumentou a relação LF/HF (15%; 40%, -59% e 188%; respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). No grupo SM houve aumento significativo apenas na FC (9%;  $p < 0,05$ ). Quando comparamos a resposta à ativação simpática entre os grupos em repouso, observamos que na SM a FC é maior e a VAR é menor (18%; -48% respectivamente;  $p < 0,05$ ).

Após o exercício, a manobra de ativação simpática induziu no grupo controle redução da atividade vagal e aumento da relação LF/H (-49% e 679% respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). No grupo SM, houve aumento da FC, da atividade simpática, com redução da atividade vagal e aumento da relação LF/HF (20%; 16%; -58% e 440% respectivamente; todos  $p < 0,05$ ). A comparação entre os grupos mostra que durante a ativação simpática após o exercício, a FC é maior no grupo SM enquanto que a VAR é menor (25% e -55%; todos  $p < 0,05$ ).



**Tabela 3:** Ativação Simpato/Vagal no Repouso e na Recuperação

<b>DD</b>		<b>Grupo Controle (n =8)</b>		<b>Grupo SM (n = 8)</b>			
		<b>Pré-Exercício</b>	<b>Pós-Exercício</b>	<b>Pré-Exercício</b>	<b>Pós-Exercício</b>		
FC	<b>Bpm</b>	60,7 ± 2,9	†67,5 ± 3,1	‡75,3 ± 3,0	†‡83,4 ± 3,9		
Var	<b>(e-3 s<sup>2</sup>)</b>	1,1 ± 0,2	†0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,3		
LF	<b>Um</b>	54,3 ± 6,3	60,3 ± 6,3	57,7 ± 8,9	‡74,3 ± 3,5		
HF	<b>Um</b>	41,9 ± 6,4	31,1 ± 5,5	‡24,6 ± 4,5	21,0 ± 3,0		
LF/HF		1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,5	2,6 ± 0,6	5,0 ± 1,8		
<b><u>DD + VC</u></b>							
FC	<b>Bpm</b>	62,8 ± 4,3	*62,4 ± 3,1	*62,5 ± 3,6	*‡76,6 ± 3,6		
Var	<b>e-3 s<sup>2</sup></b>	2,1 ± 0,8	1,7 ± 0,5	*1,3 ± 0,3	0,7 ± 0,2		
LF	<b>Um</b>	*29,6 ± 6,4	37,5 ± 5,2	42,2 ± 5,2	51,3 ± 9,2		
HF	<b>Um</b>	*63,5 ± 6,4	*57,2 ± 5,0	*52,1 ± 5,0	*41,7 ± 8,0		
LF/HF		*0,5 ± 0,1	*0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	2,1 ± 0,8		
<b><u>Em Pé</u></b>							
FC	<b>Bpm</b>	*69,9 ± 3,4	80,4 ± 3,9	*‡82,3 ± 4,0	*‡100,4 ± 4,4		
Var	<b>e-3 s<sup>2</sup></b>	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1	‡0,4 ± 0,1	‡0,3 ± 0,1		
LF	<b>Um</b>	*76,5 ± 3,1	89,5 ± 3,1	81,0 ± 5,6	*86,4 ± 4,5		
HF	<b>Um</b>	*17,9 ± 2,0	*8,6 ± 2,5	15,7 ± 4,1	*9,1 ± 3,4		
LF/HF		*4,6 ± 0,7	*17,4 ± 4,7	7,4 ± 1,9	*27,1 ± 11,2		

Decúbito dorsal (DD); Vntilação controlada (VC); FC = frequência cardíaca; VAR = variabilidade entre os intervalos R-R, LF e HF = espectro de oscilação de baixa e alta frequência respectivamente; LF/HF = relação simpato/vagal. Os dados representam à média e o erro padrão da média. O efeito do exercício físico, da ativação simpato/vagal e a comparação entre os grupos Controle e SM foram realizada pelo ANOVA de duas vias e pelo pós-teste de Tukey. †= diferença significativa dentro do grupo em relação ao repouso; ‡ = diferença significativa entre os grupos em relação à mesma situação; \* = diferença significativa em relação à posição de DD.

Na tabela 4 podemos observar que a atividade da XO está significativamente relacionada com o aumento da PCR-us, da GJ, do IMC, da PAS, com a C.Abd, com a FC e com a redução da atividade da SOD e a VAR (todos  $p < 0,05$ ).

