

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

VITOR CAIAFFO BRITO

**REPERCUSSÃO DA DESNUTRIÇÃO E DO TREINAMENTO AERÓBIO
MODERADO SOBRE A ESTRUTURA DA PAREDE ARTERIAL DE RATOS EM
PROCESSO DE ENVELHECIMENTO.**

RECIFE

2009

VITOR CAIAFFO BRITO

**REPERCUSSÃO DA DESNUTRIÇÃO E DO TREINAMENTO AERÓBIO
MODERADO SOBRE A ESTRUTURA DA PAREDE ARTERIAL DE RATOS EM
PROCESSO DE ENVELHECIMENTO.**

Apresentação da Dissertação de
Conclusão do Mestrado em
Patologia Geral da Universidade
Federal de Pernambuco como
requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Regina Arruda de Moraes

RECIFE

2009

Brito, Vitor Caiaffo.

Repercussão da desnutrição e do treinamento aeróbio moderado sobre a estrutura da parede arterial de ratos em processo de envelhecimento / Vitor Caiaffo Brito. – Recife : O Autor, 2009.

70 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Desnutrição multicarenal. 2. Treinamento aeróbio. 3. Remodelamento arterial. 4. Envelhecimento. I. Título.

612.133

CDU (2.ed.)

UFPE

612.133

CDD (21.ed.)

CCS2009-126



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Patologia

Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE
Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo
Fone/Fax: (81) 2126.8529
<http://www.pgmap@ufpe.br> <http://www.pospat.ufpe.br>



AUTOR: **VITOR CALIAFFO BRITO**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: MORFOLOGIA APLICADA

NOME DA DISSERTAÇÃO: **"REPERCUSSÃO DA DESNUTRIÇÃO E DO
TREINAMENTO AERÓBIO MODERADO SOBRE A ESTRUTURA DA PAREDE DAS
ARTÉRIAS CARÓTIDA COMUM ESQUERDA, AORTA HORIZONTAL E AORTA
TORÁCICA DE RATOS EM PROCESSO DE ENVELHECIMENTO"**.

ORIENTADORA: **PROFA. DRA. SILVIA REGINA ARRUDA DE MORAES**

**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
PATOLOGIA.**

DATA: 04 DE AGOSTO DE 2009.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a MARIA DO AMPARO ANDRADE Maria do Amparo Andrade

Prof.^a MARIA DO SOCORRO BRASILEIRO Maria do Socorro Brasileiro Santos

Prof.^a CÉLIA MARIA M. B. DE CASTRO Célia M. B. de Castro

DEDICATÓRIA

À minha família tão maravilhosa: meus pais, minha irmã, meu irmão.

Aos meus avós, às minhas tias, aos meus tios e primos.

À minha noiva querida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, por ter me concebido saúde e paz para enfrentar essa caminhada.

À minha família pela força, amor e compreensão durante todo esse período.

À minha noiva maravilhosa, pelo grande apoio, grande força que tem me dado ao longo desses anos que estamos juntos.

Aos meus familiares que sempre depositaram total confiança em mim. Todos os tios, tias, primos e primas que torceram por mim.

À professora e segunda mãe Sílvia Regina Arruda de Moraes, por estarmos juntos durante todo esse tempo. Desde a graduação formamos uma grande amizade, sempre com seus conselhos de mestre para me ajudar, ensinar e incentivar sempre a crescer no âmbito profissional e pessoal.

À Danielle Maux, amiga pessoal e profissional, que tanto contribuiu para a realização deste trabalho.

À Rodrigo Fragoso, Thiago Franca, Ana Cristina (Titina), Alesandra Torres, Karina Carvalho, Juliana Neto Maia, Celina Cordeiro, Raquel Aragão, Tâmara Araújo pelo grande apoio durante no momento em que dúvidas surgiam e logo eram sanadas com vossos auxílios.

Aos amigos e alunos do laboratório (anexo), Anderson, Raimundo Neto, Rita, Camila, Kamila, Marcos, Marina, entre outros que sempre nos ajudaram no tratamento com os animais.

À Dona Edinalda e Ana por cuidarem do nosso Biotério

À Silvana Paz pelo imenso carinho comigo na confecção de nossas lâminas

Aos meus grandes amigos: Os Karas, pelo força e incentivo.

“Sempre precisamos buscar o real significado das coisas, muitas vezes elas não são o que simplesmente parecem ser..... As coisas não acontecem à toa na vida, de tudo se tira uma explicação ou um significado, um ensinamento.”

(Autor Desconhecido)

RESUMO

Foram avaliadas as repercussões tardias da desnutrição multicarenal no período de aleitamento e os possíveis efeitos e/ou alterações tanto do processo de envelhecimento como do treinamento aeróbio moderado (TAM) sobre o diâmetro luminal e a área da túnica média da parede das artérias carótida comum esquerda, aorta horizontal e aorta torácica de ratos em processo de envelhecimento. Vinte e quatro ratos machos, *Wistar*, foram separados de acordo com a dieta recebida e o TAM em: GNS – Nutrido Sedentário, GNT – Nutrido Treinado, GDS- Desnutrido Sedentário e GDT – Desnutrido Treinado. Aos 10 meses de vida, o GNT e o GDT foram submetidos ao TA, em meio aquático, durante 8 semanas. Em seguida, os ratos foram anestesiados, sacrificados e, posteriormente, foram coletados fragmentos arteriais para o processamento histológico. A área da túnica média dos vasos arteriais foi mensurada através da diferença entre as áreas externas e internas da parede arterial e o diâmetro luminal foi mensurada a partir da média de 2 diâmetros medidos a partir de 4 pontos marcados na camada interna do vaso. A área da túnica média apresentou diminuição na aorta horizontal quando comparamos os grupos GNS ($335566,83 \pm 58149,13$) x GDS ($259487,72 \pm 51742,44$), [$p = 0,015$] e um aumento da artéria carótida comum esquerda entre os grupos GNT ($36531,42 \pm 4164,45$) e GNS ($23663,72 \pm 3036,43$) [$p = <0,001$]. A aorta torácica apresentou um aumento significativo do diâmetro luminal ao comparamos o GDS ($798,98 \pm 69,83$) com o GDT ($980,35 \pm 154,62$) [$p = 0,041$]. Tanto a desnutrição multicarenal induziu alterações parciais na parede aorta horizontal, como também o TA, foi capaz de promover mudanças na área da túnica média da artéria carótida comum esquerda e no diâmetro luminal da aorta tórácica.

Palavras-chave: desnutrição multicarenal, treinamento aeróbio, remodelamento arterial, envelhecimento.

ABSTRACT

We evaluated the late effects of multideficient diet in early period of lactation and the possible effects and/or some alterations due to aging and moderate aerobic training (MAT) in luminal diameter and intima-media area of left common carotid arteries, horizontal aorta and thoracic horizontal aorta walls. Twenty-four male rats, *Wistar*, were separated according to diet and aerobic training in: SNG – Sedentary nourished, TNG - Trained nourished; SMG - Sedentary malnourished and TMG - Trained malnourished. At 10 months of life, TNG and TMG were submitted to AT in aquatic device for 8 weeks. Then the rats were anesthetized, sacrificed, and later, arterial fragments were collected for histological processing. The intima-media area of blood vessels were measured by the difference between external and internal areas of the arterial wall; and luminal diameter was measured from the average of 2 diameters measured starting at 4 points marked on the inner layer of the vessel. It was observed a decrease in the intima-media area of horizontal aorta when we compared the groups SNG (335566.83 ± 58149.13) x SMG (259487.72 ± 51742.44), [$p = 0.015$] and an increase in left common carotid artery between the groups TNG (36531.42 ± 4164.45) and SNG (23663.72 ± 3036.43) [$p = <0.001$]. It was observed an increase in the thoracic aorta luminal diameter when we compared the SMG (798.98 ± 69.83) with TMG (980.35 ± 154.62) [$p = 0.041$]. Multicarencial diet induced, partially, changes in horizontal aortic wall; and the exercise, also partially, promoted changes in the intima-media area of the left common carotid artery and thoracic aorta luminal diameter.

Key-words: multideficient diet, aerobic exercise, arterial remodeling, aging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tanque de Plástico utilizado para o exercício de natação dos animais.	24
Figura 2	A - Abertura das cavidades torácia e abdominal. B - perfusão do coração através da canulação do ventrículo esquerdo.	26
Figura 3	Ilustração da região de coleta dos fragmentos arteriais. 1 - artéria carótida comum esquerda; 2- aorta horizontal; 3 - aorta torácica.	26
Figura 4	Sistema de captura das imagens da artéria carótida comum esquerda.	27
Figura 5	Sistema de captura das imagenes das artérias aorta horizontal e torácica.	28
Figura 6	Desenho esquemático ilustrando a mensuração da área da Túnica média da parede das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do <i>software Scion Image for Windows</i> .	28
Figura 7	Desenho esquemático ilustrando a mensuração do diâmetro interno das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do <i>software Scion Image for Windows</i> .	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição do protocolo de treinamento aeróbio moderado por meio da modalidade de natação, relacionando o número de semanas com a duração do exercício físico.	25
-----------------	---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
VO ₂ _{máx}	Consumo Máximo de Oxigênio
CCB	Centro de Ciências Biológicas
CCS	Centro de Ciências da Saúde
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
COBEA	Comitê Brasileiro de Experimentação Animal
CEEA	Comissão de Ética em Experimentação Animal
DBR	Dieta Básica Regional
N	Grupo Nutrido
D	Grupo Desnutrido
GNS	Grupo Nutrido Sedentário
GNT	Grupo Nutrido Treinado
GDS	Grupo Desnutrido Sedentário
GDT	Grupo Desnutrido Treinado
NO	Óxido Nítrico
ET	Endotelinas
AHA	<i>American Heart Association</i>

SUMÁRIO

Introdução	13
Hipótese	19
Objetivos	21
<i>Geral</i>	22
<i>Específicos</i>	22
Metodologia	23
<i>Local de Estudo</i>	24
<i>Animais</i>	24
<i>Dieta</i>	24
<i>Desenho Experimental</i>	24
<i>Protocolo de Treinamento Aeróbio Moderado</i>	25
<i>Eutanásia e Coleta do Material</i>	26
<i>Análise Histomorfométrica</i>	27
<i>Análise Estatística</i>	30
Resultados	31
Conclusões	56
Perspectivas	58
Referências	60
Anexo	69
<i>Confirmação de submissão do artigo</i>	70

INTRODUÇÃO

Os tecidos e órgãos corporais possuem períodos “críticos” de desenvolvimento (BARKER, 2000; BAKER, 2002) os quais são caracterizados pelo rápido crescimento, replicação, diferenciação celular e maturação de órgãos e sistemas, e são decisivos para a determinação das características morfofuncionais no adulto (MORGANE *et al.*, 1993). Distúrbios ocorridos durante esse período podem determinar alterações permanentes ou de longo prazo em diferentes órgãos (ASHTON, 2000). Dentre essas distúrbios, destacam-se as deficiências nutricionais às quais associadas a condições sócio-econômicas desfavoráveis (FERNANDES *et al.*, 2003) podem estar relacionadas a um maior risco de desenvolver defeitos no metabolismo, podendo desencadear doenças como diabetes tipo 2, obesidade (BONFIM *et al.*, 2005) , Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), bem como doenças cardiovasculares em idades mais avançadas (ERIKSON, 2001; PAIXÃO, 2001; PIRES *et al.*, 2005).

