

MIKAELA DA SILVA CORRÊA

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A PRENHEZ DE RATAS
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia. Área de concentração: Tocoginecologia, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli

Co-orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

Botucatu
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Corrêa, Mikaela da Silva.

Efeitos de exercício físico sobre a prenhez de ratas com hipertensão arterial crônica / Mikaela da Silva Corrêa. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: José Carlos Peraçoli

Coorientador: Débora Cristina Damasceno

Capes: 40101150

1. Exercícios físicos. 2. Feto - Desenvolvimento. 3. Hipertensão - Tratamento.
4. Rato como animal de laboratório.

Palavras-chave: Crescimento fetal; Exercício; Hipertensão; Prenhez; RCIU.

Dedicatórias

*Dedico esse trabalho primeiramente a **Deus** em agradecimento a todas as graças que recebo, e me tornam capaz de concluir mais esse objetivo.*

*Aos meus pais. Minha mãe **Aires** que sempre demonstrou por nós um amor incondicional, capaz de abrir mão de qualquer coisa pela nossa felicidade. Por ser mais que mãe, uma cúmplice que me ampara e está sempre ao meu lado, me entendendo , ajudando, e me dando forças para seguir. Ao meu pai, **Mario**, que além de ter o maior coração que eu conheço, é meu exemplo de homem, de trabalho e de caráter, vive pela nossa família, e é quem me ajuda em todas as decisões, me ouvindo e aconselhando de maneira sábia. Obrigada pó sempre me deixar livre para fazer minhas escolhas e me darem a segurança que estarão lá independente do caminho seguido e do resultado alcançado. Vocês são os melhores pais que alguém poderia ter, e agradeço a Deus todos os dias pela benção de ter nascido nessa família.*

*Ao Avô **Felisberto** que junto ao meu pai, é meu exemplo de homem, honestidade e superação, por quem eu tenho uma admiração enorme e aprendo sempre o valor do trabalho, da família, e do caráter. A minha avó Hilda, que nos ensinou a ter uma família unida e cheia de amor de mãe.*

*Aos avós **João e Zaira**, que na breve passagem em minha vida, mostraram um amor imenso aos netos, e nos proporcionaram a infância maravilhosa que só avós sabem proporcionar.*

*Meu irmão **Roberto**, por ser meu mais antigo parceiro, e com certeza meu parceiro eterno. Nos momentos difíceis, os laços de sangue sempre falam mais alto, e eu sei que poderei contar com você para sempre, assim como estarei aqui para você sempre que precisar.*

*Minha tia **Lorete** pela presença especial em nossas vidas, e a **Mayana** pela convivência e amizade para todas as horas.*

*Ao meu orientador, **Prof. José Carlos Peraçoli**, pela confiança em me aceitar como aluna mesmo sem referências, me proporcionando a vinda para Botucatu e a realização desse projeto. Obrigada, por toda a ajuda durante a elaboração desse trabalho, desde o projeto ao trabalho final, e por tentar sempre achar um tempo para me ouvir.*

*À minha co-orientadora , Profa. **Dra. Débora Cristina Damasceno**. Não encontro palavras que possam agradecer sua presença em minha*

jornada. Além de se tornar um exemplo profissional para todos que a conhecem, se torna um exemplo de pessoa. Obrigada pela acolhida, por todo o tempo dedicado a mim, por ser não só orientadora no trabalho, mas orientadora na vida. Por estar sempre presente, me viu em muitos momentos de desânimo e desespero, sendo essencial com seu dom de acalmar, instruir e resolver qualquer problema. Abraça a todos como uma mãe, e me fez sentir mesmo como parte de uma família, onde todos se ajudam e se tratam com muito respeito e carinho.

Às amigas Susiane e Cintia, que há anos compartilham comigo as mesmas fases, medos, correria. Obrigada pelas trocas de experiência, conversas, por tudo. Amigas com quem construí mais que amizade, ajuda mútua sempre!

À Bianca, Carol, Gisele e Vanessa, que se tornaram mais que companheiras de república, uma segunda família.

À Danielle, Hellen e Vivian, por uma amizade muito especial, e por e fazerem minha vida longe de casa muito mais feliz.

Ao eterno orientador Prof. Nelson Serrão Junior, o primeiro a confiar me incentivar a seguir o caminho da pesquisa.

Agradecimientos

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetria: **Ana Paula Machado de Almeida, Edlaine Cristina de Lego, Fernanda Piculo, Gabriela Marini, Glilciane Morceli, Joice Monaliza Vernini, Livia Luz, Mariana Arantes e Rafael Gelaleti**, pela convivência, acolhimento e pela ajuda mesmo que indireta para o desenvolvimento desse trabalho.

À **Silvana Corvino Barroso**, que com toda a paciência e disposição me ensinou todos os procedimentos práticos, além de toda a demonstração de amizade, sendo sempre solícita nos momentos mais difíceis, tornando-se assim parte fundamental no desenvolvimento do trabalho. Muito obrigada por ter sido a ajuda nas horas em que mais precisei.

À **Aline Belut Bueno**, que além de uma referência para mim no laboratório, tornou-se amiga pessoal, que mesmo não envolvida no início, escolheu se envolver e ajudar não só nesse trabalho, mas também em tudo que precisei. Muito obrigada por nunca me deixar desistir, me acalmar nos momentos de desespero e sempre ter as palavras certas!