**Tabela 4:** Correlação de Pearson entre os Marcadores de Estresse Oxidativo, VFC e Fatores de Risco Cardiovascular.

	<b>Xantina Oxidase</b>	<b>P</b>
PCR-us	0,71	0,004
GJ	0,70	0,005
SOD	-0,70	0,005
IMC	0,67	0,008
PAS	0,64	0,012
VAR	-0,60	0,012
C.Abd.	0,59	0,025
FC	0,58	0,027

PCR-us = Proteína C Reativa ultra-sensível; GJ = glicose de jejum; SOD = superóxido dismutase; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; VAR = variabilidade entre os intervalos R-R; C.Abd = circunferência do abdômen e FC = frequência cardíaca.

## Discussão dos Resultados

Nossos resultados mostram que 30 min de exercício físico moderado não altera a avaliação do EO. Talvez, em função da idade dos voluntários e da condição sedentária, a intensidade do trabalho muscular tenha sido insuficiente para desequilibrar o balanço entre produção e neutralização das ERO. Por outro lado, após o exercício físico, a atividade simpática, nos indivíduos com SM, foi significativamente maior e a manobra de ativação simpática aumentou a FC e reduziu a VAR. Além disso, a resposta à manobra de ativação vagal foi menor na SM após o exercício físico, isso reforça nossos achados indicando que o tônus simpático está aumentado na SM após o esforço retardando o retorno da FC aos valores basais.

Sung et al.(2006)<sup>48</sup> avaliaram 1.434 e, destes, 248 apresentaram critérios para SM conforme a determinação do ATP III. Eles observaram que após um teste de esforço máximo sintoma limitado, o retorno da FC aos valores basais foi significativamente mais lento nos homens do que nas mulheres e nos fumantes do que nos não fumantes. Quando os dados foram ajustados para idade, sexo, FC de repouso e fumo, o maior tempo de

retorno da FC aos valores basais foi associado à SM. Os autores atribuíram esses efeitos à redução da atividade vagal lentificando o retorno da FC aos valores basais. Nossos resultados mostram que na SM a FC está elevada praticamente em todas as situações estudadas. Esse achado ganha importância, pois segundo Fox et al (2007)<sup>49</sup>, nos indivíduos onde FC é maior há aumento no risco de eventos cardiovasculares.

Liao et al. (1998)<sup>19</sup> avaliaram 2.359 voluntários entre 45 e 65 anos de idade e demonstraram que o efeito isolado da hipertensão ou do diabetes, ou ainda da dislipidemia, não altera a VFC, mas quando combinados reduzem significativamente a atividade vagal. Nossos resultados mostram que, no repouso, a atividade vagal (HF) é menor nos indivíduos com SM nos quais, tanto a FC quanto a PA estão aumentados. No "The Framingham Heart Study" <sup>43</sup> a redução da VAR foi associada com o maior risco de desenvolver hipertensão, indicando que a alteração na modulação autonômica podem estar presente no estágio inicial da hipertensão.

O ajuste da PA depende, em parte, da sensibilidade do barorreflexo. Inoue et al. (1996)<sup>42</sup> demonstraram que a produção excessiva de ERO inativa o NO e diminui a vasodilatação dependente do endotélio levando à disfunção endotelial, podendo reduzir a sensibilidade do barorreflexo. De fato, Chowdhary et al. (2002)<sup>18</sup>, ao utilizarem infusões de dois diferentes agentes vasopressores, observaram que a sensibilidade do barorreflexo e a atividade vagal (HF) foram significativamente afetadas durante o aumento da PA induzida pela inibição endógena da produção do NO (monometil arginina I).

Nossos dados sugerem que o EO pode estar envolvido na alteração da modulação cardiovascular observado nos indivíduos com SM. Em repouso o grupo SM apresentou aumento da atividade da XO plasmática, uma potente enzima produtora de ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e a redução significativa de dois importantes fatores antioxidantes: 1) atividade da enzima SOD, a qual cataliza a reação que dismuta o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e oxigênio; e 2) diminuição nas concentrações dos Tióis, um grupo de substâncias chamadas de "free radical scavengers" que atuam como antioxidantes <sup>44</sup> estariam desequilibrando o balanço entre síntese e remoção de ERO, caracterizando,

dessa forma, um estado de EO mesmo na ausência de dano lipídico (TBARS).

Reforçando esse achado, observamos que o aumento da atividade da XO plasmática se correlacionou com a redução da VAR ( $r=-60$   $p < 0,05$ ). Contudo, nossos resultados não descrevem o mecanismo pelo qual o EO estaria alterando a modulação autonômica do sistema cardiovascular, mas, provavelmente, a disfunção do endotélio, causado pela redução da biodisponibilidade de ON, pode ser um forte candidato. Com isso nossos resultados estão de acordo com os achados prévios que relacionam os fatores de risco cardiovascular presentes na SM com o aumento do EO<sup>40-41</sup> e desajuste da modulação autonômica do sistema cardiovascular, avaliado pela VFC<sup>19</sup>.