O tipo, a duração e a fase do desenvolvimento em que a desnutrição ocorre podem determinar o tipo de interferência sobre a estrutura orgânica (ASHTON, 2000; BONFIM e MANDARIM-DE-LACERDA, 2005). Dessa forma, a má nutrição vem sendo apontada como um dos principais fatores não genéticos que podem interferir no desenvolvimento normal dos órgãos (MORGANE *et al.*, 1993). Durante o desenvolvimento neonatal, a má nutrição pode repercutir em alterações como retardo no crescimento (BARKER, 2000), baixo peso (SAWAWA *et al.*, 2003), alterações do tecido muscular liso de artérias (PAIXÃO *et al.*, 2005), alterações hemodinâmicas (HOY *et al.*, 1999) e problemas cardiovasculares (BAKER, 2000, ERICKSSON *et al.*, 1999).

Ao longo da última e da década atual, acumulou-se evidências da associação do baixo peso ao nascer com um risco maior de mortalidade cárdiovascular (PANZA *et al.*, 1993; CARNEADO *et al.*, 2002; LI *et al.*, 2006). Estudo experimentais sugerem que a dieta recebida pelo neonato, influencia no desenvolvimento neonatal implicando no aparecimento tardio de patologias vasculares como a arteriosclerose e a HAS (LANGLEY e JACKSON, 1994; OZAKI *et al.*, 2001; FRANCO *et al.*, 2002; BRAWLEY *et al.*, 2003). Diversos estudos experimentais mostraram que uma dieta hipoproteica e hipocalórica ou a restrição alimentar, em fases iniciais da vida, podem provocar o remodelamento adverso da túnica média da aorta torácica, hiperplasia das células musculares lisas e, conseqüentemente, pode resultar em um

aumento da espessura da parede dessa artéria (PIRES e MANDARIM-DE-LACERDA, 2005), disfunções endoteliais como aumento do tônus basal da artéria torácica interna esquerda (KHAN *et al.*, 2005), aumento da força de contração das artérias femorais (OZAKI *et al.*, 2001), insuficiência no relaxamento do endotélio vascular (BRAWLEY *et al.*, 2003), culminando com o aumento da pressão arterial sistólica (PIRES e MANDARIM-DE-LACERDA, 2005).

Além disso, estudos com seres humanos vêm ressaltando a idéia de que o aumento das espessuras das artérias aorta (CATTELL, ANDERSON E HASLETON 1996; HUONKER *et al.*, 2003; SKILTON *et al.*, 2005) e carótida (MARTYN *et al.*, 1998; GALE *et al.*, 2002; PAPAGIANNI *et al.*, 2004; GALE *et al.*, 2006) é apontado como um marcador precoce de aterosclerose e 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, onde a desnutrição provocou uma redução da espessura da artéria aorta torácica (SKILTON *et al.*, 2006) e da artéria carótida comum (PAINTER *et al.*, 2007).

O envelhecimento da população é um fenômeno mundial que recentemente tem ganhado importância nos países em desenvolvimento. No Brasil, o crescimento da população idosa é cada vez mais relevante, tanto em termos absolutos quanto proporcionais (BARRETO, 2002). O envelhecimento fisiológico implica em diversas alterações nos diversos sistemas corporais, destacando-se o sistema cardiovascular (LAKATTA e SCHULMAN, 2004). Diminuição da resposta simpática dos beta-adrenérgicos (LAKATTA, 1993), redução da função cardíaca (SCHULMAN *et al.*, 1992) e disfunções endoteliais (TADDEI, *et al.*, 1995) são algumas das alterações encontradas nos sistema cárdio-vascular.

O processo natural do envelhecimento (ROBERT, 1996), é caracterizado a nível vascular por um espessamento progressivo da parede arterial devido a uma hiperplasia e hipertrofia celular. Artérias elásticas mostram duas alterações principais decorrentes da idade avançada: elas dilatam e enrijecem (VIRMANI *et al.*, 1991). A dilatação e o enrijecimento são mais acentuados na região proximal da artéria aorta e seus principais ramos – tronco arterial braquiocefálico, carótida comum esquerda e subclávia esquerda. Essas artérias são formadas sobretudo por tecido muscular liso que, dentre outras funções, produz os componentes da matriz

extracelular (SANTHIAGO *et al.*, 2006). Algumas modificações na parede arterial decorrentes do processo de envelhecimento são devido a alterações nos componentes da matrix extracelular, por exemplo: diminuição da biossíntese de elastina, aumento da atividade da enzima elastase (SZIGETI *et al.*, 1972; CLAIRE, JACOTOT e ROBERT, 1976; JACOB, HORNEBECK e ROBERT, 1983), deposição de colágeno e hipertrofia das células musculares lisas (LAKATA e LEVY, 2003) . Dessa forma, a parede arterial tenderia a tornar-se mais rígida devido a uma concentração maior de fibras colágenas, o que aumentaria ainda mais a probabilidade do acometimento de doenças cardiovasculares em idosos (O'ROURKE, 2007).

A aceitação do conceito de um estilo vida saudável que inclui atividade física regular vem crescendo nos últimos tempos (US DEPARTMENT, 1996). Com o intuito de reduzir os níveis de morbimortalidade decorrentes de diversas patologias, como exemplo, diabetes e doenças cardiovasculares, diversos estudos (BLAIR *et al.*, 1995; WILLIAMS, 2001; MYERS *et al.*, 2002; ALMEIDA e ARAUJO, 2003; LOIMAALA *et al.*, 2003; De ANGELIS *et al.*, 2004) vêm demonstrando que a prática regular de exercícios físicos é um importante fator de prevenção e tratamento para tais patologias. A atividade física de forma geral aumenta a necessidade energética do organismo, ocasionando mudanças expressivas no metabolismo celular, implicando em uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais e, em especial, no sistema cardiovascular (MONTEIRO e SOBRAL-FILHO, 2004). No entanto, a intensidade ideal do exercício físico permanece obscura. Estudos correlacionando intensidades da atividade física com índices de mortalidade têm apresentados resultados inconsistentes (LAKKA *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1995; KUSHI *et al.*, 1997). A Associação Americana para o estudo do Coração (AHA) recomenda a prática regular de exercícios físicos o máximo de dias por semana, todos os dias, se possível, com a intensidade variando de moderada a extrema, dependendo da capacidade física individual por um período de 30 minutos ou mais (PEARSON *et al.*, 2002). Alguns estudos sugerem que apenas a prática de exercício físico de forma vigorosa está relacionada com uma ótima longevidade (LAKKA *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1995); entretanto, outros estudos observaram essa longevidade relacionada com exercício físico de forma não-vigorosa (leve ou moderada) (LEON *et al.*, 1987; KUSHI *et al.*, 1997).

A exposição frequente e regular às sessões de treinamento físico resultam em adaptações do organismo representadas tipicamente por alterações na frequência cardíaca. O aumento do retorno venoso e a melhora na contratilidade miocárdica (ALMEIDA e ARAUJO, 2003; SOUZA *et al.*, 2007), induzidas pelo treinamento aeróbio podem resultar em uma bradicardia de repouso (SOUZA *et al.*, 2007). Essa modificação da frequência cardíaca também está relacionada a uma melhora no cronotropismo cardíaco devido a alterações ocorridas no sistema de condução atrioventricular (ALMEIDA e ARAUJO, 2003). Tal melhora na frequência cardíaca tem grande importância clínica, visto que o treinamento físico aeróbio pode interferir diretamente na pressão arterial, e assim, provocar alterações na parede das artérias (NEGRÃO e RONDON, 2001), uma vez que ele está relacionado com a melhora na complacência (KINGWELL, 1997) e estrutura arteriais (HUONKER *et al.*, 2003).

As artérias periféricas se adaptam com mudanças na sua estrutura, induzidas pelo treinamento aeróbio na tentativa de corresponder às necessidades metabólicas da musculatura esquelética suprida por esses vasos. Essas adaptações são representadas, principalmente, pelo aumento do diâmetro dos vasos (HUONKER *et al.*, 2003).

O treinamento aeróbio tem sido recomendado para o tratamento da hipertensão arterial leve (MONTEIRO e SOBRAL-FILHO, 2004) com o intuito de diminuir a utilização dos agentes farmacológicos. Entretanto, o efeito do exercício na pressão arterial depende do tipo, da intensidade e da duração do mesmo. Em geral, o exercício físico de baixa intensidade (entre 50% - 55% do consumo máximo de oxigênio – $VO_{2\text{máx}}$) provoca uma atenuação na hipertensão arterial comparado com o exercício de alta intensidade. Quanto à duração do exercício, tem sido recomendada, em humanos, sessões com duração de 30 a 45 minutos, como sendo aquelas que mais beneficiam o paciente hipertenso (NEGRÃO e RONDON, 2001)

Poucos estudos têm reportado as adaptações dimensionais do sistema vascular em animais. Portanto, estudos que demonstrem a influência do treinamento aeróbio sobre a estrutura das artérias de animais desnutridos, certamente fornecerão informações relevantes no que diz respeito à prevenção e o tratamento,

com um menor custo nas diversas patologias que poderão estar atreladas aos distúrbios nutricionais.

HIPÓTESE

O treinamento aeróbio moderado, em ratos durante o processo de envelhecimento, pode minimizar os efeitos deletérios da desnutrição ocorrida na fase de aleitamento sobre a estrutura das artérias carótida comum esquerda, aorta horizontal e aorta torácica.

