

Influência do Treino Físico Moderado Sobre a Estrutura da Parede Arterial de Ratos Submetidos à Desnutrição Proteica Gestacional e Neonatal

CLÍNICA MÉDICA NO
EXERCÍCIO E NO ESPORTE



ARTIGO ORIGINAL

Influence of Moderate Physical Training on The Artery Wall Structure of Rats Submitted to Gestational and Neonatal Protein Malnutrition

Danielle Augusta De Sá Xerita Maux¹
Tâmara Nunes de Araújo²
Marcelo Tavares Viana³
Silvânia Tavares Paes⁴
Mária do Amparo Andrade⁵
Sílvia Regina Arruda de Moraes⁶

1. Fisioterapeuta, Mestrado de Patologia – UFPE.
2. Fisioterapeuta, Mestre em Patologia – UFPE.
3. Doutorando em Bases Experimentais da Nutrição – UFPE.
4. Aluna do Curso de Ciências Biológicas – UFPE.
5. Fisioterapeuta, Docente do Departamento de Fisioterapia – UFPE.
6. Fisioterapeuta, Docente do Departamento de Anatomia – UFPE.

Endereço para correspondência:

Danielle Augusta De Sá Xerita Maux
Rua Dr. Eutichio de Barros Correia,
155, aptº. D-1. Água Fria – 52130-040 – Recife-PE.
E-mail: dani_maux@yahoo.com.br

Submetido em: 26/08/2008
Versão final recebida em: 01/05/2009
Aceito em: 07/05/2009

RESUMO

Avaliamos o efeito do treinamento físico moderado (TFM) associado à reposição nutricional na parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal em 24 ratos Wistar machos adultos jovens, submetidos à desnutrição proteica nas fases gestacional e neonatal. Os animais foram divididos em grupos Nutrido (N, n = 12, caseína 17%) e Desnutrido (D, n = 12, caseína 8%). Após o desmame, todos os animais receberam dieta padrão (*Labina*®) e aos 60 dias de vida, os dois grupos foram subdivididos em quatro com seis animais cada: Nutrido Não Treinado (NNT), Nutrido Treinado (NT), Reposição Não Treinado (RNT) e Reposição Treinado (RT). O TFM foi realizado em esteira durante oito semanas, cinco dias por semana, 60 minutos por dia. A histomorfometria de ambas as artérias foi realizada com o programa *Scion Image for Windows* (Beta 4.0.2). A espessura das paredes das artérias foi obtida a partir da média de aferição de quatro pontos diferentes (0°, 90°, 180°, 270°) e o diâmetro do lúmen dos vasos, a partir da média de aferição de dois valores, partindo de quatro pontos diametralmente opostos. Para a comparação entre os grupos utilizou-se o teste *t* de Student com os dados apresentados em média \pm desvio padrão. A espessura média das artérias carótida comum esquerda (μm) e aorta horizontal (mm) foi menor no grupo RNT ($32,51 \pm 5,54$; $0,11 \pm 0,02$, respectivamente), comparado com o NNT ($40,91 \pm 3,56$; $0,15 \pm 0,01$). O diâmetro (μm) da artéria carótida comum esquerda foi maior nos animais RT ($724 \pm 44,64$) do que nos RNT ($630,73 \pm 79,67$). Conclui-se que o TFM associado à reposição nutricional não foi capaz de recuperar as alterações estruturais provocadas pela desnutrição na parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal.

Palavras-chave: artéria carótida, aorta, histomorfometria, treinamento físico moderado.

ABSTRACT

We evaluated the effects of moderate physical training (MPT) associated with nutritional recovery on the left common carotid artery and horizontal carotid walls in 24 male, Wistar adult male rats submitted to protein malnutrition on the gestational and neonatal phases. The animals were divided in Nourished (N, n=12, casein 17%) and Malnourished (D, n=12, casein 8%). After weaning, all animals received standard diet (*Labina*®) and at the 60th day of life, both groups were subdivided in 4 groups with 6 animals each: Not-Trained Nourished (NTN), Trained Nourished (TN), Not-Trained Recovery (NTR) and Trained Recovery (TR). The MST was performed on treadmill during eight weeks, five days per week, 60 minutes a day. Histophotometry of both arteries was done with the *Scion Image* software for Windows (Beta 4.0.2). Arteries walls thickness was obtained by the mean value of 4 different points (0°, 90°, 180°, 270°), and the diameter of the lumen of the vessels from 2 values, starting from 4 opposite points. For the comparison between groups, Student's *t* test was used and data were shown in mean \pm standard deviation. Mean thickness of the left common carotid artery (μm) and horizontal aorta (mm) was lower on the NTR group (32.51 ± 5.54 ; 0.11 ± 0.02 , respectively) in comparison with the NTN group (40.91 ± 3.56 ; 0.15 ± 0.01). The diameter of the common left carotid artery was higher in the TR animals (724 ± 44.64) when compared with the NTR (630.73 ± 79.67). Therefore, the MPT associated with nutritional recovery was not capable of recovering the structural alterations due to malnutrition on the common left carotid and horizontal aorta arteries wall.