À **Franciane Quintanilha Gallego**, colega de mestrado que sempre me auxiliou com todas as minhas dúvidas e com paciência me ajudou com procedimentos burocráticos, práticos e questionamentos teóricos em geral, além de sempre me manter informada, não deixando nunca que eu perdesse informações importantes. Obrigada!

À **Giovana Vesentini, Nathália Macedo e Thyego Santos**, pela ajuda prática diária no desenvolvimento do experimento.

À **Aline de Oliveira Netto**, que muito prestativa me ajudou sempre com o que fosse possível e entende todo o esforço de um trabalho como esse.

*À **Bruna Dallaqua, Isabella Lessi e Yuri Karen Sinzato**, pessoas muito competentes e dispostas a auxiliar a todos. Obrigada pela ajuda todas as vezes que precisei recorrer a vocês.*

*À Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial ao **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia** e ao **Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO)**, pela acolhida e concessão das dependências e aparelhos durante a realização deste trabalho.*

*Aos **funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**, Aparecida Benedita Vasques, César Eduardo Guimarães, Regina Célia Gamito e, em especial à Solange Sako Cagliari (secretária do programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia), pela dedicação e auxílios prestados.*

*Ao **Departamento de Clínica Médica**, em especial **José Carlos Georgete**, por me permitir usar as instalações do laboratório experimental de Clínica Médica, não só pela manutenção de animais, como o uso dos aparelhos para o desenvolvimento do projeto.*

*Aos **funcionários do laboratório experimental Clínica Médica – FMB/UNESP**, pela ajuda com a manutenção dos animais.*

*Ao **Mário Batista Bruno**, por ser essencial nessa caminhada, não só auxiliando na prática diária, mas por todas as conversas e incentivo, que foram muito importantes em momentos em que nada parecia funcionar. Alguém que me convencia a cada dia que eu era capaz e devia continuar. Muito obrigada!*

*Aos **funcionários da Seção de Pós-graduação** Janete Aparecida Nunes Silva, Márcia F. Quadros, Regina C. Spadin, Lilian Cristina Nunes e Andréia Longo Devede -pela dedicação e serviços prestados.*

*Aos **funcionários da Biblioteca da Unesp de Botucatu** pela atenção durante o período do mestrado, pelo auxílio na pesquisa bibliográfica e elaboração da ficha catalográfica.*

*Ao **Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP)** da Faculdade de Medicina de Botucatu e, em especial ao bioestatístico **José Eduardo Corrente** pela contribuição com as análises estatísticas. À **Talísia Collachiti Moreto**, técnica responsável pelo Laboratório de Pesquisa Experimental em Ginecologia e Obstetrícia, pela colaboração nas rotinas laboratoriais e manutenção dos animais.*

*À **Capes** pela bolsa que permitiu dedicação exclusiva ao mestrado.*

*Aos **animais** que doaram suas vidas em prol da ciência.*

Sumário

SUMÁRIO

Resumo	11
Abstract.....	12
Introdução.....	14
Materiais e Método.....	17
Resultados.....	23
Discussão.....	37
Conclusão	44
Referências Bibliográficas.....	45
Anexos	51

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A PRENHEZ DE RATAS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA¹

Mikaela da Silva Corrêa^I; Silvana Barroso Corvino^I; Débora Cristina Damasceno^{II}, José Carlos Peraçoli^{II}

^I Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo - UNESP

^{II} Docente e Orientador do Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo – UNESP

RESUMO

Objetivo: Avaliar o crescimento neonatal dos descendentes de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) submetidas a exercício em esteira motorizada. **Metodologia:** Ratas SHR e Wistar Kyoto (WKY) foram distribuídas em: sedentárias (SHR e WKY), exercitadas durante a prenhez (SHR EXP e WKY EXP) e exercitadas previamente – antes e durante a prenhez (SHR EXPP e WKY EXPP). Durante a prenhez, pesos corpóreos, glicemia e nível de lactato e triglicérides e pressão arterial foram determinados. No 10º dia de vida pós-natal, peso, glicemia e comprimento corporal e cranial dos filhotes e triglicéride hepático foram analisados. **Resultados:** Não houve diferença no peso e lactato durante a prenhez e no número de filhotes entre os grupos. O grupo WKE EXPP apresentou maior pressão arterial comparado aos grupos WKY EXP E WKY. SHR EXPP e WKY EXPP apresentaram maior nível de triglicéride que os grupos exercitados na prenhez e sedentários. SHR EXPP apresentou menor glicemia que os SHR EXP e SHR. Não houve diferença nos parâmetros dos filhotes, mas o comprimento corpóreo foi maior nos grupos WKY EXPP e SHR EXPP. **Conclusão:** O exercício prévio foi exaustivo para a linhagem WKY. O exercício durante a prenhez não foi prejudicial para as ratas SHR e beneficiou o comprimento corpóreo dos filhotes.