Geral

Avaliar as repercussões tardias da desnutrição multicarenal promovida no período de lactação e, posteriormente, avaliar os efeitos do treinamento aeróbio moderado sobre a estrutura da parede das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal e torácica de ratos em processo de envelhecimento.

Específicos

- Avaliar as repercussões tardias da desnutrição multicarenal precoce através da aferição da área total da túnica média e do diâmetro luminal das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal e torácica de ratos em processo de envelhecimento.
- Avaliar o efeito do treinamento aeróbio moderado sobre a área da túnica média e o diâmetro luminal das artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal e torácica em animais normonutridos e em animais submetidos à desnutrição multicarenal no período de aleitamento durante o processo de envelhecimento.

Local do Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Morfologia do Departamento de Anatomia do Centro de Ciências Biológicas (CCB) e no Laboratório de Histotécnica do Mestrado em Patologia do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Animais

Foram utilizados 24 ratos machos, albinos, da linhagem *Wistar* da colônia de criação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais foram mantidos em um ambiente com temperatura de $23 \pm 1^{\circ}$ C, em ciclo claro/escuro de 12/12 horas e livre acesso à ração e água filtrada.

Todos os experimentos com animais foram realizados de acordo com as normas sugeridas pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) do Centro de Ciências Biológicas da UFPE (protocolo n.º. 21931/2008– 29).

Dieta

Nesse estudo foram utilizados dois tipos de dieta: uma dieta padrão de biotério (LABINA®: 52% de carboidratos, 21% de proteínas e 4% de lipídeos) e a Dieta Básica Regional (DBR: 78% de carboidratos, 9% de proteínas, 1,1% de lipídeos) (TEODOSIO *et al.*, 1990).

Desenho Experimental

Os animais foram inicialmente distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Nutrido – N (n=12), constituído por filhotes amamentados por nutrizes que receberam dieta LABINA e o Grupo Desnutrido – D (n=12), composto por filhotes amamentados por nutrizes que receberam a DBR do 1º dia ao 21º dia de vida (dia do desmame). Após esse período os animais do Grupo Desnutrido, também passaram a se alimentar com a dieta padrão (LABINA®).

Aos 10 meses de vida, os animais foram distribuídos aleatoriamente, segundo a realização ou não do treinamento aeróbio, em quatro subgrupos a partir dos dois grandes grupos iniciais (GN e GD): Grupo Nutrido Sedentário (GNS),

Grupo Nutrido Treinado (GNT), Grupo Desnutrido Sedentário (GDS) e Grupo Desnutrido Treinado (GDt). Cada subgrupo experimental foi composto por 06 animais, totalizando 24 animais no estudo.

Protocolo de Treinamento Aeróbio Moderado

O treinamento aeróbio moderado foi realizado por meio da modalidade de natação, onde se utilizou um tanque de plástico preenchido com água a uma temperatura mantida entre 30 e 32 °C controlada por meio de um termostato digital (Figura 1). O exercício físico foi realizado durante 40 minutos cada sessão, cinco dias por semana, durante oito semanas. Os animais do Grupo Sedentário se limitaram a atividades dentro da própria gaiola.



Figura 1 – Tanque de Plástico utilizado para o exercício de natação dos animais.

Inicialmente, os animais do GNT e GDT foram submetidos a um período de adaptação, os quais nadaram durante 10 minutos nos primeiros dois dias, acrescentando 10 minutos a partir do segundo dia até atingir o tempo total de 40 minutos, durante uma semana (Tabela 1). Esse protocolo de TAM foi previamente utilizado e validado por e Medeiros *et al.* (2004).

Tabela 1 – Descrição do protocolo de treinamento aeróbio moderado, através da modalidade de natação, relacionando o número de semanas com a duração do treinamento.

Semanas	Duração (min)
1ª. Semana – 1º dia	10
1ª. Semana – 2º dia	10
1ª. Semana – 3º dia	20
1ª. Semana – 4º dia	30
1ª. Semana – 5º dia	40
2ª. Semana	40
3ª. Semana	40
4ª. Semana	40
5ª. Semana	40
6ª. Semana	40
7ª. Semana	40
8ª. Semana	40

Eutanásia e Coleta do Material

Ao término do período de treinamento aeróbio, correspondendo aos 12 meses de vida, os animais foram anestesiados via intramuscular com uma solução de Cloridrato de Xilazina (Rompum® – Bayer) e Ketamina (Ketalar®) (VIANA, 2003). Em seguida, realizou-se a abertura das cavidades torácica e abdominal (Figura 2-A) e perfusão do coração através da canulação do ventrículo esquerdo para introdução de 250ml de solução salina a 0,9% com 1ml de Heparina, por litro de salina (Figura 2-B).



A

B

Figura 2 – Fotografia demonstrando a abertura das cavidades torácia e abdominal (A) e a perfusão do coração através da canulação do ventrículo esquerdo (B).

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 4% diluído em tampão fosfato a 0,5 molar com pH = 7,2. Em seguida, foram retirados fragmentos das artérias carótida comum esquerda (5mm inferior), da aorta horizontal (porção entre o tronco arterial braquiocefálico e artéria carótida comum esquerda) e da aorta torácica (10mm abaixo da origem da artéria subclávia esquerda) (figura 3), em seguida foram retirados tecidos conjuntivos aderentes e os segmentos foram fixados em álcool a 70%.

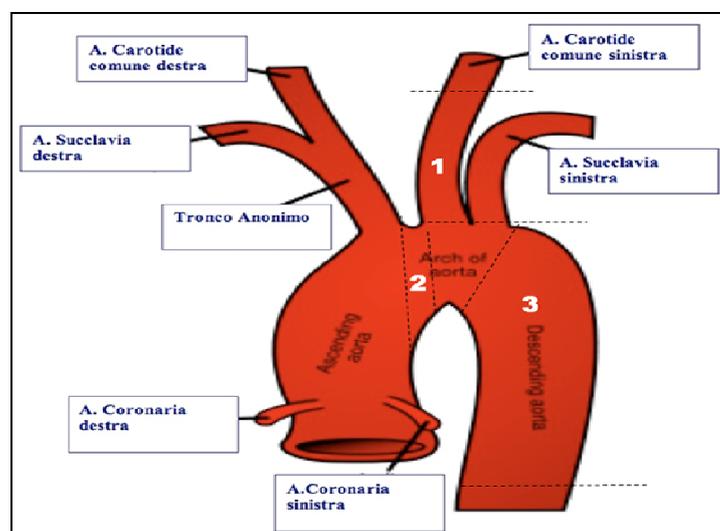


Figura 3 – Ilustração da região de coleta dos fragmentos arteriais. 1 - artéria carótida comum esquerda; 2- aorta horizontal; 3 - aorta torácica.

Posteriormente, o material foi encaminhado para o processamento histológico de rotina, com inclusão em parafina líquida e realização dos cortes histológicos transversais de 3 μ m de espessura. Em seguida, o material foi corado pelo método de Verhoeff e contra corado com Van Glienson e montado entre lâmina e lamínula em resina sintética (Entelan-Merck) para a visualização em microscopia óptica.

Análise Histomorfométrica

As imagens dos cortes transversais da artéria carótida comum esquerda foram obtidas com o auxílio de um sistema composto pelo *software Tv Turner Application*, uma videocâmera *Sansung* (mod. SHC- 410NAD) acoplada ao microscópio óptico *Olympus* (mod.Bx-50) com aumento final de 40x, todos integrados a um microcomputador (Figura 4).

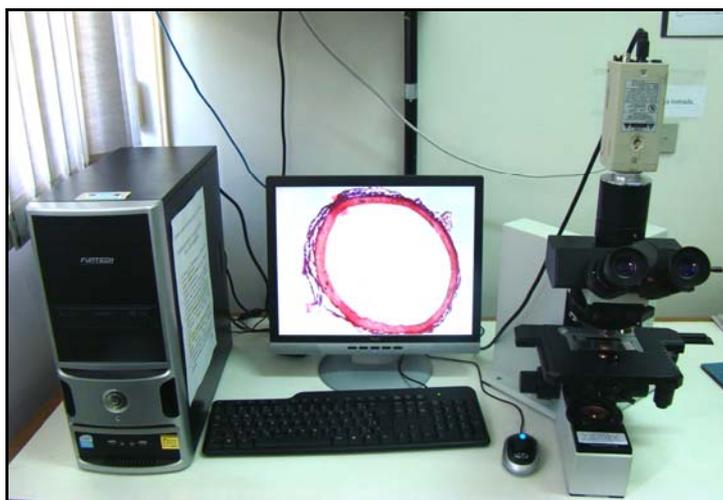


Figura 4 – Sistema de captura das imagens da artéria carótida comum esquerda.

As fotomicrografias das artérias aorta horizontal e torácica foram realizadas com o auxílio de uma máquina fotográfica digital (mod. DSC-H7, marca *Sony*) acoplada diretamente à lente ocular de 10x de um microscópio óptico *Olympus BX-50* (Figura 5).



Figura 5 – Sistema de captura das imagens das artérias aorta horizontal e torácica.

A partir da fotomicrografias, obteve-se a diferença entre o valor da área externa e da área interna da parede do vaso para determinar o valor referente à área da túnica média da parede arterial (Figura 6). Para a mensuração do diâmetro dos vasos, foram determinados pontos a 0° , 90° , 270° e 360° . A partir destes pontos foram traçadas duas retas, de modo que elas se cruzavam, formando um ângulo de 90 graus entre si. Em seguida os valores dos diâmetros eram somados e divididos por dois, para encontrarmos um valor médio para o diâmetro interno dos vasos (Figura 7), (AGUILA e MANDARIM-DE-LACERDA, 2003, modificado). Para a mensuração tanto do diâmetro luminal como da área da túnica média das artérias foi utilizado o *software Scion Image For Windows* (versão Beta 4.0.3 for Windows). Para os valores da artéria carótida comum esquerda foi utilizada um escala de 0,564 pixels/micrômetro e para as artérias aorta horizontal e torácica, utilizou-se a escala de 0,279 pixels/micrômetros.