Keywords: carotid artery, aorta, histomorphometry, moderate physical training.

INTRODUÇÃO

Deficiências nutricionais durante a gestação e lactação, em especial associadas a condições socioeconômicas desfavoráveis⁽¹⁾, podem estar relacionadas com maior risco de desenvolver defeitos no metabolismo, podendo desencadear doenças como diabetes tipo 2, obesidade⁽²⁾, hipertensão arterial sistêmica (HAS), bem como doenças cardiovasculares em idades mais avançadas⁽³⁻⁵⁾.

Experimentalmente foi demonstrado que a restrição proteica neonatal está relacionada com o aumento da pressão arterial sistólica e que o estado de desnutrição promove o remodelamento adverso da túnica média da aorta torácica, resultando em marcada hiperplasia das células musculares lisas e, conseqüentemente, aumento da espessura da parede dessa artéria⁽³⁾. Além disso, estudos com seres humanos vêm ressaltando a ideia de que o aumento das espessuras das artérias aorta⁽⁶⁻⁸⁾ e carótida⁽⁹⁻¹²⁾ é apontado como um marcador precoce de aterosclerose e isso pode ser uma possível explicação para o mecanismo fisiopatológico das doenças cardiovasculares. Entretanto, ainda não existe um consenso sobre essa teoria, pois alguns estudos com seres humanos demonstraram resultados contraditórios^(13,14).

Por outro lado, sabe-se que o treinamento físico regular pode melhorar significativamente a função cardiovascular⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, contribuindo como um importante fator para reduzir os índices de morbimortalidade cardiovascular⁽¹⁶⁾. Essa melhora no cronotropismo cardíaco de repouso promovida pelo treinamento físico regular têm grande importância clínica, visto que o treinamento pode interferir diretamente na pressão arterial e, assim, provocar alterações na parede das artérias⁽¹⁸⁾, uma vez que ele está relacionado com a melhora na complacência⁽¹⁹⁾ e estrutura arteriais⁽⁸⁾. Essas adaptações induzidas pelo treinamento físico aeróbio ocorrem na tentativa de o organismo corresponder às necessidades metabólicas da musculatura esquelética e são demonstradas pelo aumento do diâmetro dos vasos e mudança no calibre das paredes arteriais⁽⁸⁾. No entanto, poucos estudos têm reportado as adaptações dimensionais do sistema vascular em animais e, ainda mais, quando submetidos à restrição proteica precocemente.

Assim, estudos que demonstrem a influência do exercício físico sobre a estrutura vascular em animais desnutridos certamente fornecerão estratégias de prevenção e tratamento em menor custo das mais variadas doenças que poderão estar atreladas aos distúrbios nutricionais.

Dessa forma, pretende-se verificar o efeito do treinamento físico moderado associado à reposição nutricional sobre a estrutura das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal em animais submetidos à desnutrição proteica gestacional e neonatal, tendo como variáveis estudadas o diâmetro e a espessura da parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal.

MÉTODOS

Utilizamos 24 ratos machos, albinos, Wistar, provenientes do biotério do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, obtidos por acasalamento de fêmeas primíparas adultas (n = 17) com um macho adulto da mesma linhagem. A prenhez foi determinada através da observação da presença de espermatozoides na secreção vaginal⁽²⁰⁾ e, após a sua confirmação, as ratas foram alojadas individualmente e distribuídas aleatoriamente em dois grupos nutricionais: grupo Nutrido (GN, n = 9), que recebeu dieta normoproteica e isocalórica (caseína 17%); e grupo Desnutrido (GD, n = 8), que recebeu dieta hipoproteica e isocalórica (caseína 8%) *ad libitum*. Durante a lactação, as mães permaneceram recebendo dieta à base de caseína de acordo com seu grupo experimental. No 21º dia os filhotes foram desmamados e alimentados com dieta padrão do biotério (*Labina*®: 52% de carboidratos, 21% de proteínas e 4% de lipídeos).