Palavras-Chave: Hipertensão, Prenhez, Exercício, Crescimento neonatal.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the neonatal growth of the offspring of spontaneously hypertensive rats (SHR) subjected to treadmill exercise. **Methods:** SHR and Wistar Kyoto (WKY) rats were distributed into: sedentary group (SHR and WKY), exercised during pregnancy (SHR EXP and WKY EXP) and exercised previously and during pregnancy (SHR EXPP and WKY EXPP). During pregnancy, body weight, blood glucose, lactate and triglycerides levels and blood pressure were determined. At 10th day of life, body weight, blood glucose, and body and cranial length and hepatic triglycerides were analyzed. **Results:** There was no difference in body weight and lactate level during pregnancy, and number of pups among groups. The WKY EXPP group presented higher blood pressure than WKY and WKY EXP groups. SHR EXPP and WKY EXPP showed higher triglyceride level compared to groups trained in pregnancy and sedentary. SHR EXPP showed lower blood glucose than SHR and SHR EXP. There was no difference in the parameters of the newborns. In addition, body length was higher in WKY EXPP and SHR EXPP groups. **Conclusion:** The previous exercise was exhausting for the WKY strain. Exercise during pregnancy is not harmful to SHR rats and benefited the body length of offspring.

Key Words: Hypertension, Pregnancy, Exercise, Neonatal Growth

INTRODUÇÃO

Em mamíferos, o crescimento e o desenvolvimento fetal são fortemente dependentes dos nutrientes oferecidos pela mãe, aumentando as necessidades maternas de carboidratos, proteínas e lípides nesse período^{1,2,3}. Alimentação materna inapropriada ou comprometimento do fluxo de nutrientes para o feto induzem alterações marcantes no metabolismo materno que modificam a nutrição fetal, determinando novas adaptações fetais durante seu desenvolvimento^{4,5}. A ausência dessas adaptações prejudica o crescimento pós-natal⁴.

As condições de saúde no transcorrer da vida adulta resultam da combinação entre genótipo e fenótipo, presente desde o período intra-útero, uma vez que o meio ambiente intrauterino influencia o desenvolvimento embriofetal e consolida-se ao longo da vida. Este efeito é conhecido como “origem fetal das doenças adultas”^{6,7,8}. Assim, a natureza da programação fetal é de extrema importância e envolve muitas doenças que se repetem em sucessivas gerações^{9,2,10}. Sabe-se que, o ambiente intrauterino balanceado é essencial para o desenvolvimento normal do concepto e que, se for modificado devido a alterações no metabolismo materno, os processos essenciais para a regulação homeostática do organismo fetal ficarão comprometidos, predispondo o aparecimento de malformações congênitas e de diversas doenças na fase adulta³.

Aproximadamente, entre 10% e 15% dos recém-nascidos apresentam restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), hoje considerado importante fator associado ao aumento da prevalência de doenças na vida adulta, como *Diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial, características da síndrome de resistência à insulina¹¹.

Dentre as alterações no ambiente materno, as síndromes hipertensivas são as intercorrências clínicas mais frequentes no período gestacional e geralmente acarretam diversas complicações à gestação, causando grande impacto sobre os índices de morbidade e mortalidade materna e perinatal^{12,13,14}. Quando a gravidez fica complicada pela hipertensão arterial, aumenta a probabilidade de morbidade e mortalidade perinatal devido à má adaptação cardiovascular do organismo materno frente às alterações fisiológicas. Isto leva a maior risco à insuficiência placentária, resultando em hipóxia, RCIU e morte fetal, o que justifica a necessidade de controle da pressão arterial nessas mulheres¹⁵.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a redução do peso corporal com a manutenção do peso ideal e a prática de exercícios físicos regulares

estão entre as medidas não medicamentosas de maior eficácia no controle da pressão arterial. Assim, existe relação inversa entre o grau de atividade física e a incidência de hipertensão arterial¹⁶. Nesse sentido, verificou-se que indivíduos portadores de hipertensão arterial limítrofe e leve apresentaram redução dos valores da pressão arterial após a prática regular e supervisionada do exercício físico^{17,18,19,20}.

Segundo o ACOG (2003)¹¹, é importante incentivar o exercício físico durante a gestação, uma vez que estão comprovados os benefícios globais do mesmo e que se reconhece que os hábitos adotados durante a gravidez podem contribuir com a saúde da mulher por toda a vida. Porém, contraindica-se a atividade física às gestantes hipertensas pela falta de estudos que comprovem os benefícios ou efeitos indesejáveis da mesma nesse grupo de mulheres. Do mesmo modo, a preocupação em manter condições adequadas do fluxo sanguíneo placentário em mulheres com hipertensão arterial crônica, que apresentam maior risco em desenvolver pré-eclâmpsia, desencoraja a prática de exercício aeróbico, até que se demonstrem resultados seguros (NHBPEP, 2000).

Estudos apontam que, o treinamento de baixa intensidade teria maior eficácia na redução da pressão arterial, tanto em humanos quanto em animais hipertensos^{21,22,23,24}. Porém, as pesquisas que relacionam atividade física, hipertensão arterial e gestação geralmente apontam o efeito protetor da mesma em relação ao aparecimento de hipertensão. Porém, poucas se referem às gestantes com hipertensão arterial crônica já instalada^{25,26,27,28}.

A falta de dados, cuja obtenção pode ferir os preceitos éticos da pesquisa em humanos, torna o modelo experimental animal um recurso importante na avaliação e compreensão da associação gestação, intercorrências clínicas e exercício físico.