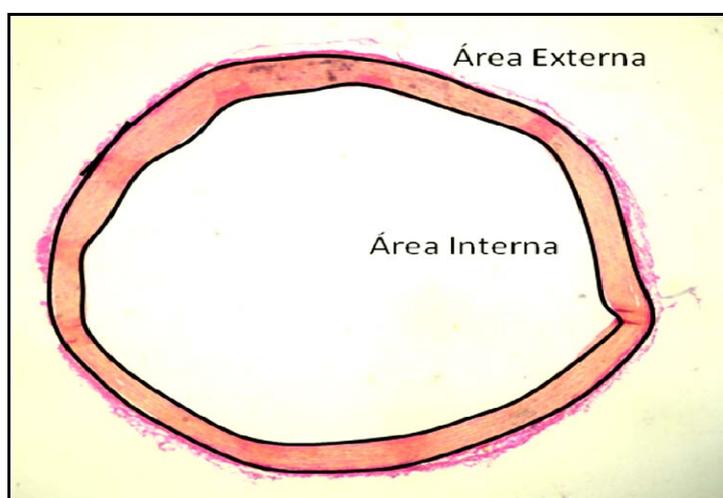


Figura 6 - Desenho esquemático ilustrando a mensuração da área da Túnica média da parede das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do software *Scion Image for Windows*.



Figura 7 – Desenho esquemático ilustrando a mensuração do diâmetro interno das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do software *Scion Image for Windows*.

Análise Estatística

Para a análise estatística das variáveis histomorfométricas foi utilizado o software *Sigma Stat 3.5 for Windows*. Para a comparação entre os grupos utilizaram-se os Testes *t* de *Student* não pareado e o de *Mann-Whitney*. Os valores foram apresentados como média \pm desvio padrão para os dados paramétricos e mediana e valores Mínimo e Máximo para os dados não-paramétricos. Em todos os casos foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Title: IMPACT OF MALNUTRITION AND MODERATE AEROBIC TRAINING ON THE STRUCTURE OF ARTERIAL WALL IN AGING RATS.

Authors: Vitor Caiaffo¹, Danielle Augusta de Sá Xerita Maux¹, Silvana Tavares Paz¹, Rita de Cássia da Silva Costa², Camilla Rodrigues de Souza Silva², Silvia Regina Arruda de Moraes²

Institution: 1Pathology Masters Program, 2Anatomy Department, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil – DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

Mailing Address:

Vitor Caiaffo, Mestrado de Patologia, CCS, UFPE

Rua Conselheiro Portela, 260/402,

CEP: 52020-030, Recife, PE, Brasil

Fone: +55-81-3221.0958, Fax: +55-81-3244.4100

E-mail: vcaiaffo@gmail.com.

Running title: Malnutrition and training in aging rats

Keywords: aging, multi-deficient diet malnutrition, aerobic physical training, artery remodeling

ABSTRACT

Malnutrition induced by multi-deficient diets may determine alterations in different organs and systems. Aerobic training is a preventive factor of these alterations. Effects of both malnutrition and aerobic training on the tunica media area were assessed as well as the luminal diameter of the left common carotid arteries, horizontal aorta and thoracic aorta. Rats were separated in groups according to diet and aerobic training: SNG - Sedentary Nourished Group; TNG – Trained Nourished Group; SMG – Sedentary Malnourished Group and TMG – Trained Malnourished Group. Following aerobic training the rats were anesthetized and terminated. Tunica media area indicated reduction of the horizontal aorta when compared with GNS x GDS ($p=0.0015$) and an increase of left common carotid arteries between GNT and GNS ($p = <0.001$). Aerobic training increased luminal diameter when compared with SMG and TMG ($p = 0.041$). Malnutrition induced partial alterations in the horizontal aorta and aerobic training was capable of promoting tunica media area changes in the left common carotid arteries and in the luminal diameter of the thoracic aorta.

INTRODUÇÃO

Os tecidos e órgãos corporais possuem períodos “críticos” de desenvolvimento (Barker, 2002) os quais são caracterizados pelo rápido crescimento, replicação, diferenciação celular e maturação de órgãos e sistemas, e são decisivos para a determinação das características morfofuncionais no adulto (Morgane et al., 1993). Distúrbios ocorridos durante esse período podem determinar alterações permanentes ou de longo prazo em diferentes órgãos (Ashton, 2000). Dentre esses distúrbios, destacam-se as deficiências nutricionais às quais associadas a condições sócio-econômicas desfavoráveis (Ashton, 2000) podem estar relacionadas a um maior risco de desenvolver defeitos no metabolismo, podendo desencadear doenças como diabetes tipo 2, obesidade (Bonfim and Mandarim-de-Lacerda, 2005), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), bem como doenças cardiovasculares em idades mais avançadas (Paixão et al., 2001; Pires and Mandarim-de-Lacerda, 2005).

O tipo, a duração e a fase do desenvolvimento em que a desnutrição ocorre podem determinar o tipo de interferência sobre a estrutura orgânica (Ashton, 2000; Bonfim and Mandarim-de-Lacerda, 2005). Dessa forma, a má nutrição vem sendo apontada como um dos principais fatores não genéticos que podem interferir no desenvolvimento normal dos órgãos (Morgane et al., 1993). Durante o desenvolvimento neonatal, a má nutrição pode repercutir em alterações como retardo no crescimento (Barker, 2000), baixo peso (Sawawa et al., 2003), alterações do tecido muscular liso de artérias (Paixão et al., 2005), alterações hemodinâmicas (Hoy et al., 1999) e problemas cardiovasculares (Barker, 2000; Ericksson et al., 1999). Diversos estudos experimentais mostraram que uma dieta hipoproteica e hipocalórica ou a restrição alimentar, em fases iniciais da vida, podem provocar o remodelamento adverso da túnica média da aorta torácica, hiperplasia das células musculares lisas e, conseqüentemente aumento da espessura da parede dessa artéria (Pires and Mandarim-de-Lacerda, 2005), disfunções endoteliais como aumento do tônus basal da artéria torácica interna esquerda

(Omar et al., 2005), aumento da força de contração das artérias femorais (Ozaki et al., 2001), insuficiência no relaxamento do endotélio vascular (Brawley et al., 2003), culminando com o aumento da pressão arterial sistólica (Pires and Mandarim-de-Lacerda, 2005).

Alguns estudos têm mostrado que a função cardiovascular pode ser melhorada significativamente pela prática de exercício físico (Almeida and Araujo, 2003; De Angelis et al., 2004) o que contribui para reduzir os índices de morbimortalidade cardiovascular (Almeida and Araujo, 2003).

A atividade física de forma geral aumenta a necessidade energética do organismo, ocasionando mudanças expressivas no metabolismo celular, implicando em uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais e, em especial, no sistema cardiovascular (Monteiro and Sobral Filho, 2004). A exposição frequente e regular às sessões de exercício físico resultam em adaptações do organismo representadas tipicamente por alterações na frequência cardíaca. O aumento do retorno venoso e a melhora na contratilidade miocárdica (Almeida and Araujo, 2003; Souza et al., 2007), induzidas pelo exercício físico podem resultar em uma bradicardia relativa de repouso (Souza et al., 2007).

Modificações da frequência cardíaca também estão relacionadas a uma melhora no cronotropismo cardíaco devido a alterações ocorridas no sistema de condução atrioventricular (Almeida and Araujo, 2003). As artérias periféricas se adaptam com mudanças na sua estrutura, induzidas pelo exercício físico aeróbio na tentativa de corresponder às necessidades metabólicas da musculatura esquelética suprida por esses vasos. Essas adaptações são representadas pelo aumento do diâmetro dos vasos e no calibre das paredes arteriais (Huonker et al., 2003).

Dessa forma, diante das controvérsias, pretende-se fornecer dados adicionais importantes para o estudo dos efeitos tardios das alterações provocadas precocemente por um

estado de má nutrição multicarenal sobre a estrutura vascular das artérias carótida comum esquerda, aorta horizontal e aorta torácica, e de que maneira o treinamento aeróbio (TA), com intensidade moderada, pode interferir nesse processo.

METODOLOGIA

Todos os experimentos com animais foram realizados de acordo com as normas sugeridas pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) do Centro de Ciências Biológicas da UFPE (protocolo n°. 21931/2008– 29).

Foram utilizados 24 ratos machos, albinos, da linhagem *Wistar* da colônia de criação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Os animais foram inicialmente distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Nutrido – N (n=12), constituído por filhotes que receberam dieta LABINA e Grupo Desnutrido – D (n=12), composto por filhotes que receberam a dieta básica regional (DBR) do 1º dia ao 21º dia de vida (dia do desmame). Após esse período os animais do Grupo Desnutrido, também passaram a se alimentar com a dieta padrão (LABINA®).

Aos 10 meses de vida, os animais foram distribuídos aleatoriamente, segundo a realização ou não TF, em quatro subgrupos: Grupo Nutrido Sedentário (GNS), Grupo Nutrido Treinado (GNT), Grupo Desnutrido Sedentário (GDS) e Grupo Desnutrido Treinado (GDT). Cada subgrupo experimental foi composto por 06 animais, totalizando 24 animais no estudo.

Protocolo de Treinamento Aeróbio Moderado

Os animais do GNT e GDT foram submetidos ao protocolo de exercício físico aeróbio moderado (21). A modalidade do TA utilizada foi a natação, com o auxílio de um tanque arredondado de plástico, a uma temperatura mantida entre 30 e 32 °C controlada por meio de

um termostato digital. Os animais exercitados foram submetidos a um período de adaptação, os quais nadaram durante 10 minutos no primeiro dia, acrescentando 10 minutos em cada dia até atingir o tempo total de 40 minutos, durante a primeira semana. Em seguida, manteve-se 40min/dia até a oitava semana do treino com intensidade moderada. Os animais dos Grupos Sedentário se limitaram a atividades dentro da própria gaiola.

Ao término do TA, os animais foram anestesiados com Cloridrato de Xilazina (0,03ml/100g) e Ketamina (0,25ml/100g). Em seguida, realizou-se a abertura das cavidades torácica e abdominal e perfusão do coração através da canulação do ventrículo esquerdo para introdução de 250ml de solução salina a 0,9% com 1ml de Heparina, por litro de salina. Posteriormente, foram retirados fragmentos das artérias carótida comum esquerda (5mm inferior), da aorta horizontal (porção entre o tronco arterial braquiocefálico e artéria carótida comum esquerda) e da aorta torácica (10mm distal da origem da artéria subclávia esquerda), em seguida foram retirados tecidos conjuntivos aderentes, os fragmentos foram fixados em álcool a 70% e encaminhados ao processamento histológico de rotina com inclusão em parafina líquida e realização dos cortes histológicos transversais de 3µm de espessura. Utilizou-se o método de coloração Verhoeff e contra corado com Van Glienson e o material foi montado entre lâmina e lamínula em resina sintética (Entelan-Merck).