Diferente do esperado, o exercício físico não alterou significativamente a avaliação do EO. Agudamente, o exercício físico aumenta a taxa metabólica e o ritmo de produção de ATP pelas mitocôndrias, gerando aumento da produção de ERO. No entanto, a exposição crônica ao exercício físico de moderada intensidade, estimula a expressão gênica de algumas enzimas antioxidantes, como a SOD e suas isoformas, minimizando a ação deletéria das ERO por ampliar as defesas antioxidantes<sup>45</sup>. Isso amplia a biodisponibilidade de NO e melhora a função endotelial, atenuando a hipertensão<sup>46-47</sup>. Contudo, os indivíduos de ambos os grupos eram sedentários e não praticavam exercício físico programado nem atividades físicas laborais em intensidade e duração suficiente para caracterizá-los como indivíduos ativos ou treinados. Isso indica que a intensidade e a duração do exercício físico preconizado pela Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da SM não produz dano lipídico e não altera desfavoravelmente a avaliação do EO dos indivíduos sedentários com SM.

Por outro lado, nossos achados mostraram que o exercício físico reduziu a resposta à ativação vagal e aumentou a resposta à ativação simpática no grupo SM, mantendo a FC alta reduzindo a VAR. Juntos estes achados sugerem que o exercício físico desloca o balanço simpato/vagal para a região do espectro de VFC predominantemente relacionado à atividade simpática na SM.

Vários estudos <sup>50-55</sup>, inclusive os nossos resultados, mostram que em indivíduos saudáveis a bipedestação induz a ativação simpática e a redução da atividade vagal. Contudo, a resposta exacerbada à manobra de ativação simpática após o exercício, em indivíduos com SM, ainda não foi descrita na literatura. Normalmente os trabalhos que avaliam a VFC posicionam os indivíduos em DD ou sentados, enquanto que outros avaliam ao longo de 24 horas. Esses diferentes protocolos de registros acabam expondo os indivíduos a uma variedade enorme de situações, podendo confundir a interpretação dos resultados. Embora os estudos em ambientes naturais reflitam melhor a influência dos processos patológicos sobre as condições de vida diária, o ganho na precisão das avaliações realizadas em ambientes controlados deve ser considerado. Nossos resultados indicam que a resposta às manobras de ativação simpato/vagal antes e após o exercício físico podem ser úteis na detecção precoce dos distúrbios autonômicos relacionados à SM.

**Conclusão:** A SM apresenta um estado de EO, redução da atividade vagal e aumento da FC em repouso. Após o exercício, a resposta aumentada à ativação simpática, a redução na resposta à ativação vagal, a redução da VAR e a lentidão do retorno da FC aos valores basais indicam que a modulação autonômica está alterada na SM. Em função da relação entre o aumento da atividade da XO plasmática e a redução da VAR, podemos dizer que a atividade da XO desempenha um papel importante na alteração da modulação autonômica do sistema cardiovascular dos indivíduos com SM.

**Limitações do Estudo:** Estava previsto após o exercício um aumento de 5 vezes na relação LF/HF ( $3,5 \pm 0,4$  na SM) <sup>26</sup>. Para um  $\alpha = 0,05$  e poder de 90%, estimou-se, a partir do cálculo realizado pelo software Minitab, um número (n amostral) de dez (10) indivíduos em cada um dos dois grupos. Contudo, em função dos rígidos critérios de inclusão e das demandas do processo de estruturação e instrumentalização do laboratório, treinamento das técnicas, triagem dos pacientes e o pareamento com o grupo controle, conseguimos, dentro do prazo estipulado, incluir apenas oito voluntários em cada grupo. Além disso, a variabilidade dos dados da VFC foram acima do esperado o que limitou o poder de detecção.

**Perspectivas:** Em função deste estudo, estabelecemos uma linha de pesquisa interdisciplinar na FAENFI/PUCRS. Atualmente o projeto conta com o financiamento do CNPq e FAPERGS para avaliar o efeito de um programa de modificação do estilo de vida sobre os fatores de risco que compõem os critérios de diagnóstico da SM, marcadores inflamatórios e balanço autonômico. O projeto conta também com o apoio de alguns laboratórios. Com isso poderemos ampliar o número de observações além de estudar o efeito de abordagens não farmacológicas sobre o tratamento e prevenção dos desfechos relacionados com a SM.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO**