Aos 60 dias de idade, os animais de cada grupo experimental foram subdivididos em Nutrido Não Treinado (NNT, n = 6), Nutrido Treinado (NT, n = 6), Reposição Não Treinado (RNT, n = 6) e Reposição Treinado (RT, n = 6). O programa de treinamento físico moderado foi realizado em esteira ergométrica (*Insight*®, Porto Alegre, Brasil) durante oito semanas, cinco dias/semana, 60 minutos/dia, com intensidade de 70% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$)⁽²¹⁾. A primeira semana do treinamento foi dedicada à adaptação dos animais ao exercício. A partir da segunda semana, o protocolo foi dividido em quatro estágios progressivos: período de aquecimento (5 min); zona intermediária (20 min); zona de treinamento (30 min); e período de resfriamento (5 min). A velocidade da corrida foi determinada pelo consumo de oxigênio, variando progressivamente até que fosse alcançado o consumo de 70% do $VO_{2\text{máx}}$.

Ao término do treinamento, os animais foram anestesiados por via intramuscular com uma solução de cloridrato de xilazina (*Rompum*® – Bayer) e cloridrato de ketamina (*Ketalar*®)⁽²²⁾. Realizou-se a abertura das cavidades torácica e abdominal e perfusão do coração através da canulação do ventrículo esquerdo para a introdução de 250ml de solução salina a 0,9% com 1ml de heparina por litro de salina. O átrio direito foi aberto para a drenagem das soluções de perfusão. Após a lavagem do sistema, realizou-se a fixação dos tecidos com glutaraldeído a 4% diluído em tampão fosfato a 0,5 molar com pH = 7,2. Fragmentos das artérias carótida comum esquerda (5mm proximal à aorta horizontal) e da aorta horizontal (porção entre o tronco arterial braquiocefálico e a artéria carótida comum esquerda) foram dissecados para retirada de tecidos aderentes, fixados em álcool a 70% e cortes transversais de 3µm foram corados pelo método de Verhoeff-Van Gienson.

Com o auxílio de um microscópio óptico (aumento de 4X) acoplado a uma microcâmara (*Samsung Color Digital SHC 410 NAD HL*) e conectado a um computador contendo placa de captura de imagens (*Power VCR II*), foram capturadas imagens histológicas para a realização da mensuração da espessura e do diâmetro da artéria carótida comum esquerda. Os cortes histológicos da artéria aorta horizontal foram digitalizados com um scanner (*Artec*, modelo e+ 48U) sob papel milimetrado. A histomorfometria de ambas as artérias foi realizada com o programa *Scion Image for Windows* (Beta 4.0.2). A espessura das paredes das artérias foi obtida a partir da média de aferição de quatro pontos diametralmente opostos (0°, 90°, 180°, 270°) e o diâmetro do lúmen dos vasos, a partir da média de aferição de dois valores, partindo desses quatro pontos diametralmente opostos, segundo protocolo de Aguila & Mandarim-De Lacerda modificado⁽²³⁾.

Durante todo o experimento os animais foram mantidos a uma temperatura de 23° ± 1C, em ciclo claro/escuro invertido de 12h, com livre acesso à água e a ração. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco e seguiu as normas sugeridas pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

Para a análise histomorfométrica das artérias foi utilizado o programa *SPSS 11.5 for Windows*. Para a comparação entre os grupos utilizou-se o teste *t* de Student para amostras independentes com nível de significância de $p < 0,05$ e os dados foram apresentados em média ± desvio padrão.

RESULTADOS

Os animais desnutridos durante a gestação e lactação que não realizaram treino físico apresentaram redução da espessura média da artéria carótida comum esquerda (32,51 ± 5,54µm) quando comparados com o grupo nutrido sem treino físico (40,91 ± 3,56µm) ($p = 0,04$). Nos animais recuperados treinados (33,81 ± 5,95µm) também foi observada diminuição da espessura dessa artéria em relação aos nutridos treinados (50,03 ± 9,85µm) ($p = 0,0004$). Quando os grupos normonutridos

foram comparados, observamos que houve aumento dessa espessura nos animais treinados ($50,03 \pm 9,85\mu\text{m}$) em relação aos não-treinados ($40,91 \pm 3,56\mu\text{m}$) ($p = 0,02$). Nos grupos desnutridos o treinamento físico moderado não foi eficaz para reverter o efeito deletério da desnutrição (figura 1).