A linhagem de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresenta hipertensão arterial por determinação genética, com etiologia similar à hipertensão arterial crônica em humanos, sendo amplamente utilizada no estudo dessa doença²⁹. Estudo prévio em nosso laboratório mostrou que, ratas SHR submetidas à natação, do 7º ao 20º dia de prenhez, apresentaram valores de pressão arterial semelhantes ao grupo controle, mas tiveram maior porcentagem de recém-nascidos (RN) classificados como pequenos para idade de prenhez (PIP)³⁰. No entanto, Jones *et al.* (1992)³¹ verificaram que, ratos submetidos voluntariamente ao exercício em roda (aro) não apresentaram alteração no número de filhotes, peso ou número de reabsorções (mortes embrionárias), o que demonstra a importância do tipo e intensidade do exercício físico na modulação do

crescimento fetal, tornando-se necessário a avaliação de marcadores envolvidos nesse mecanismo.

As concentrações de triglicérides (TG) no fígado são empregadas como marcadores de crescimento fetal/perinatal³², no entanto, em relação aos animais da geneticamente alterados, i.e., linhagem SHR ainda não se verificou se existe relação entre acúmulo de triglicérides TG no fígado dos mesmos desses animais e crescimento fetal.

Além da falta de marcadores, ainda se desconhece se a prescrição de exercício durante gestação complicada por hipertensão prejudica o crescimento fetal, uma vez que, há o conhecimento de que a diminuição do fluxo materno-placentário, causado na presença pela hipertensão arterial resulta em RCIU, e que o ambiente intrauterino desfavorável altera o desenvolvimento fetal e pode comprometer a vida adulta das futuras gerações. Portanto, há motivação para o desenvolvimento de modelos experimentais, como o de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) submetidas a exercício físico de baixa intensidade, apontado como eficaz na redução da PA, que podem auxiliar na compreensão dos efeitos desse tipo de atividade sobre o binômio mãe-feto. As ratas SHR foram submetidas a exercício físico em esteira pelo fato de já termos avaliado os efeitos da natação nesses mesmos modelos de ratas prenhes, e principalmente por essa atividade reproduzir uma atividade de mais fácil acesso à população. Este trabalho pretende avaliar se o exercício contribuiu para o crescimento neonatal tardio dos filhotes de ratas hipertensas.

O objetivo do presente estudo é avaliar o crescimento neonatal tardio dos descendentes de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) submetidas a exercício em esteira motorizada.

MATERIAIS E MÉTODO

Animais

Foram utilizados ratas virgens e machos das linhagens espontaneamente hipertensa (SHR) e Wistar Kyoto. Os animais foram adquiridos do Biotério Central da Universidade de São Paulo - USP (São Paulo, Estado de São Paulo, Brasil) e mantidos no Laboratório de Pesquisa Experimental do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, sob condições controladas de temperatura ($22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) e ciclo claro/escuro invertido (12h/12h- luzes acesas a noite e apagadas durante o dia). Água e ração foram oferecidas *ad libitum*. Todos os protocolos utilizados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp sob o protocolo CEEA 889-2011.

Grupos Experimentais:

As ratas foram distribuídas em seis grupos experimentais (n=8 animais/grupo) (Figura 1):

- **WKY não exercitado:** Normotensa prenhe sem exercício físico;
- **SHR não exercitado:** SHR prenhe sem exercício físico;
- **WKY exercício prévio:** Normotensa com exercício prévio (a partir do 60º dia de vida até o final da prenhez- 20 dias de prenhez);
- **SHR exercício prévio:** SHR com exercício prévio (a partir do 60º dia de vida até o final da prenhez- 20 dias de prenhez);
- **WKY exercício prenhez:** Normotensa com exercício iniciado na prenhez;
- **SHR exercício prenhez:** SHR com exercício iniciado na prenhez.