- 1 Wilson PWF. **Atlas of atherosclerosis: risk factors and treatment**. Philadelphia, PA: Current Medicine; 2000.
- 2 **World Health Organization. The World Health Report 1998**. Geneva: World Health Organization 1998.
- 3 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. **Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**. JAMA. 1986; 256 (20):2823-8.
- 4 Sowers JR. **Obesity as a cardiovascular risk factor**. Am J Med. 2003; 115(8 A):37S-41S.
- 5 Kenchaiah S, Evans C, Levy D, Wilson PWF, et al. **Obesity and the risk of heart failure**. N Engl J Med. 2002; 347:305-13.
- 6 Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. **The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men**. JAMA. 2002; 288: 2790-6.
- 7 Haffner S, Taegtmeyer H. **Epidemic obesity and the metabolic syndrome**. Circulation. 2003 Sep 30;108(13):1541-5.
- 8 Coutinho W. **Projeto Estimativa dos Custos Atribuídos à Obesidade no Brasil – 2003-IBGE, Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), 2004**.
- 9 Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. **Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution**. Am J Physiol. 1996; 270: E363–E366.
- 10 Heitmann BL. **Body fat distribution in the adult Danish population aged 35 – 65 years: An epidemiological study**. Internat J Obes. 1991; 58: 535-45.
- 11 Paolisso G, Manzella D, Rosaria MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. **Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects**. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 723-30.
- 12 Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. **Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in health elderly versus young subjects**. Hypertension. 1997; 29: 700-5.

- 13 Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. **Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans.** Hypertension. 1992; 19: 621-7.
- 14 Wollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, et al. **Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans.** J Clin Invest. 1993; 92: 147-54.
- 15 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(1):44-84. Epub 2006 Aug 4.
- 16 Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. **Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis.** J Nutr Biochem. 2007 Sep 11; [Epub ahead of print]
- 17 Bertagnolli M, Campos C, Schenkel PC, de Oliveira VL, De Angelis K, Belló-Klein A, Rigatto K, Irigoyen MC. **Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat.** J Hypertens. 2006 Dec;24(12):2437-43
- 18 Chowdhary S, Nuttall SI, Coote JH, Rross HF, Townend JN. **Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure.** Clinical Science 2002 102, 397–402.
- 19 Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. **Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.** Diabetes Care. 1998 Dec; 21(12):2116-22.
- 20 Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. **Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome.** Am J Hypertens. 1998 May; 11 (5):523-31.
- 21 Malliani A. **The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain.** News Physiol Sci. 1999 Jun;14:111-117.
- 22 La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ; **ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials.**



- Circulation. 2001 Apr 24;103(16):2072-7.
- 23 Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. **Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study.** Circulation 2002 Nov 19; 106(21):2659-65.
  - 24 Raczak G, Danitowicz-Szymanowicz L, Kobuszewska-Chwirot M, Ratkowski W, Chmielewska MF, Szwoch M. **Long-term exercise training improves autonomic nervous system profile in professional runners.** Kardiol Pol 2006; 64: 135-140.
  - 25 Melansom EL, Freedson PS. **The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males.** Eur J Appl Physiol 2001; 85: 442-449.
  - 26 Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. **Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women.** Am Heart J 2004; 147:e21.
  - 27 Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hänninen O, Sen CK. **Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men.** Diabetes Care. 1996 Jun;19(6):569-74.
  - 28 Loimaala A, Huikuri HV, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. **Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes** Diabetes 2003 52:1837-1842.
  - 29 Raczak G, Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Ratkowski W, Ambroch-Dorniak K. **Cardiovagal Response to Acute Mild Exercise in Young Healthy Subjects.** Circ J 2005. 69: 976 – 980
  - 30 Mark TA, Henderson KK, Woodman CR, Turk JR, Rush WEJ, Price E, Laughlin MH. **Exercise preserves endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of hypercholesterolemic male pigs.** J Appl Physiol 2004 96: 1114-1126.
  - 31 Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. **Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients.** Hypertension. 2007 Jun; 49(6):1298-306.
  - 32 **Diretriz Brasileira para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.** HAS 2004; 7(4): 121-163.