Análise histomorfométrica

As preparações histológicas da artéria carótida comum esquerda foram submetidas à análise histomorfométrica através de fotomicrografias realizadas com o auxílio de um sistema composto pelo *software Tv Turner Application*, uma videocâmera *Samsung* (mod. SHC-410NAD) acoplada ao microscópio óptico *Olympus* (mod.Bx-50) com aumento final de 40x, todos integrados a um microcomputador. As fotomicrografias das artérias aorta horizontal e torácica foram realizadas com o auxílio de uma máquina fotográfica digital (mod. DSC-H7,

marca *Sony*) acoplada diretamente à lente ocular de um microscópio óptico *Olympus BX-50* com um aumento final de 40x.

A partir das fotomicrografias, realizou-se a diferença entre o valor da área externa e da área interna da parede do vaso para determinar o valor referente à área da túnica média da parede arterial (Figura 1). Para a mensuração do diâmetro luminal dos vasos, determinaram-se pontos a 0°, 90°, 270° e 360°. A partir destes pontos foram traçadas duas retas, de modo que elas se cruzavam, formando um ângulo de 90 graus entre si. Em seguida os valores dos diâmetros eram somados e divididos por dois, para encontrarmos um valor médio para o diâmetro luminal dos vasos (Aguila and Mandarin-de-Lacerda, 2003- modificado) (Figura 2). Para a mensuração tanto do diâmetro luminal como da área da túnica média das artérias foi utilizado o *software Scion Image For Windows* (versão Beta 4.0.3 for Windows). Para os valores da artéria carótida comum esquerda foi utilizada uma escala de 0,564pixels/micrômetro e para as artérias aorta horizontal e torácica, utilizou-se a escala de 0,279pixels/micrômetros.

Análise Estatística

Para a análise estatística das variáveis histomorfométricas foi utilizado o *software Sigma Stat 3.5 for Windows*. Para a comparação entre os grupos utilizaram-se os Testes *t* de *Student* não pareado e o de *Mann-Whitney*. Os valores foram apresentados como média \pm desvio padrão para os dados paramétricos e mediana e valores Mínimo e Máximo para os dados não-paramétricos. Em todos os casos foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No que diz respeito à área da túnica média, a artéria aorta horizontal apresentou uma diminuição quando comparamos o GNS com o GDS ($335566,83 \pm 58149,13 \mu\text{m}^2$ e $259487,72 \pm 51742,44 \mu\text{m}^2$, respectivamente, $p = 0,015$), demonstrando uma influência

parcial da deficiência nutricional, visto que nem a artéria carótida comum esquerda nem a aorta torácica apresentaram diferenças significativas. Ainda com relação à área da túnica média, artéria carótida comum esquerda apresentou um aumento significativo, entre o GNT ($36531,42 \pm 4164,45 \mu\text{m}^2$) e o GNS ($23663,72 \pm 3036,43$) [$p = <0,001$], indicando um efeito parcial do treinamento aeróbio moderado sobre a estrutura da parede arterial. As demais artérias em estudo não apresentaram alterações nos animais normonutridos (Tabela 01).

Com relação ao diâmetro luminal, apenas a artéria aorta torácica apresentou um aumento significativo quando comparamos o GDS ($798,98 \pm 69,83 \mu\text{m}^2$) com o GDE ($980,35 \pm 154,62 \mu\text{m}^2$) [$p = 0,041$], demonstrando que o treinamento aeróbio moderado influenciou parcialmente a estrutura da parede desta artéria. As artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal não sofreram influência do treinamento aeróbio moderado sobre o diâmetro luminal (Tabela 02).

DISCUSSÃO

Modelos de estudos com animais de laboratório vêm sugerindo a hipótese de que a fase uterina e o período de lactação são estágios críticos para o desenvolvimento dos diversos tecidos e sistemas corporais, dentre eles, o sistema cardiovascular (Pires and Mandarim-de-Lacerda, 2005; Skilton et al., 2006). Portanto, fatores que possam interferir nas fases do desenvolvimento como, por exemplo, a desnutrição, podem favorecer o aparecimento de patologias cardiovasculares em fases tardias da vida. Os mecanismos que promovem tais alterações ainda não foram totalmente elucidados (Ashton, 2000), embora tais patologias vasculares já tenham sido relacionadas às alterações na estrutura dos vasos, notadamente às alterações na parede arterial (Skilton et al., 2006).

A desnutrição multicarenal utilizada nesse estudo durante o período de aleitamento promoveu uma redução da área da túnica média da artéria aorta horizontal de ratos com 12 meses de idade, demonstrando que, embora a desnutrição tenha ocorrido numa fase muito

precoce da vida do animal, as alterações provocadas por ela persistiram, reduzindo desta forma a espessura da parede arterial. Um estudo com ratos submetidos à desnutrição proteica durante a gestação e lactação, também demonstrou redução da espessura da túnica média da artéria aorta (Skilton et al., 2006).). Esse mesmo autor, entretanto, em um outro estudo (Skilton et al., 2005) observou aumento da espessura da parede arterial da aorta abdominal em neonatos, atribuindo essa divergência de resultados aos diferentes modelos de desnutrição fetal. Aditivamente, estudo prévio realizado em nosso laboratório em ratos com 80 dias de vida cujas mães foram alimentadas com uma dieta hipoproteica durante os períodos gestacional e neonatal, demonstrou uma redução da espessura da artéria carótida comum esquerda (Maux et al., 2009). Em humanos também foi demonstrado que adultos (média de 58 anos), cujas mães foram alimentadas com uma dieta hipoproteica, apresentaram redução da espessura da artéria carótida comum esquerda (Painter et al., 2007). Segundo Barker and Hanson (2004) essas divergências de dados podem ocorrer devido às diferenças estruturais das paredes das artérias. Por exemplo, as artérias coronárias estão mais susceptíveis a modificações dos componentes estruturais (proteínas, tecido muscular liso) decorrentes da agressão nutricional, o que poderia implicar em aumento da espessuras de suas paredes e redução do diâmetro luminal, aumentando assim, o risco de doenças cardiovasculares, principalmente de ordem isquêmica (Barker and Hanson, 2004). Estas alterações estruturais podem não ter ocorrido com as artérias do nosso estudo, demonstrando que a dieta multicarencial pode ter ocasionado um perda de componentes estruturais, culminado com a redução da espessura da parede arterial encontrada em nosso estudo.

Khorram *et al.* (2007) utilizando ratos com apenas 1 dia de vida e, cujas mães foram submetidas à restrição alimentar (50% da ingestão alimentar em relação ao grupo controle) no 10º dia de gestação e Pires e Mandarim-de-Lacerda (2005), utilizando animais com 36 semanas submetidos à restrição proteica alimentar durante a lactação, em contrapartida,

observaram um aumento da espessura da túnica média da artéria aorta desses animais. Esse aumento da espessura arterial poderia estar relacionado com o aumento da pressão arterial sistólica encontrado por tais autores em seus estudos.

Em condições basais, o endotélio vascular secreta fatores relaxantes (óxido nítrico, NO; prostaciclina) e fatores contráteis (endoperóxidos, tromboxane A₂ e endotelinas, ET) (Waldron et al., 1999). O aumento da força de contração das artérias e a insuficiência no relaxamento endotelial estão relacionados com uma diminuição da disponibilidade de NO no endotélio vascular (Ozaki et al., 2001; Brawley et al., 2003). O NO induz um relaxamento da camada muscular lisa da parede arterial através de um aumento da condutância de íons K⁺ para o interior celular, hiperpolarizando as células e inibindo o fluxo intracelular de íons Ca⁺⁺, modificando desta forma o mecanismo de contração da musculatura lisa das artérias. Ratos submetidos à restrição proteica alimentar em fases iniciais da vida, apresentaram disfunções no relaxamento endotelial da aorta torácica (Ozaki et al., 2001; Brawley et al., 2003), implicando em um aumento do tônus vascular, o que poderia explicar o fato desses animais apresentarem um aumento da espessura da parede arterial.

Doenças cardiovasculares, como arteriosclerose e HAS, podem estar relacionadas com aumento do tônus vascular decorrentes de disfunções no relaxamento endotelial (Waldron et al., 1999). O processo natural do envelhecimento também pode induzir modificações no endotélio vascular (Robert, 1996). Grandes artérias, como por exemplo, a aorta, estão constituídas, sobretudo, por tecido muscular liso que, dentre outras funções, produz os componentes da matriz extracelular (Santhiago et al., 2006). Alterações na parede arterial decorrentes do envelhecimento podem ocorrer em função de alterações nos componentes da matriz extracelular como diminuição da biossíntese de elastina, aumento da atividade da enzima elastase (Jacob et al., 1983), deposição de colágeno, hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas (Lakata and Levy, 2003). Dessa forma, a parede

arterial torna-se mais rígida devido a uma concentração maior de fibras colágenas aumentando ainda mais a probabilidade do acometimento de doenças cardiovasculares em idosos (O'Rourke, 2007).

O estado de nutrição materna durante a gestação e lactação são mais importantes e decisivos para o desenvolvimento corporal que a própria constituição genética (Dubos et al, 1966). A má nutrição gestacional e neonatal causa um impacto negativo no desenvolvimento dos órgãos e sistemas que não pode ser revertido a longo prazo, mesmo com uma dieta adequada após o período crítico de desenvolvimento (Blackwell, et al., 1968), que no rato compreende os 21 primeiros dias de vida (Morgane et al., 1993). Nosso estudo demonstrou que a dieta multicarenal administrada no período neonatal induziu modificações no sistema vascular que persistiram durante toda a vida do animal, embora os animais tenham sido alimentados logo após o desmame com uma dieta equilibrada.