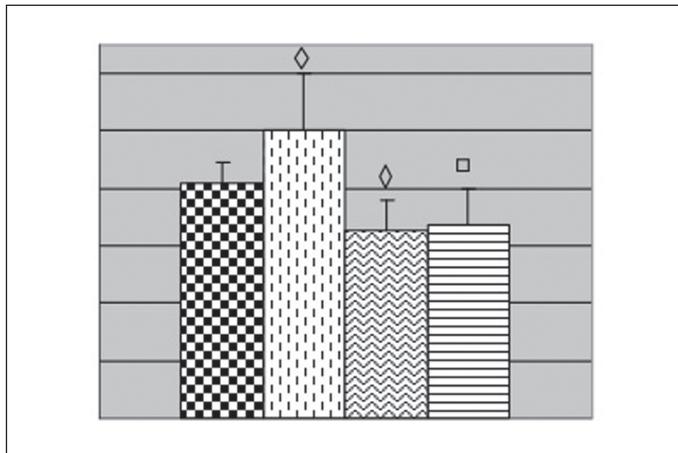


Figura 1. Valores médios da espessura (μm) da artéria carótida comum esquerda dos animais dos grupos NNT: $40,91 \pm 3,56$; NT: $50,03 \pm 9,85$; RNT: $32,51 \pm 5,54$; RT: $33,81 \pm 5,95\mu\text{m}$. Valores expressos em média \pm DP (teste t de Student). \diamond indica diferença em relação ao NNT e \square indica diferença em relação ao grupo NT ($p < 0,05$).

Não houve diferença na avaliação do diâmetro médio da artéria carótida comum esquerda no grupo de animais recuperados ($630,73 \pm 79,67\text{mm}$) quando comparados com os animais nutridos ($693,53 \pm 59,96\text{mm}$). O treinamento físico moderado também não exerceu influência sobre os animais dos grupos nutridos ($710,86 \pm 74,88\text{mm}$; $693,53 \pm 59,96\text{mm}$). Porém, ao comparar os grupos recuperados, observamos que o treinamento provocou aumento no diâmetro médio da artéria carótida comum nos animais treinados ($724,91 \pm 44,64\text{mm}$) em relação aos não-treinados ($630,73 \pm 79,67\text{mm}$) ($p = 0,02$) (figura 2).

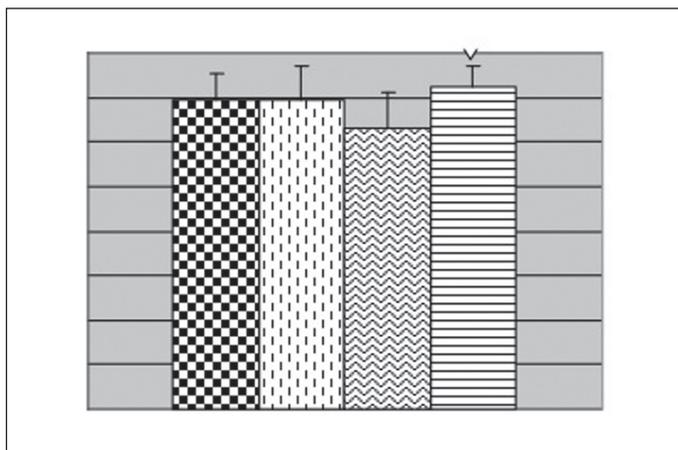


Figura 2. Valores médios do diâmetro (μm) da artéria carótida comum esquerda dos animais dos grupos NNT: $693,535 \pm 59,96$; NT: $710,86 \pm 74,88$; RNT: $630,73 \pm 79,67$; RT: $724 \pm 44,64$. Valores expressos em média \pm DP (teste t de Student). \triangle indica diferença em relação ao RNT ($p < 0,05$).

Os animais recuperados apresentaram menor espessura da artéria aorta horizontal ($0,11 \pm 0,02\text{mm}$) em relação aos normonutridos ($0,15 \pm 0,01\text{mm}$) ($p = 0,001$). Entretanto, o treinamento físico moderado não exerceu influência sobre essa estrutura nos grupos nutridos e recuperados (figura 3).