- 33 Bromont C, Marie C, Bralet J. **Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats.** Stroke 1989;20:918–24.
- 34 Prajda N, Weber G. **Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas.** FEBS Lett 1975;59:245–9.
- 35 Sun Y, Oberley LW, Li YA. **A simple method for clinical assay of superoxide dismutase.** Clin Chem 1988;34:497–500.
- 36 Paglia DE, Valentine WN. **Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase.** J Lab Clin Med 1967;70:158–69.
- 37 Hu ML, Loeferer S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. **Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma.** J Lab Clin Med 1993;121:257–62.
- 38 Leslie BJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Eckberg DL. **Respiratory modulation of human autonomic rhythms.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001 280: H2674–H2688.
- 39 Eckberg DL. **Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored.** J. Appl. Physiol. 1993. 75(5): 2310-2317.
- 40 Sung J, Choi Y, Park JB. **Metabolic Syndrome Is Associated with Delayed Heart Rate Recovery after Exercise.** J Korean Med Sci 2006 21: 621-6.
- 41 Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M. **Resting heart rate in cardiovascular disease.** J Am Coll Cardiol. 2007 Aug 28; 50(9):823-30. Epub 2007 Aug 13
- 42 Jagmeet P. Singh, Martin G. Larson, Hisako Tsuji, Jane C. Evans, Christopher J. O'Donnell, Daniel Levy. **Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension Insights Into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study.** Hypertension 1998;32:293-297.
- 43 Inoue N, Ramasamy S, Fukui T, Nerem RM, Harrison DG. **Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells.** Circ. Res. 1996, v 79: p 32-37.
- 44 Baskol G, Baskol M, Kocer D. **Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic**

- steatohepatitis.** *Clinical Biochemistry* 2007, 40: 776–780.
- 45 Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M **Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome.** *Circ J.* 2006 Nov;70(11):1437-42.
- 46 Smith U. **Insulin resistance and hypertension.** Chichester, UK: Wiley. 1993, pp. 327–54
- 47 Hollander J, Fiebig R, Gorge M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. **Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle, fiber-specific adaptation to endurance training.** *Am. J. Physiol.* 1999, v277, p R856-R862.
- 48 Mark TA, Henderson KK, Woodman CR, Turk JR, Rush WEJ, Price E, Laughlin MH. **Exercise preserves endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of hypercholesterolemic male pigs.** *J Appl Physiol* 2004 96: 1114–1126.
- 49 Raczak G, Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Ratkowski W, Ambroch-Dorniak K. **Cardiovagal Response to Acute Mild Exercise in Young Healthy Subjects.** *Circ J* 2005. 69: 976 – 980
- 50 Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, Bernardi L. **Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension.** *Hypertension.* 2005;46:714-718.
- 51 Malliani A., M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti. **Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.** *Circulation* 1991 84: 482–492.
- 52 Pagani, M., N. Montano, A. Porta, A. Malliani, F. M. Abboud, C. L. Birkett, and V. K. Somers. **Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans.** *Circulation* 1997 95: 1441–1448.
- 54 Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell’Orto, E. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerutti, and A. Malliani. **Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog.** *Circ. Res.* 1986. 58:178–193.
- 55 Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. **Respiratory modulation of human autonomic rhythms.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Jun; 280(6):H2674-88.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

- 1 Wilson PWF. **Atlas of atherosclerosis: risk factors and treatment**. Philadelphia, PA: Current Medicine; 2000.
- 2 Cullen P, Schulte H, Assmann G. **Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM)**. Eur Heart J. 1998;19(11):1632-41.
- 3 **World Health Organization. The World Health Report 1998**. Geneva: World Health Organization 1998.
- 4 Murray CJL, Lopez AD. **The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020**. Boston: Harvard School of Public Health; 1996.
- 5 Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. **Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study**. Ann Epidemiol. 1992; 2(1-2):23-8.
- 6 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. **Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**. JAMA. 1986; 256 (20):2823-8.
- 7 Sowers JR. **Obesity as a cardiovascular risk factor**. Am J Med. 2003; 115(8 A):37S-41S.
- 8 Kenchaiah S, Evans C, Levy D, Wilson PWF, et al. **Obesity and the risk of heart failure**. N Engl J Med. 2002; 347:305-13.
- 9 Coutinho W. **Projeto Estimativa dos Custos Atribuídos à Obesidade no Brasil – 2003-IBGE, Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF)**, 2004.
- 10 [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br). Acessado em 21/09/2007
- 11 Haffner S, Taegtmeyer H. **Epidemic obesity and the metabolic syndrome**. Circulation. 2003 Sep 30;108(13):1541-5.
- 12 Alberti KGMM, Zimmet PZ: **Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Part 1 - provisional report of a WHO consultation**. Diabetes Med. 1998; 15: 539-53.
- 13 The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): **Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance**