O treinamento físico tem sido preconizado como um excelente fator preventivo de doenças cardiovasculares (Myers et al., 2002) por promover adaptações hemodinâmicas e autonômicas, mudanças estruturais nas paredes dos vasos arteriais e diminuição do tônus simpático (De Angelis et al., 2004; Medeiros et al., 2004; Monteiro and Sobral Filho, 2004). Entretanto, no presente estudo o treinamento aeróbio moderado de natação não influenciou na área da túnica média da parede das artérias aorta horizontal e torácica. Maux *et al.* (2009), também não observaram alterações na parede arterial da aorta horizontal de ratos submetidos à desnutrição proteica na gestação e lactação que realizaram a natação a partir da idade de 60 dias, durante 8 semanas. Da mesma forma, Huonker *et al.* (2003), utilizando atletas de diferentes modalidades esportivas, demonstraram não haver alterações dimensionais na artéria aorta, devido possivelmente à predominância de fibras elásticas nessa artéria. Segundo o mesmo autor, a artéria aorta é um vaso central responsável por captar o fluxo sanguíneo ejetado pelo ventrículo esquerdo, através de uma dilatação passiva provocada pela expansão

das estruturas elásticas da artéria. Tal expansão permite um recuo elástico da parede do vaso durante a diástole ventricular (Huonker et al., 2003). Por ser altamente elástica, a parede arterial da aorta pode não ceder ao fluxo sanguíneo aumentado devido às adaptações cardíacas decorrentes do exercício físico (Monteiro and Sobral Filho, 2004), o que poderia explicar o fato não encontrarmos diferença na espessura das artérias aorta horizontal e torácica.

Entretanto, o treinamento com natação promoveu um aumento da túnica média da artéria carótida comum esquerda. Dados semelhantes foram demonstrados por Maux *et al.* (2009) utilizando a artéria carótida comum esquerda de ratos desnutridos nas fases gestacional e neonatal com dieta hipoproteica e que realizaram treinamento com de natação durante 8 semanas. Por outro lado, o estudo de Tanaka *et al.* (2002) não demonstrou diferenças na espessura da parede arterial da carótida comum em indivíduos jovens (18-37 anos), adultos (38-57 anos) e idosos (58 – 77 anos) sedentários e que praticaram exercício físico regular por 3 meses. Esses autores atribuem a ausência de diferenças à intensidade do protocolo de treinamento utilizado. O treinamento aeróbio funciona como um estímulo para a proliferação de células progenitoras endotelial e de células musculares lisas, acarretando em um aumento das camadas endoteliais e muscular da artéria, podendo resultar em um aumento de sua espessura (Painter et al., 2007). Além disso, o presente estudo utilizou animais em processo de envelhecimento, os quais estão mais susceptíveis a apresentarem aumento da espessura da parede arterial.

Acredita-se que o processo natural do envelhecimento associado a agressões nutricionais podem promover um aumento na rigidez e na espessura da parede arterial. Tais alterações podem levar a uma redução do diâmetro luminal de determinados vasos arteriais (Kozacova et al., 2007). O presente estudo, ao contrário, observou um aumento do diâmetro luminal da artéria aorta tórácica nos animais desnutridos que praticaram o exercício de

natação em relação aos animais desnutridos sedentários. Maux *et al.* (2009) também utilizando a natação como treino físico observaram um aumento no diâmetro da artéria carótida comum esquerda em animais desnutridos que praticaram exercício com relação ao grupo sedentário. Huonker *et al.* (2003) obtiveram resultados divergentes no que diz respeito ao diâmetro luminal de diferentes vasos arteriais: enquanto o arco aórtico e a aorta abdominal, em atletas treinados e não treinados, não apresentaram diferenças; a artéria subclávia mostrou-se com um maior diâmetro no membro predominante de atletas da modalidade de tênis.

A túnica média das artérias musculares está constituída predominantemente de células musculares lisas, com dispersas membranas elásticas e poucas fibras colágenas (Cattell *et al.*, 1996). Devido a esse arranjo a parede arterial estaria mais susceptível 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 um determinado órgão, como por exemplo, o músculo esquelético durante o exercício (Huonker *et al.* 2003). Além disso, a parede arterial nos animais desnutridos, como, normalmente, se apresenta mais delgada do que nos animais normonutridos (Jacob *et al.*, 1983) estaria assim, mais vulnerável à distensão e, conseqüentemente, um aumento da demanda promovida pelo esforço físico poderia ocasionar aumento do diâmetro do vaso. Isto poderia explicar o aumento no diâmetro luminal da artéria aorta tórácica nos animais desnutridos submetidos ao treino físico moderado observado no presente estudo. Tal fato nos leva a pensar que, durante o treino de natação, os animais utilizam mais os membros inferiores, necessitando assim de um fluxo sanguíneo maior para essa região, podendo exercer uma maior pressão nas paredes da aorta torácica, ocasionando assim um aumento no diâmetro luminal deste vaso arterial.

A agressão nutricional através de uma dieta multicarencial ocorrida durante o período de aleitamento dos animais foi capaz de induzir, parcialmente, alterações na estrutura da

parede arterial, os quais persistiram durante toda a vida dos animais. Entretanto, o treinamento físico aeróbio de natação em fases mais tardias da vida de animais desnutridos no período de aleitamento mostrou-se, de forma parcial, um fator que pode contribuir para reverter as alterações provocadas pela desnutrição visto que promoveu um aumento do diâmetro luminal da aorta torácica. Contudo não foi capaz de reverter as alterações estruturais decorrentes da desnutrição e do processo de envelhecimento na parede da artéria aorta horizontal.

REFERÊNCIAS

1. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *TRENDES in Endocrinology & Metabolism*. 2002; 13(9): 364-368
2. Morgane, PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Review*. 1993;17; 91-128.
3. Ashton N. Perinatal development and adult blood pressure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2000; 33;731-740.
4. Fernandes MTB, Sesso R, Martins PA, Sawawa AL. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatric Nephrology*. 2003; 18: 435-439.
5. Bonfim AS, Mandarim-de-Lacerda, CA. Progrmação pré-natal de hipertensão arterial na vida adulta. *Revista da SOCERJ*. 2005; 18(6).
6. Paixão ADO, Maciel CR, Teles MBB, Figueiredo-Silva JL. Regional Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. *Biology of the Neonate*. 2001; 80: 239-246.
7. Pires KMP, Mandarim-de-Lacerda CA. Restrição proteica na lactação como causa de hiperplasia da tunica media da aorta em ratos adultos. *Revista da SOCERJ*. 2005; 18(3).
8. Barker DJP. In utero programming cardiovascular disease. *Theriogenology*. 2000; 53: 555-574.
9. Sawawa AL, Solimos GMB, Menezes TM, Martins, PA. Os dois Brasis: quem são, onde estão e como vivem os pobres brasileiros. *Estudos Avançados*. 2003; 17(48).

10. Paixao ADO, Alessio MLM, Martins JPC, Leger CL, Monnier L, Pare´s-Herbute N. Regional Brazilian diet induced pre-natal malnutrition in rats is correlated with the proliferation of culture vascular smooth muscle cells. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2005; 15: 302-209.
11. Hoy W, Ress M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis; Low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney International*. 1999; 56: 1072–1077.
12. Ericksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early grow and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *British Medical Journal*. 1999; 318: 427-31.
13. Omar AK, Torrens C, Noakes DE, et al. Effects of pre-natal and early post-natal undernutrition on adult internal thoracic artery function. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005; 28:811-815.
14. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, Poston L. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *Journal of Physiology*. 2001; 530: 141-152,
15. Brawley L, Itoh S, Torrens C, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatric Research*. 2003; 54: 83-90.
16. Almeida MB, Araujo CGS. Efeitos do treinamento aeróbico sobre a frequência cardíaca. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2003; 9(2).
17. De Angelis K, Wichi RB, Jesus WRA, Moreira ED, Morris M, Krieger EM. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. *Journal Applied of Physiology*. 2004; 96: 2174-2178.

18. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2004; 10(6).
19. Souza HC, Penteadó DMD, Martin-Pinge MC, et al. O bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento físico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007; 82(2): 99-104.
20. Huonker M, Schmid A, Schimidt-Trucksäß D, Grathwohl D, Keul J. Size and blood flow of central and peripheral arteries in highly able-bodied and disabled athletes. *Journal of Applied Physiology*. 2003; 95: 685-691.
21. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R, et al. Swimming training increase cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; 37:1909-1917.
22. Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Aorta wall quantitative alterations due different long-term high fat diet in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2003; 41: 1391-1397.
23. Skilton MR, Gosby AK, Wu BJ, et al. Maternal undernutrition reduces aortic wall thickness and elastin content in offspring rats without altering endothelial function. *Clinical Science*. 2006; 111: .281-287.
24. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, v. 365, p.1484-1486, 2005.
25. Maux DASX, Araujo TN, Viana MT, Andrade MA, Paes ST, Moraes SRA. Influencia do treino físico moderado sobre a estrutura da parede arterial de ratos submetidos à desnutrição proteica gestacional e neonatal. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2009 (in press)
26. Painter RC, de Rooij SR, Hutten BA, et al. Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Atherosclerosis*. 2007; 193: 421-427.

27. Barker DJ, Hanson MA. Altered regional blood flow in the fetus: the origins of cardiovascular disease? *Acta Paediatrica*. 2004;93:1559–60.
28. Khorram O, Khorram N, Momeni M, et al. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007; 293: 745-753.
29. Waldron GJ, Ding H, Lovren F, Kubes P, Triggle CR. Acetylcholine-induced relaxation of peripheral arteries isolated from mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *British Journal of Pharmacology*. 1999; 128: 653–658.
30. Robert L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor, *Atherosclerosis*. 1996; 123:169-179.
31. Santhiago V, Silva ASR, Gobatto CA, Mello MAR. Treinamento físico durante a recuperação nutricional não afeta o metabolismo muscular da glicose de ratos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2006; 12(2).
32. Jacob MP, Hornebeck, W, Robert L. Studies on the interaction of cholesterol with soluble and insoluble elastins. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1983; 05: 275–278.
33. Lakata EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A "Set Up" for Vascular Disease. *Circulation*. 2003; 107: 139-146.
34. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vascular Medicine*. 2007; 12: 329-342.
35. Dubos R, Savage D, Schaedler R. Biological Freudianism: lasting effects of early environmental influences. *Pediatrics*, 1966; 38: 789-800.

36. Blackwell NM, Blackwell RQ, Yu TTS, Weng YS, Chow BF. Further studies on growth and feed utilization in progeny of underfed mother rats. *Journal of Nutrition*, 1968; 97: 79-84.
37. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 793-801.
38. Tanaka H, Seals DR, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Dinenna FA. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *Journal of Applied Physiology*. 2002; 92: 1458-1464.
39. Kozacova M, Palombo C, Mahamdi L, et al. Habitual activity and vascular aging in young to middle-age population at low cardiovascular risk. *Stroke*. 2007; 38: 2549-2555.
40. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS. Aged-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *ClinicaChimica Acta*. 1996; 245: 73-84.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Valores médios referentes à área da túnica média arterial. Dados como média \pm DP.