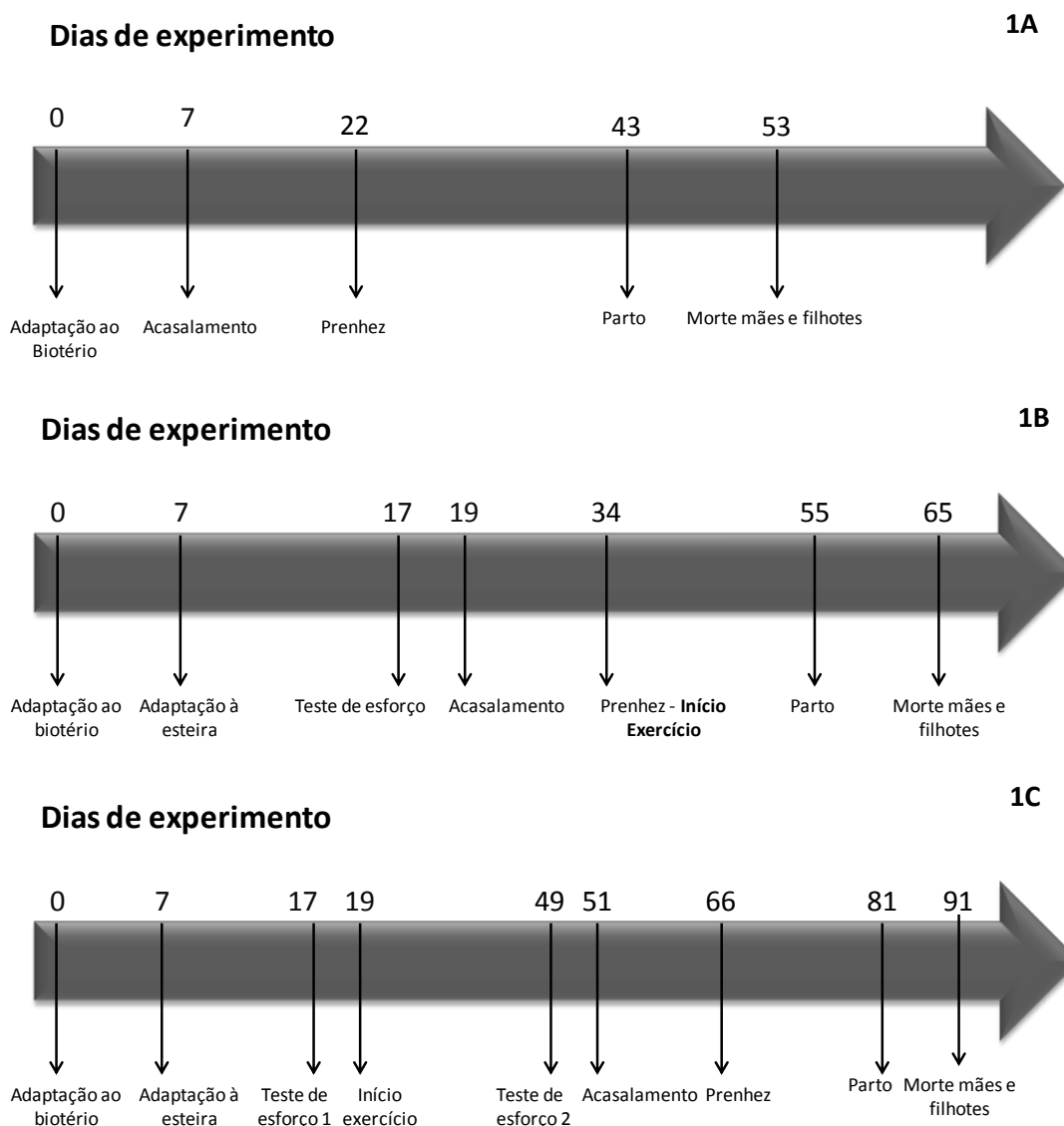


Figura 1. Sequência experimental

Figura 1A: Sequência experimental para os grupos WKY e SHR – ratas sedentárias.

Figura 1B: Sequência experimental para os grupos WKY EXP e SHR EXP – ratas exercitadas durante a prenhez.

Figura 1C: Sequência experimental para os grupos WKY EXPP e SHR EXPP – ratas exercitadas antes e durante a prenhez.

Período de adaptação à esteira

Antes do início do exercício propriamente dito as ratas dos grupos com exercício prévio foram submetidas ao período de adaptação à esteira com 50 dias de vida. As ratas praticantes de exercício somente durante a prenhez passaram por processo de adaptação 10 dias antes da fase de acasalamento. Durante três dias os animais foram colocados sobre a esteira desligada para adaptação ao ciclo invertido (utilizado na realização do exercício) e ao estímulo elétrico de intensidade leve, utilizado durante o período de

adaptação ao exercício para incentivo da caminhada. Durante a prenhez não foi utilizado o estímulo elétrico. As ratas permaneceram no ambiente com a esteira ligada para que se adaptassem ao barulho da mesma. As ratas sedentárias não participaram dos protocolos em esteira, mas foram mantidas no mesmo ambiente.

Determinação da intensidade de exercício

Após o período de adaptação ao exercício, em que os animais caminharam por 10 minutos a uma velocidade de 5m/min durante uma semana, todos os animais dos grupos exercitados foram submetidos ao teste de esforço máximo, um teste amplamente utilizado para definição da intensidade de exercício em protocolos de treinamento experimentais^{33,34,35,36,37}. Esse teste consiste em aumentar a velocidade da esteira em 0,3 km/h a cada 3 minutos até a exaustão do animal^{38,39,40}, considerando-se exaustão o momento em que o animal fica incapaz de correr mesmo ao estímulo elétrico⁴¹.

Foi definida como atividade de baixa intensidade a realização de exercício com a velocidade da esteira correspondente entre 50% e 60% da velocidade alcançada no teste de esforço, obtendo-se uma média para cada grupo^{40,42}. Os animais dos grupos SHR exercício prévio e WKY exercício prévio realizaram o primeiro teste de esforço aos 58 dias de idade, antes do início do protocolo de treinamento de um mês prévio à prenhez e novamente aos 88 dias de idade, um dia antes do período de acasalamento. Os animais dos grupos SHR exercício prenhez e WKY exercício prenhez realizaram o teste apenas aos 88 dias de idade, anteriormente ao período de acasalamento. Nos grupos WKY exercício prévio e SHR exercício prévio, que refizeram o teste antes do acasalamento, promoveu-se ajuste da intensidade de exercício a 50-60% da nova velocidade final média encontrada.