- syndrome.** Diabetes Metab. 2002; 28: 364-76.
- 14 **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. 2001; 285: 2486-97.
- 15 Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. **Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study.** Am J Epidemiol. 2002; 156: 1070-7.
- 16 Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. **The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.** JAMA. 2002; 288: 2790-6.
- 17 Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Meigs JB. **The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.** Diabetes. 2002; 51 (suppl 2): A242.
- 18 **Diretriz Brasileira para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.** Rev Bras Hipertens 2004; 7(4): 121-163.
- 19 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. **The metabolic syndrome - a new worldwide definition.** Lancet. 2005; 366:1059-62.
- 20 Bouchard C, Despres J-P, Mauriege P. **Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution.** Endocr. Rev. 1993.14:72-93
- 21 National Institutes of Health. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report.** Bethesda, MD: Natl. Heart Lung Blood Inst 1998.
- 22 Despres J-P. **Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution.** Curr. Opin. Lipidol.1991. 2:5-15
- 23 Ruderman N, Chrisholm D, Pi-Sunyer F, et al. **The metabolically obese, normal weight individual revisited.** Diabetes 1998. 47:699-713
- 24 Howard B, Howard W. **Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Endocr. Rev. 1994. 15:263-74
- 25 Betteridge D. **LDL heterogeneity: implications for atherogenicity in insulin resistance and IDDM.** Diabetologia

1997. 40(Suppl. 2):S149-51
- 26 Reitman M. **Rodent genetic models of obesity and type 2 diabetes.** In **Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text**, ed. D Leroith, S Taylor, J Olefsky, pp. 723-34. Philadelphia 2004: Lippincott Williams & Wilkins
- 27 Oakes N, Cooney G, Camilleri S, et al. **Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic highfat feeding.** *Diabetes* 1997. 46:1768-74
- 28 Barzilai N, She S, Liu B-Q, et al. **Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance.** *Diabetes* 1999. 48:94-98
- 29 Ginsberg H. **Insulin resistance and cardiovascular disease.** *J. Clin. Invest.* 2000. 106:453-58
- 30 Bjorntorp P. **Metabolic implications of body fat distribution.** *Diabetes Care* 1991. 14:1132-43
- 31 Boden G. **Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.** *Diabetes* 1997. 46:3-10
- 32 Santomauro A, Boden G, Silva M, et al. **Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects.** *Diabetes* 1999. 48:1836-41
- 33 Rebrin K, Steil G, Getty L, Bergman R. **Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin.** *Diabetes* 1995. 44:1038-45
- 34 Randle PJ, Hales CN, Garland PB, et al. **The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.** *Lancet* 1963. i:785-89
- 35 Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. **Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity.** *J. Clin. Invest* 1999. 103:253-59
- 36 Kraegen E, Cooney G, Ye J-M, et al. **The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity.** *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001.109(Suppl. 2):S189-S
- 37 Petersen K, Befroy D, DuFour S, et al. **Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance.** *Science*

2003. 300:1140–42
- 38 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. **Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic effects.** *Nature* 2003. 423:762–69
- 39 Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. **Adiponectin and metabolic syndrome.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. 24:29–33
- 40 Berg A, Combs T, Du X, et al. **The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action.** *Nat. Med.* 2001. 7:947–53
- 41 Banerjee R, Rangwala S, Shapiro J, et al. **Regulation of fasted blood glucose by resistin.** *Science* 2004. 303:1195–98
- 42 Smith U. **Insulin resistance and hypertension.** Chichester, UK: Wiley. 1993, pp. 327–54
- 43 Hall J. **Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity.** *Hypertension* 1994 23:381–94
- 44 Ehr-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, et al. **Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing factors.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003.100:14211–16
- 45 Ross R. **Atherosclerosis—an inflammatory disease.** *New Engl. J. Med.* 1999. 340:115–26
- 46 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. **Adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance.** *Science* 1993. 259:87–90
- 47 Moller DE. **Potential role of TNF $\alpha$  in the pathogenesis of insulin resistance and type II diabetes.** *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. 11:212–17
- 48 Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. **Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance.** *J. Clin. Invest.* 2003. 112:1821–30
- 49 Ginsberg H. **Insulin resistance and cardiovascular disease.** *J. Clin. Invest.* 2000. 106:453–58
- 50 HsuehW, **Quinones M. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance.** *Am. J. Cardiol.* 2003. 92:10J–17J
- 51 Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. **Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and**

- atherosclerosis.** J. Lab. Clin. Med. 1994. 123:647-52
- 52 Stout RW. **Insulin resistance, hyperlipidemia and atherosclerosis.** Chichester, UK: Wiley ed. 1993. pp. 355-84
- 53 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. **Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE deficient mice from atherosclerosis.** J. Biol. Chem. 2003. 278:2461-68
- 54 Pischon T, Girman C, Hotamisligil G, et al. **Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men.** JAMA 2004. 291:1730-37
- 55 Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. **The sympathetic nervous system and obesity: Role in a etiology and treatment.** Obesity Rev. 2000; 1: 5-15.
- 56 Rothwell NJ. **Central regulation of thermogenesis.** Crit Rev Neurobiol. 1994; 8: 1-10.
- 57 Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, Marker P, Rocchini AJ. **Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs.** Hypertension. 1999; 33 [part 2]: 548-53.
- 58 Sower JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catania R, et al. **Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese.** Hypertension. 1982; 4: 686-91.
- 59 Carroll JF, Hunag M, Hester RL, Cockrell K, Mizelle HL. **Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits.** Hypertension. 1995; 26: 465-7
- 60 Hwang I-S, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. **Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats.** Hypertension. 1987; 10: 512-16.
- 61 Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. **Body weight reduction, sympathetic nerve activity, and arterial baroreflex in obese normotensive humans.** Circulation. 1998; 97: 2037-42.
- 62 Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. **Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm.** Hypertension. 1993; 21: 618-23.
- 63 Andersson B, Elam M, Wallin BG, Björntorp P, Andersson OK. **Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve**