	GNS	GDS	GNT	GDT
ACCE, μm^2	23663,72 \pm	23401,44 \pm	36531,42 \pm	24198,87 \pm
	3036,43	5065,86	4164,45 **	6042,24
AAH, μm^2	335566,83 \pm	259487,72 \pm	318906,49 \pm	255195 \pm
	58149,13	51742,44 *	34584,25	65154,98
AAT, μm^2	162885,15 \pm	151805,18 \pm	187409,81 \pm	156037,69 \pm
	24159,60	37903,60	48669,94	49166,12

*Diferença entre os Grupos GNS e GDS, $p = 0,015$ - teste t-Student. ** Diferença entre os Grupos GNS e GNT, $p = <0,001$ - teste t-Student. ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda, AAH: Artéria Aorta Horizontal, AAT: Artéria Aorta Torácica e, μm^2 : micrômetro ao quadrado.

Tabela 02 - Valores médios referentes ao diâmetro luminal das artérias. Dados como média \pm DP.^{***}

	GNS	GDS	GNT	GDT
ACCE, μm^2	358,16 \pm 29,73	331,41 \pm 43,98	367,02 \pm 26,44	355,64 \pm 18,32
AAH, μm^2	1041,63 \pm 67,56	934,15 \pm 53,44	1107,95 \pm 56,73	1080,92 \pm 166,28
AAT, μm^2	843,23 \pm 42,02	798,98 \pm 69,83	892,41 \pm 89,70	980,35 \pm 154,62 ^{***}

^{***} Diferença entre os Grupos GDS e GDT, $p = 0,041$ – teste *Mann-Whitney*. ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda, AAH: Artéria Aorta Horizontal, AAT: Artéria Aorta Torácica e, μm^2 : micrômetro ao quadrado.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01

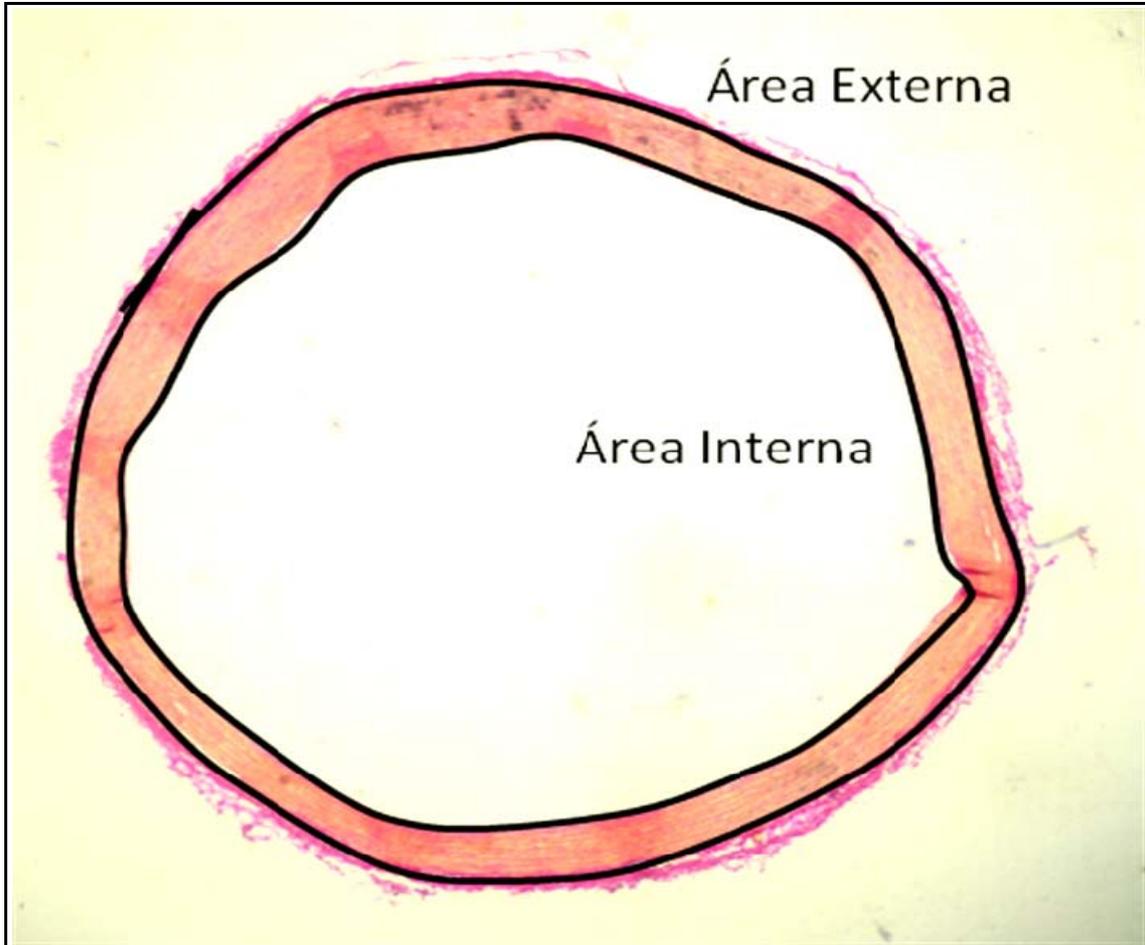
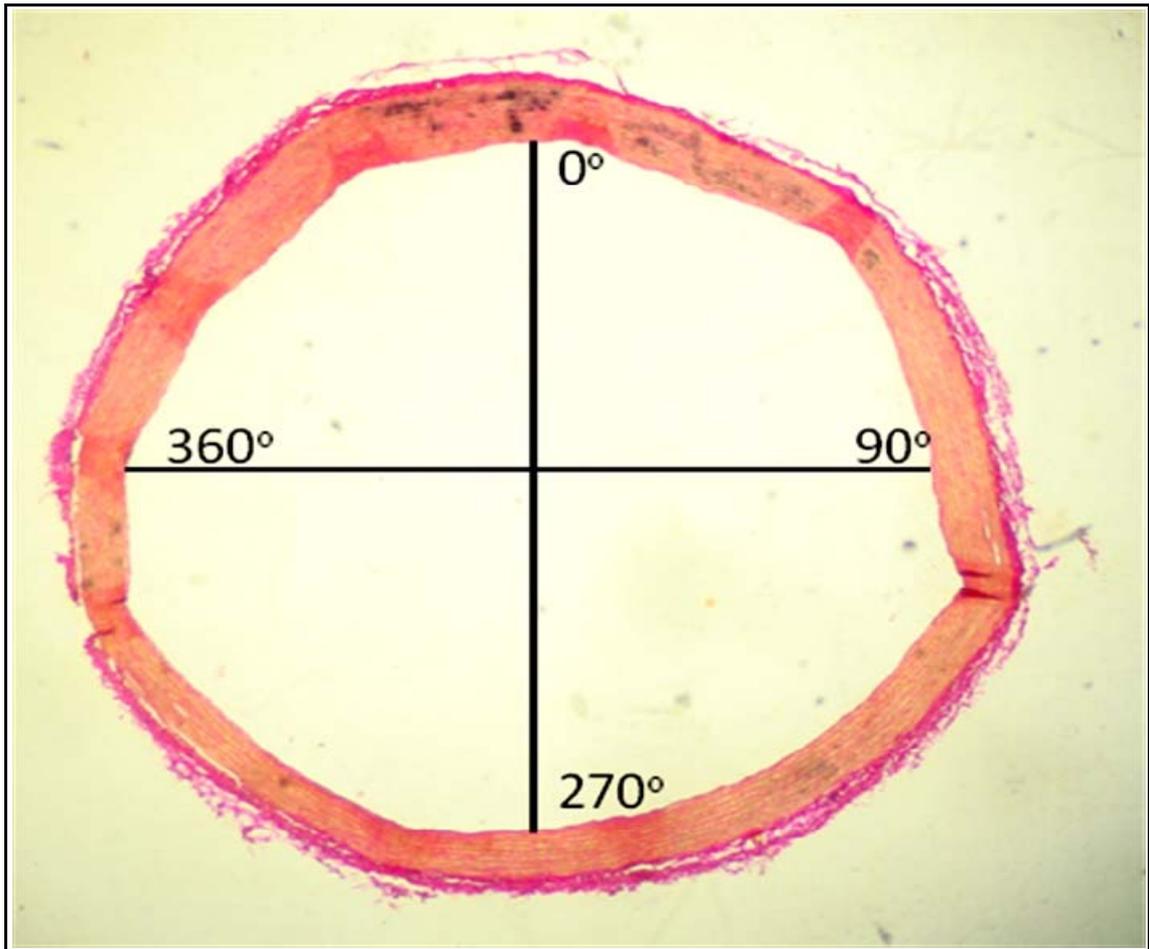


Figura 02



LEGENDAS

Figura 01 – Desenho esquemático ilustrando a mensuração da área da Túnica média da parede das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do *software Scion Image for Windows*. Aumento de 40x.

Figura 02 – Desenho esquemático ilustrando a mensuração do diâmetro interno das Artérias Carótida Comum Esquerda, Aorta Horizontal e Torácica com o auxílio do *software Scion Image for Windows*. Aumento de 40x.

CONCLUSÕES

- A desnutrição multicarenal na fase de aleitamento promoveu alteração parcial na estrutura dos vasos arteriais demonstrada pela diminuição da área da túnica média da parede da artéria aorta horizontal. Entretanto, essa restrição alimentar não induziu alterações no diâmetro luminal dos vasos arteriais em estudo.
- O processo natural do envelhecimento na idade avaliada no presente estudo não foi suficiente para promover um aumento da área da túnica média da artéria aorta horizontal, a qual apresentou uma diminuição induzida pela desnutrição multicarenal imposta no período de aleitamento.
- O treinamento aeróbio moderado utilizado neste estudo mostrou-se capaz de promover um aumento da área da túnica média da artéria carótida comum esquerda dos animais normonutridos. Contudo, este protocolo de treinamento aeróbio não foi capaz de promover alterações estruturais na parede das artérias aorta horizontal e torácica.
- O treinamento aeróbio moderado também se mostrou eficaz, influenciando parcialmente, as alterações promovidas pela desnutrição multicarenal na fase de aleitamento. No entanto, treinamento aeróbio provocou alteração apenas no diâmetro luminal da artéria aorta torácica, não influenciando, portanto, as artérias carótida comum esquerda e aorta horizontal.