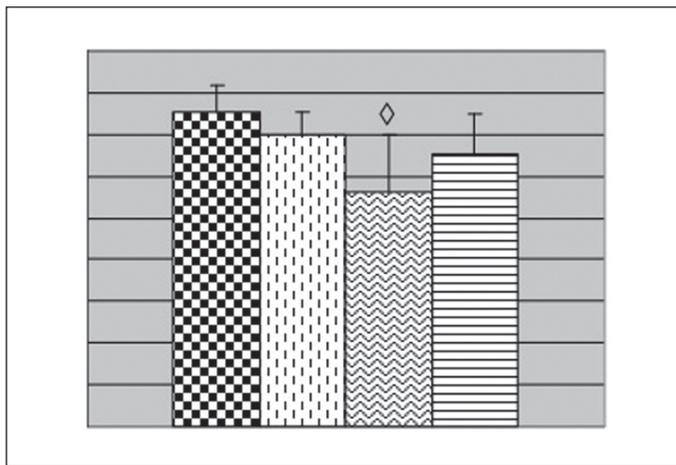


Figura 3. Valores médios da espessura da artéria aorta horizontal (mm) dos animais dos grupos NNT $0,151 \pm 0,01$; NT $0,14 \pm 0,01$; RNT $0,11 \pm 0,02$; RT: $1,93 \pm 0,1$. Valores expressos em média \pm DP (teste t de Student) \diamond indica diferença em relação ao NNT ($p < 0,05$).

Não foram observadas diferenças do diâmetro médio da artéria aorta horizontal entre os grupos avaliados (figura 4).

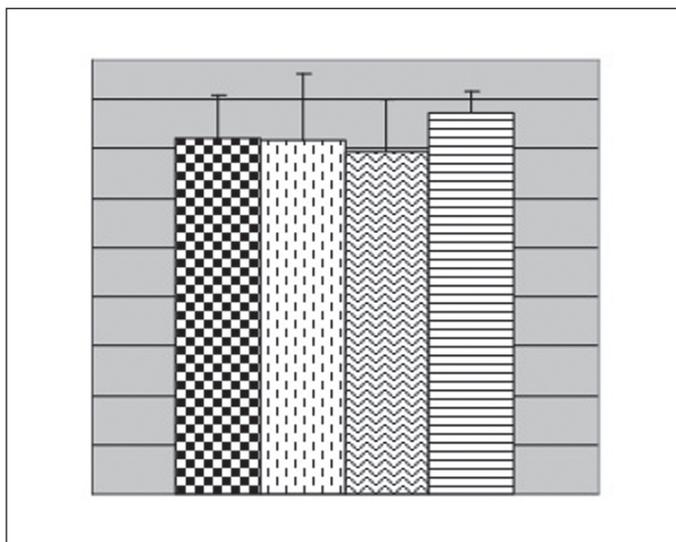


Figura 4. Valores médios do diâmetro (mm) da artéria aorta horizontal dos animais dos grupos NNT: $1,80 \pm 0,21$; NT: $1,79 \pm 0,33$; RNT: $1,73 \pm 0,27$; RT: $1,93 \pm 0,1$. Valores expressos em média \pm DP (teste t de Student) ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Modelos de estudo em animais vêm formulando a hipótese de que a fase uterina constitui o período crítico de desenvolvimento do sistema cardiovascular^(13,24) e que pode se estender até o período de lactação^(3,25). Assim, a oferta de uma dieta restrita em proteínas durante esses períodos pode favorecer o aparecimento de doenças cardiovasculares tardiamente, cujos mecanismos ainda não estão totalmente elucidados⁽²⁶⁾. Um dos mecanismos nos quais essas doenças cardiovasculares poderiam se desenvolver está relacionado às alterações na estrutura dos vasos, marcadamente na espessura das paredes dos vasos^(6,9,10,11).

No modelo experimental utilizado no presente estudo foi observado que, após 16 semanas de vida, os animais amamentados por ratas submetidas à dieta hipoproteica na fase da gestação e lactação apresentaram redução da espessura das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal, corroborando achados experimentais de Skilton *et al* (2006)⁽¹³⁾ e Painter *et al* (2007)⁽¹⁴⁾ em seres humanos.