- activity in obese women.** Hypertension. 1991; 18: 783-9.
- 64 Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. **Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution.** Am J Physiol. 1996; 270: E363–E366.
- 65 Heitmann BL. **Body fat distribution in the adult Danish population aged 35 – 65 years: An epidemiological study.** Internat J Obes. 1991; 58: 535-45.
- 66 MacMahon SW, Blacket RB, Macdonald GJ, Hall W. **Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study.** J Hypertens. 1984; 2: 85-91.
- 67 Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. **Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in health elderly versus young subjects.** Hypertension. 1997; 29: 700-5.
- 68 Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. **Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans.** Hypertension. 1992; 19: 621-7.
- 69 Wollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, et al. **Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans.** J Clin Invest. 1993; 92: 147-54.
- 70 Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC, Seals DR, Jones PP. **Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans.** Internat J Obes. 2000; 24: 1183-7.
- 71 Paolisso G, Manzella D, Rosaria MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. **Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects.** Am J Clin Nutr. 2000; 72: 723-30.
- 72 Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. **Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population.** Circulation 2001 104: 756-61
- 73 Paquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Boroluzzi L, Boschi S, Capelli M, et al. **The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal fat distribution.** Metabolism. 1992; 41: 763-7.

- 74 Ramirez-Gonzalez MD, Tchakarov L, Garcia RM, Kunos G. **b-endorphin acting on the brainstem is involved in the antihypertensive action of clonidine and a-methyldopa in rats.** *Circ Res.* 1983; 53: 150-7.
- 75 Bouloux P-M, Grossman A, Al-Damluji S, Bailey T, Besser M. **Enhancement of the sympathoadrenal response to the cold-pressor test by naloxone in man.** *Clin Sci.* 1985; 69: 365-8.
- 76 Balasubramaniam A. **Clinical potential of neuropeptide Y family of hormones.** *Am J Surg.* 2002; 183: 430-4.
- 77 La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ; **ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials.** *Circulation.* 2001 Apr 24;103(16):2072-7.
- 78 Malliani A. **The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain.** *News Physiol Sci.* 1999 Jun;14:111-117.
- 79 Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. **Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects.** *Hypertension.* 2005 Nov;46(5):1201-6. Epub 2005 Oct 3.
- 80 Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. **Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study.** *Circulation* 2002 Nov 19; 106(21):2659-65.
- 81 Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. **Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability.** *The Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *Diabetes Care.* 1998 Dec; 21(12):2116-22.
- 82 Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. **Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome.** *Am J Hypertens.* 1998 May; 11 (5):523-31.
- 83 Malliani A., M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti. **Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.** *Circulation* 1991 84: 482-492.

- 84 Pagani, M., N. Montano, A. Porta, A. Malliani, F. M. Abboud, C. L. Birkett, and V. K. Somers. **Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans.** *Circulation* 1997 95: 1441–1448.
- 85 Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell’Orto, E. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerutti, and A. Malliani. **Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog.** *Circ. Res.* 1986. 58:178–193.
- 86 Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. **Respiratory modulation of human autonomic rhythms.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Jun; 280(6):H2674-88.
- 87 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. Epub 2006 Aug 4.
- 88 Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. **Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis.** *J Nutr Biochem.* 2007 Sep 11; [Epub ahead of print]
- 89 Batsis J A, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez. **Metabolic Syndrome: From Global Epidemiology to Individualized Medicine.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 1-16.
- 90 Coutinho W. **Projeto Estimativa dos Custos Atribuídos à Obesidade no Brasil – 2003-IBGE,** Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), 2004 [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br). *Acessado em 21/09/2007*
- 91 Haffner S, Taegtmeier H. **Epidemic obesity and the metabolic syndrome.** *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1541-5.
- 92 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. **The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).** *Am J Cardiol.* 2004 Jan 15;93(2):136-41.
- 93 Woods AJ, Stock MJ. **Leptin activation in hypothalamus.** *Nature*