Intervenção: Prática do Exercício Físico (esteira motorizada)

Após a determinação da intensidade do exercício iniciou-se o protocolo com 20 minutos de duração, acrescentando-se 10 minutos a cada dois dias até completar 60 minutos. Este tempo foi mantido até o final da prenhez. A velocidade aumentou gradativamente até a predeterminada pelo teste de esforço após atingirem o tempo de 60 minutos de caminhada.

Os animais dos grupos WKY exercício prévio e SHR exercício prévio realizaram o exercício físico tipo caminhada, em esteira motorizada específica para roedores, sem inclinação, durante seis dias na semana, desde o 60º dia de idade. Os

animais dos grupos WKY exercício prenhez e SHR exercício prenhez realizaram o exercício físico na mesma frequência a partir do dia 0 de prenhez.

Período de acasalamento

Após a fase de adaptação, com 90 dias de idade, grupos de quatro ratas foram colocados no início da manhã na presença de um rato macho. No final da tarde, após a retirada do macho, foi realizado o esfregaço vaginal. O acasalamento ocorreu durante o dia porque os ratos foram mantidos em ciclo invertido. O material obtido foi examinado ao microscópio óptico, onde a visualização de espermatozóides e de células queratinizadas confirmaram o coito, sendo esse dia considerado o “dia zero” de prenhez^{43,44}. Após confirmação da prenhez ratas foram pesadas, avaliadas quanto à pressão arterial e colocadas em caixas individuais. Esta fase teve duração máxima de 15 dias. Após este período as ratas que não engravidaram foram consideradas inférteis e descartadas do experimento.

Fase de prenhez

A duração foi de aproximadamente 21 dias, durante a qual as ratas permaneceram em gaiolas individuais, recebendo ração e água *ad libitum*. Nesse período foram aferidos o peso e a pressão arterial. A partir do 21º dia as ratas foram monitoradas constantemente para identificação do momento de nascimento dos filhotes.

Peso materno

Foi aferido semanalmente em balança semi-analítica Gehaka BG4000 com capacidade de 4.200g e precisão de 0,1g. O ganho de peso foi calculado pela diferença entre si dos pesos corpóreos observados nos dias 0, 7, 14 e 21 de prenhez.

Aferição da pressão arterial

A cada sete dias, a partir do início do protocolo de exercícios e prenhez (dias 0, 7, 14 e 20 da prenhez), no período da manhã, a pressão arterial de cada rata foi aferida indiretamente, sem anestesia, na artéria caudal, por aparelho digital que identifica a pressão arterial sistólica. Foi considerada hipertensão arterial quando a média de três medidas sucessivas foi superior a 150 mmHg⁴⁵.

Determinações biológicas na prenhez

Nos dias 0, 14 e 20 de prenhez, foram colhidas amostras de sangue das caudas dos animais para avaliação da concentração de triglicérides (Accutrend® Plus, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). A determinação da concentração de lactato (Accutrend® Plus) foi realizada no dia 0 de prenhez, após sua confirmação por esfregaço e no dia 20 de prenhez, antes e após o exercício.

Obtenção dos Recém-nascidos (RN)

Os recém-nascidos, obtidos por via vaginal, foram pesados e identificados quanto à sexagem de acordo com a distância anogenital. Foram mantidos oito RN por mãe (4 machos e 4 fêmeas). O peso corpóreo de cada RN foi aferido nas manhãs dos dias 1, 3, 5, 7 e 9 de vida pós-natal. A glicemia dos RN foram mensuradas nos dias 5 e 9 de vida pós natal. Além do peso foi realizada a aferição do comprimento dos fetos, do comprimento do eixo do crânio látero-lateral (distância entre os orifícios da orelha) e do comprimento do eixo ântero-posterior da cabeça (distância entre focinho e articulação do pescoço com a cabeça) através de um paquímetro manual.

Determinação da glicemia

Para determinação das glicemias, foi colhida uma gota de sangue por punção com agulha na parte distal da cauda do RN, depositando-a em glicofita. As glicofitas foram lidas em glicosímetro convencional (One-Touch Ultra, Johnson & Johnson®) para determinação glicêmica e os valores foram expressos em miligramas por decilitro (mg/dL).

Colheita de tecido hepático dos RN

Os recém-nascidos foram sacrificados no 10º dia de vida para coleta de amostras de tecido hepático, as quais foram prontamente armazenadas em freezer a -80°C para posterior dosagem de triglicérides.

Análise Estatística

Os dados referentes aos dias de nascimento e ao número de filhotes foram analisados por distribuição de Poisson. As concentrações de glicemias e de triglicérides foram calculadas por distribuição Gama. Para as análises das concentrações de lactato, pesos corpóreos maternos, pressão arterial e pesos dos recém-nascidos empregou-se análise de medidas repetidas para avaliar a interação grupo X tempo por ANOVA, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey ajustado. As glicemias, comprimentos corpóreos, tamanho ântero-posterior do crânio e tamanho lateral do crânio dos recém nascidos foram avaliados por ANOVA, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. Para todas as comparações estatísticas foi considerado limite de confiança de 95% (limite de significância de $p < 0,05$).