As paredes das grandes artérias estão constituídas principalmente por células musculares lisas que produzem os constituintes da matriz extracelular. A desnutrição proteica implica diversas alterações metabólicas, dentre elas, diminuição significativa de proteínas totais^(27,28), promovendo redução do componente muscular liso da parede vascular e alterando os constituintes da matriz, principalmente o componente elástico⁽²⁹⁾. Isso poderia justificar a diminuição na espessura das artérias observada no presente estudo.

Após o período de desnutrição, o aumento na disponibilidade de nutrientes predis põe o organismo a apresentar alterações metabólicas associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽³⁰⁾. Essas alterações podem estar atreladas a modificações nas propriedades elásticas da parede arterial, modificando sua complacência e, dessa forma, predispondo ao desenvolvimento de doenças ateroscleróticas⁽¹³⁾.

O exercício físico regular vem sendo responsável pela promoção de uma série de respostas fisiológicas resultantes de adaptações autonômicas e hemodinâmicas que podem influenciar o sistema vascular^(16,31). Esses efeitos adaptativos promovidos pelo treinamento físico, seja por melhora no balanço vago-simpático⁽¹⁵⁾ ou pela hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo⁽³²⁾, podem estar relacionados com outras modificações fisiológicas, como melhora na contratilidade miocárdica, na extração de oxigênio, resultando em diminuição da FC e, conseqüentemente, em redução da PA⁽¹⁶⁾, podendo refletir diretamente sobre a estrutura vascular^(8,33).

No nosso estudo, ao utilizar um programa de treinamento físico moderado durante oito semanas, foi observado aumento na espessura da artéria carótida comum esquerda nos animais nutridos treinados em relação aos nutridos sedentários. Isso provavelmente pode ter ocorrido devido a maior proliferação de células musculares lisas induzidas pelo treinamento⁽¹⁴⁾.

No presente estudo testamos a hipótese de que treino físico moderado associado à reposição nutricional poderia reverter os danos causados na parede arterial de animais precocemente submetidos à desnutrição proteica. Observamos, entretanto, não haver diferença na espessura da parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal nos animais desnutridos nas fases gestacional e de lactação treinados a partir dos 60 dias de vida. Isso pode ter ocorrido em função

de a restrição proteica ter sido implementada nos períodos de grande transformação celular e ter afetado permanentemente a estrutura dessas artérias⁽²⁹⁾. Entretanto, o grupo desnutrido treinado apresentou maior diâmetro luminal da artéria carótida comum em relação ao grupo desnutrido sedentário. A túnica média das artérias musculares está constituída predominantemente de células musculares lisas, com dispersas membranas elásticas e poucas fibras colágenas⁽⁷⁾. Devido a esse arranjo, a parede arterial estaria mais suscetível às alterações no seu lúmen em função das mudanças no tônus das células musculares lisas da túnica média, de acordo com a variação do fluxo de demanda de determinado órgão como, por exemplo, o músculo esquelético durante o exercício⁽⁸⁾. Além disso, a parede arterial nos animais desnutridos, como se apresenta mais delgada do que nos animais normonutridos⁽²⁷⁾, estaria assim, mais vulnerável à distensão e conseqüentemente, um aumento da demanda promovida pelo esforço físico poderia ocasionar aumento do diâmetro do vaso. O que poderia explicar o aumento no diâmetro luminal da artéria carótida comum nos animais desnutridos submetidos ao treino físico moderado observado no presente estudo.

Não foi encontrada diferença no diâmetro luminal da artéria aorta horizontal, entre os grupos treinados e sedentários nos animais nutridos e desnutridos. Huonker *et al.*⁽⁸⁾ analisaram a estrutura da artéria aorta horizontal em atletas de diferentes modalidades e verificaram que os ciclistas apresentaram pressão arterial mais baixa, porém, também não observaram diferenças no diâmetro da artéria aorta horizontal. Contudo, a ausência de modificação no diâmetro da artéria aorta horizontal nos animais submetidos ao treinamento físico moderado pode estar relacionado com a estrutura dessa artéria, que, por ser altamente elástica, é capaz de não ceder ao fluxo sanguíneo aumentado cronicamente pelo coração com o exercício físico aeróbico moderado⁽³¹⁾.