- 1996 381: 745.
- 94 Holst B, Schwartz TW: **Constitutive ghrelin receptor activity as a signalling set-point in appetite regulation.** Trends Pharmacol Sci 25:113 -117,2004
- 95 Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, Di Blasio A, Liuzzi A: **The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure.** J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:936 -939.
- 96 Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK. **Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status.** Neuroreport. 2003 Jul 18;14(10):1317-20
- 97 PYY 2 Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. **Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake.** Nature. 2002 Aug 8;418(6898):650-4.
- 98 PYY 4 Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. **Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36.** N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):941-8.
- 99 Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong MY, Wareham NJ. **Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness?** Diabetes Care. 2004 May;27(5):1187-93.
- 100 Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R. **Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men.** Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):895-901.
- 101 Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. **Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers.** Obes Res. 2003 Sep;11(9):1055-64.
- 102 Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P **Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects.** J Physiol. 2001 Oct 15;536(Pt 2):329-37.
- 103 Petersen AM, Pedersen BK **The anti-inflammatory effect of exercise.** J Appl Physiol. 2005 Apr;98(4):1154-62.
- 104 Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. **Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to**

- aerobic exercise.** J Appl Physiol. 2000 Aug;89(2):472-80.
- 105 Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. **The acute versus the chronic response to exercise.** Med Sci Sports Exerc. 2001 Jun;33(6 Suppl):S438-45; discussion S452-3.
- 106 Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS. **Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men.** Appl Physiol. 1997 Dec;83(6):2019-28.
- 107 Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. **Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite.** : J Endocrinol. 2007 May;193(2):251-8
- 108 Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Neren RM, Harrison DG. **Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells.** Circ. Res. 1996, v 79: p 32-37.
- 109 Hollander J, Fiebig R, Gorge M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. **Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle, fiber-specific adaptation to endurance training.** Am. J. Physiol. 1999, v277, p R856-R862.
- 110 Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Burke V, Taylor RR, O'Driscoll JG. **Comparison of resistance and conduit vessel nitric oxide-mediated vascular function in vivo: effects of exercise training.** J Appl Physiol 2004 97: 749-755.
- 111 Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. **Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise.** J Appl Physiol 2000, 89: 472-480.
- 112 Mark TA, Henderson KK, Woodman CR, Turk JR, Rush WEJ, Price E, Laughlin MH. **Exercise preserves endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of hypercholesterolemic male pigs.** J Appl Physiol 2004 96: 1114-1126.
- 113 Chowdhary S, Nuttall SI, Coote JH, Ross HF, Townend JN. **Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure.** Clinical Science 2002 102, 397-402.
- 114 Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. **Impairment in Cardiac Autonomic Regulation Preceding Arterial Hypertension in Humans Insights From Spectral Analysis of Beat-by-Beat Cardiovascular Variability.** Circulation 2002;106:2673-2679.
- 115 Raczak G, Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Ratkowski W,

- Ambroch-Dorniak K. **Cardiovagal Response to Acute Mild Exercise in Young Healthy Subjects.** *Circ J* 2005. 69: 976 – 980
- 116 Mikko TP, Hautala AJ, Mäkitallio TH, Laukkanen RT, Nissila S, Richard L, Huikuri HV. **Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects.** *J Appl Physiol* 2003. 95: 364–372.
- 117 Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, Verzola IA, Oliveira L, Martins LEB, Gallo-Junior L, Catai AM **Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men.** *Braz J Med Biol Res* 2005 38: 1331-1338.
- 118 Heffernan KS, Kelly EE, Collier SR, Fernhall B. **Cardiac autonomic modulation during recovery from acute endurance versus resistance exercise.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006 13: 80–86.
- 119 Sung J, Choi Y, Park JB. **Metabolic Syndrome Is Associated with Delayed Heart Rate Recovery after Exercise.** *J Korean Med Sci* 2006 21: 621-6.
- 120 Raczak G, Danitowicz-Szymanowicz L, Kobuszczyńska-Chwirot M, Ratkowski W, Chmielewska MF, Szwoch M. **Long-term exercise training improves autonomic nervous system profile in professional runners.** *Kardiologia Pol* 2006; 64: 135-140.
- 121 Melanson EL, Freedson PS. **The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males.** *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 442-449.
- 122 Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. **Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women.** *Am Heart J* 2004; 147:e21.
- 123 Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hänninen O, Sen CK. **Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men.** *Diabetes Care.* 1996 Jun;19(6):569-74.
- 124 Loimaala A, Huikuri HV, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. **Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes** *Diabetes* 2003 52:1837–1842.
- 125 Jamurtas AZ, Theocharis E, Koukoulis EG, Stakias N, Fatouros EIG, Kouretas ED, Koutedakis Y. **The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males.** *Eur J Appl Physiol* 2006