RESULTADOS

Em relação ao comportamento do peso durante a prenhez, comparando os resultados dentro de um mesmo grupo, todos os grupos da linhagem WKY apresentaram peso significativamente maior nos dias 14 e 20 em relação aos dias zero e 7, e no dia 20 em relação ao dia 14, perdendo peso de maneira significativa no 9º dia pós parto (Figura 2)

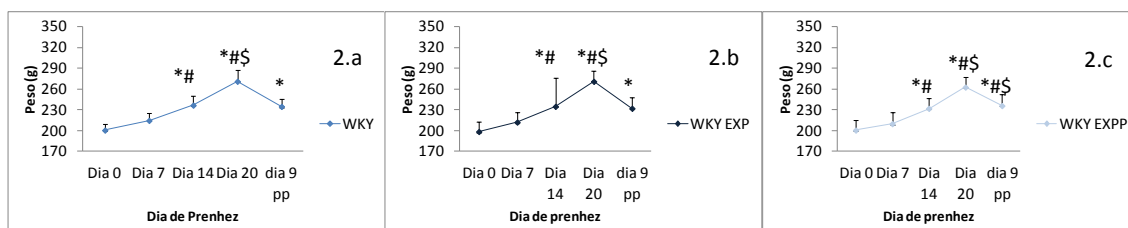


Figura 2. Peso corpóreo durante a prenhez das ratas WKY (sedentárias), WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

* diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7

\$ diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14

($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

Na linhagem SHR, o peso foi significativamente maior a partir do dia 14 em relação ao início da prenhez no grupo SHR, e no dia 20 em relação aos dias zero, 7 e 14 de prenhez nos grupos SHR EXP e SHR EXPP, ocorrendo perda significativa de peso, e todos os grupos, no 9º dia pós-parto (Figura 3).

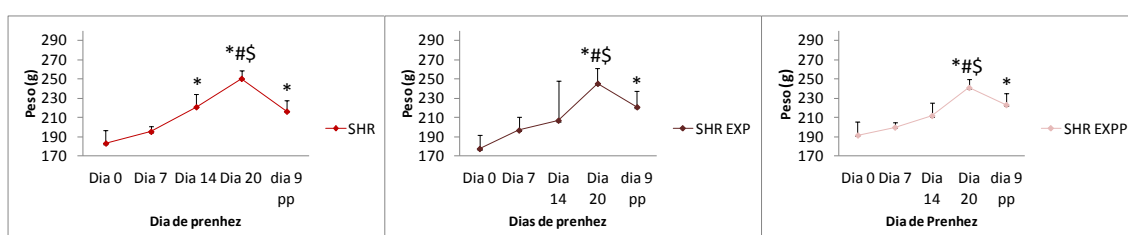


Figura 3. Peso corpóreo durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez), e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

* diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7

\$ diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14

($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

A comparação entre os diferentes grupos WKY e SHR mostrou que as ratas SHR apresentaram menor média de peso corpóreo em relação ao grupo WKY no início da prenhez (dias 0 e 7) (Figura 4). Não houve diferença na comparação entre os grupos sedentários, exercitados previamente ou também na prenhez dentro da mesma linhagem (dados não mostrados).

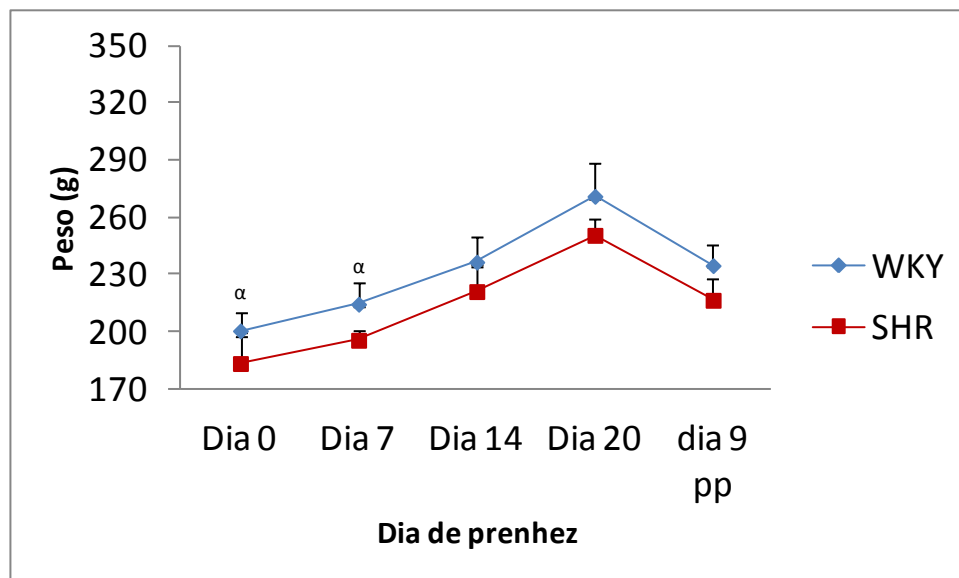


Figura 4. Peso corpóreo durante a prenhez dos grupos WKK e SHR (sedentárias).
Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão
^α diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY x SHR
($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

A pressão arterial durante a prenhez foi maior no 7º dia e menor no dia 14 e 20 comparados ao dia 0 no grupo WKY e menor no 20º dia em relação aos dias zero, 7 e 14 de no grupo WKY EXP. No grupo WKY EXPP, os níveis de pressão arterial foram maiores no dia 14 em relação ao dia 0 e menores no dia 20 em relação ao 14º dia de prenhez (Figura 5).