- Avaliar as repercussões desta desnutrição multicarenal sobre a estrutura vascular de outras artérias.
- Estudar a composição das paredes arteriais associada às avaliações dos parâmetros funcionais nesse modelo de desnutrição.
- Estudar as repercussões deste modelo nutricional na programação fetal de outros órgãos.
- Avaliar a tipologia das fibras presentes na parede de diferentes artérias neste modelo de desnutrição e devido ao processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

AGUILA, M.B.; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Aorta wall quantitative alterations due different long-term high fat diet in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.41, p.1391-1397, 2003.

ALMEIDA, M.B.; ARAÚJO, C. G. S. Efeitos do treinamento aeróbico sobre a frequência cardíaca. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, n. 2, 2003.

ASHTON, N. Perinatal development and adult blood pressure. **Brazilian Journal Of Medical and Biological Research**, v.33, p.731-740, 2000.

BARKER, D.J.P. In utero programming cardiovascular disease. **Theriogenology**, v.53, p.555-574, 2000.

BARKER, D.J.P. Fetal programming of coronary heart disease. **TRENDES in Endocrinology & Metabolism**, v.13, n.9, p.364-368, 2002.

BARRETO, S.M. Envelhecimento e Trabalho no Brasil: Diferencias de Saúde e Gênero. Dissertação (Mestrado de Saúde Pública) – **Departamento de Saúde Pública**, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2002.

BLAIR, S.N. *et al.* Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. **Journal of The American Medical Association**, v.273, p.1093-1098, 1995.

BONFIM, A.S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Progrmação pré-natal de hipertensão arterial na vida adulta. **Revista da SOCERJ**, v.18, n.06, 2005.

BRAWLEY, L. *et al.* Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. **Pediatric Research**, v.54, p.83–90, 2003.

CARNEADO, J. *et al.* Simvastatin improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats through a superoxide dismutase mediated antioxidant effect. **Journal of Hypertension**, v.20, p. 429–438, 2002.

CATTELL, M.A.; ANDERSON, J.C.; HASLETON, P.S. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta **Clinica Chimica Acta**,v.245, p.73-84, 1996.

CLAIRE, M.; JACOTOT, B.; ROBERT, L. Characterization of lipids associated with macromolecules of the intercellular matrix of human aorta. **Connective Tissue Research**, v.4, p.61–71, 1976.

De ANGELIS, K. *et al.* Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal Applied of Physiology** v.96, p.2174-2178, 2004.

ERICKSSON, J.G. *et al.* Early grow and coronary heart disease in later life: longitudinal study. **British Medical Journal**, v. 318, p.427-31, 1999.

ERICKSSON, J.G. *et al.* Early grow and coronary heart disease in later life: longitudinal study. **British Medical Journal**, v.322, p.949-953, 2001.

FERNANDES, M.T.B. *et al.* Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. **Pediatric Nephrology**, v.18, p.435-439, 2003.

FOLSOM, A.R. *et al.* Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. **Stroke**, v.25, p.66-73, 1994.

FRANCO, M.C. *et al.* Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. **Cardiovascular Research**, v.56, p.145–153, 2002.

GALE, C.R. *et al.* Size at birth and carotid atherosclerosis in later life. **Atherosclerosis**, v.163, p.141-147, 2002.

GALE, C.R. *et al.* Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.26, p.1877-1882, 2006.

HOY, W. E. *et al.* A new dimension to the Barker hypothesis; Low birthweight and susceptibility to renal disease. **Kidney International**, v.56, p. 1072–1077, 1999.

HUONKER, M. *et al.* Size and blood flow of central and peripheral arteries in highly able-bodied and disabled athletes. **Journal of Applied Physiology**, v.95, p.685-691, 2003.

JACOB, M.P.; HORNEBECK, W.; ROBERT, L. Studies on the interaction of cholesterol with soluble and insoluble elastins. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.05, p.275–278, 1983.

KHAN, O.A. *et al.* Effects of pre-natal and early post-natal undernutrition on adult internal thoracic artery function. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v.28, p.811—815, 2005.

KHORRAM, O. *et al.* Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension, **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.293, p.745-753, 2007.

KINGWELL, B. A. *et al.* Spontaneous runing increases aort compliance in wistar-Kyoto rats. **Cardiovascular Research**, v.35, p.132-137, 1997.

KUSHI, L.H. *et al.* Physical activity and mortality in postmenopausal women. **JAMA**, v.277, p.1287-1292, 1997.

LAKKA, T.A. *et al.* Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. **New England Journal of Medicine**, v.330, p.1549-1554, 1994.

LAKATTA, E.G.; LEVY, D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A "Set Up" for Vascular Disease, **Circulation**, v.107, p.139-146, 2003.

LAKATTA, E.G; SCHULMAN, S. Age-associated cardiovascular changes are the substrate for poor prognosis with myocardial infarction. **Journal of the American College Cardiology**, v.44, p.35-37, 2004.

LANGLEY, S.C.; JACKSON, A.A. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. **Clinical Science**, v.86, p.217–222, 1994.

LEE, I-M.; HSIEH, C-c.; PAFFENBARGER, R.S. Exercise intensity and longevity in men: the Harvard Alumni Helthy Study, **JAMA**, v. 273. P. 1179-1184, 1995.

LEON, A.S. *et al.* Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **JAMA**, v. 258, p.2388-2395, 1987.

LEWIS, R.M. *et al.* Long-term programming of blood pressure by maternal dietary iron restriction in the rat. **British Journal of Nutrition**, v.88, p.283-290, 2002.

LI, H. *et al.* Reversal of endothelial nitric oxide synthase uncoupling and up-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression lowers blood pressure in hypertensive rats. **Journal of The American College of Cardiology**, v.47, p.2536–2544, 2006.

LOIMAALA, A. *et al.* Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. **Diabetes**, v.52, 2003.

MARTYN, C.N. *et al.* Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. **Lancet**, v.352, p.173-78, 1998.

MAUX, D.A.S.X. *et al.* Influencia do treino físico moderado sobre a estrutura da parede arterial de ratos submetidos à desnutrição proteica gestacional e neonatal. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. 2009 (*in press*).

MEDEIROS, A. *et al.* Swimming training increase cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.37, p.1909-1917, 2004.

MOCZAR, M.; ROBERT, L. Action of human hyperlipidemic sera on the biosynthesis of intercellular matrix macromolecules in aorta organ cultures. **Paroi Arterielle**, v. 111, n.03, p.105-113, 1976.

MONTEIRO, M.F.; SOBRAL FILHO, D.C. Exercício físico e o controle da pressão arterial, **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.10, n.06, 2004.

MORGANE, P.J. *et al.* Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.17, p.91-128, 1993.

MYERS, J. *et al.* Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **New England Journal of Medicine**, v.346, p. 793-801, 2002.

NEGRÃO, C.; RONDON, M.U.P.B. Exercício físico, hipertensão e controle baroreflexo da pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, 2001.

OZAKI, T. *et al.* Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. **Journal of Physiology**, v.530, p.141–152, 2001.

O'ROURKE, M.F. Arterial aging: pathophysiological principles, **Vascular Medicine**, v.12, p.329-342, 2007.

PAINTER, R.C. *et al.* Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. **Atherosclerosis**, v.193, p.421-427, 2007.

PAIXÃO, A.D.O. *et al.* Regional Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. **Biol Neonate**, v.80, p.239-246, 2001.

PAIXAO, A.D.O. *et al.* Regional Brazilian diet induced pre-natal malnutrition in rats is correlated with the proliferation of culture vascular smooth muscle cells. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v.15, p.302-209, 2005.

PANZA, J.A. *et al.* Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. **Circulation**, v.87, p.1468–1474, 1993.

PAPAGIANNI, A. *et al.* Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal diaysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.19, p.258-1263, 2004.

PEARSON, T.A. *et al.* AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. **Circulation**, v.106, p.388-391, 2002.

PIRES, K.M.P.; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Restrição proteica na lactação como causa de hiperplasia da tunica media da aorta em ratos adultos. **Revista da SOCERJ**, v.18, n.03, 2005.

ROBERT, L. Aging of the vascular wall and atherogenesis: role of the elastin-laminin receptor, **Atherosclerosis**, v.123, p.169- 179, 1996.

SANTHIAGO, V. *et al.* Treinamento físico durante a recuperação nutricional não afeta o metabolismo muscular da glicose de ratos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n.02, 2006.

SAWAWA, A.L. *et al.*; Os dois Brasis: quem são, onde estão e como vivem os pobres brasileiros. **Estudos Avançados**, v.17, n.48, 2003.

SCHULMAN, S.P. *et al.* Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. **American Journal of Physiology**, v.263, p. H1932–8, 1992.

SKILTON, M.R. *et al.* Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. **Lancet**, v. 365, p.1484-1486, 2005.

SKILTON, M.R. *et al.* Maternal undernutrition reduces aortic wall thickness and elastin content in offspring rats without altering endothelial function. **Clinical Science**, v.111, p.281-287, 2006.

SOUZA, H.C. *et al.* O bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.82, n.02, p.99-104, 2007.

SZIGETI, M. *et al.* Distribution of ingested ¹⁴C-cholesterol in the macromolecular fractions of rat connective tissue. **Connective Tissue Research**, v.1, p.145–152, 1972.

TADDEI, S. *et al.* Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. **Circulation**, v.91, p.1981–7, 1995.

TEODOSIO, N.R. *et al.* A regional basic diet from northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v.40, n.04, p.533-547, 1990

US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, **Centers for Disease Control and Prevention**, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, p.85-172. 1996

VIANA, F.A.B. **Guia de Terapêutica Veterinária**, Editora CEM, Belo Horizonte, MG, 2003.

VIRMANI, R. *et al.* Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. **American Journal of Pathology**, v.139, p.1119–1129, 1991.

WILLIAMS, P.T. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.05, p.754-761, 2001.

Confirmação da Submissão do Artigo

Dear Dr. Caiaffo,

Your submission entitled "IMPACT OF MALNUTRITION AND MODERATE AEROBIC TRAINING ON THE STRUCTURE OF ARTERIAL WALL IN AGING RATS." has been received by Experimental Gerontology. Your manuscript will soon be given a reference number.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/exg/>.

Your username is: vcaiaffo

If you need to retrieve password details, please go to:
http://ees.elsevier.com/exg/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Experimental Gerontology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://epsupport.elsevier.com>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.