Dessa forma, os resultados encontrados indicam que o treinamento físico aeróbico moderado associado à reposição nutricional não foi capaz de recuperar as alterações estruturais provocadas pela desnutrição na parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal. Sugere-se, então, a formulação de outros modelos que utilizem dietas balanceadas associadas ao treino físico moderado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandes MTB, Sesso R, Martins PA, Sawawa AL. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:435-439.
2. Bonfim AS, Mandarim-de-Lacerda CA. Programação pré-natal de hipertensão arterial na vida adulta. *Revista da SOCERJ.* 2005;8.
3. Pires KMP, Mandarim-de-Lacerda CA. Restrição proteica na lactação como causa de hiperplasia da túnica média da aorta em ratos adultos. *Revista da SOCERJ.* 2005;18.
4. Erikson JG. Early grow and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br Med J.* 2001;322:949-53.
5. Paixão ADO, Maciel CR, Teles MBB, Figueiredo-Silva J. Regional brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. *Biol Neonate.* 2001;80:239-46.
6. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Haimer JA, Celemajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet.* 2005;365:1484-6.
7. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. *Clinica Chimica Acta.* 1996;245:73-84.
8. Huonker M, Schmid A, Schmidt-Tricksab A, Grathwohl D, Keul J. Size and blood flow of central and peripheral arteries in highly able-bodied and disabled athletes. *J Appl Physiol.* 2003;95:685-91.
9. Gale CR, Ashurst HE, Hall NF, MacCaballan PK, Martyn CN. Size at birth and carotid atherosclerosis in later life. *Atherosclerosis.* 2002;163:141-7.
10. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriades C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1258-63.
11. Martyn CN, Gale CR, Jerspersen S, Sherriff SB. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet.* 1998;352:173-8.
12. Gale CR, Jiang B, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1877-82.
13. Skilton MR, Gosby AK, Wu BJ, Ho LML, Stocker R, Caterson ID, et al. Maternal undernutrition reduces aortic wall thickness and elastin content in offspring rats without altering endothelial function. *Clinical Science.* 2006;111:281-7.
14. Painter RC, Rooij SR, Hutten BA, Bossuyt PMM, Groot E, Osmond C, et al. Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Atherosclerosis.* 2007;193:421-7.
15. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WRA, Moreira ED, Morris M, Krieger EM, et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *Journal Applied Physiology.* 2004;96:2174-8.
16. Almeida MB, Araújo CGS. Efeitos do treinamento aeróbico sobre a frequência cardíaca. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(2).
17. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1837-42.
18. Negrão C, Rondon MUPB. Exercício físico, hipertensão e controle baroreflexo da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8.
19. Kingwell BA, Arnold PJ, Jennings GL, Dart AM. Spontaneous runing increases aort compliance in wistar-kyoto rats. *Cardiovasc Res.* 1997;35:132-7.
20. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol.* 2002;62:609-14.
21. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *J Strength Cond Res.* 2007;21:751-6.
22. Viana FAB. Guia de Terapêutica Veterinária, Editora CEM, Belo Horizonte, MG, 2003.
23. Aguilu MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Aorta wall quantitative alterations due different long-term high-fat diet in rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41:1391-7.
24. Manning J, Vehaskari VM. Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:417-22.
25. Monteiro FMF, Lahlou S, Albuquerque JA, Cabral AMS. Influence of a multideficient diet from northeastern Brazil on resting blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious, freely moving rats. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:271-80.
26. Ashton N. Perinatal development and adult blood pressure. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:731-40.
27. Santhiago V, Silva ASR, Gobatto CA, Melo MAR. Treinamento físico durante a recuperação nutricional não afeta o metabolismo muscular da glicose de ratos. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12(2).
28. Hélie-Tuissaint C, Moirard C, Rasmussen C, Tabbi-Anneni I, Cynober L, Grynberg A. Aortic banding in rat as a model to investigate malnutrition associated with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288: R1325-31.
29. Prada FJA, Macedo DV, Mello MAR. Oxidative stress during rehabilitation from protein malnutrition associated with aerobic exercise in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 2007;50:45-55.
30. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adults disease-the hypothesis revisited. *BMJ.* 1999;319.
31. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10.
32. Araújo TN. Efeitos do treinamento físico aeróbico moderado sobre o crescimento corporal e desenvolvimento cardíaco de ratos adultos submetidos à desnutrição proteica na gestação e lactação. Dissertação de mestrado – Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.
33. Khorram O, Momeni M, Ferrini M, Desai M, Ross MG. In útero undernutrition in rats induces increased vascular smooth muscle content in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:486.e1-8.