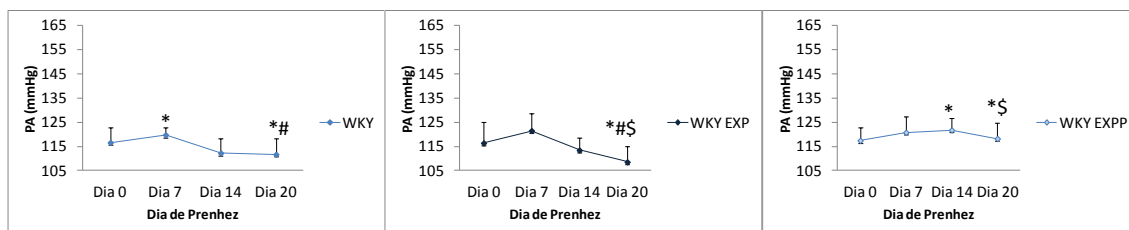


Figura 5. Pressão arterial (PA) durante a prenhez das ratas WKY.

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

*diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0.

#diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7.

§diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14.

($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

No grupo SHR, a pressão arterial foi menor no 14º e 20º dia em relação ao 7º dia de prenhez. No grupo SHR EXP, a pressão arterial foi menor no 20º dia em relação aos dias 0 e 7 de prenhez (Figura 6).

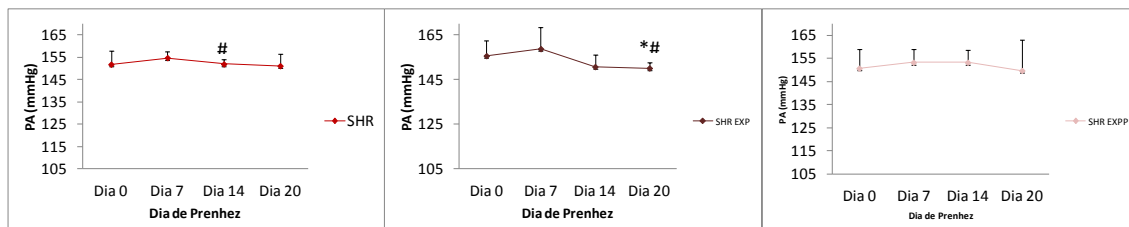


Figura 6. Pressão arterial (PA) durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

*diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0.

#diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7.

§diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14.

($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

Quando foram comparadas as duas linhagens, a pressão arterial foi maior no grupo SHR e relação ao grupo WKY em todos os momentos (Figura 7).

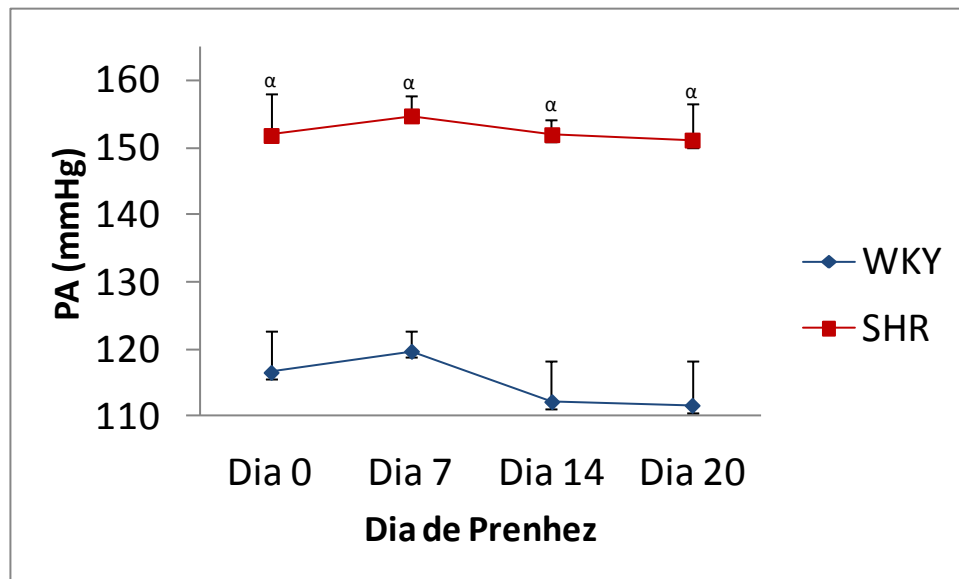


Figura 7. Pressão arterial durante a prenhez das ratas WKY e SHR (sedentárias)
^α diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY X SHR
($p < 0,05$ – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

A comparação entre os diferentes grupos experimentais mostrou que o grupo WKY EXPP apresentou maior PA em relação às dos grupos WKY e WKY EXP nos dias 14 e 20 de prenhez (Figura 8). Na comparação entre os grupos da linhagem SHR, submetidos ou não ao exercício, não houve diferença (dados não mostrados).

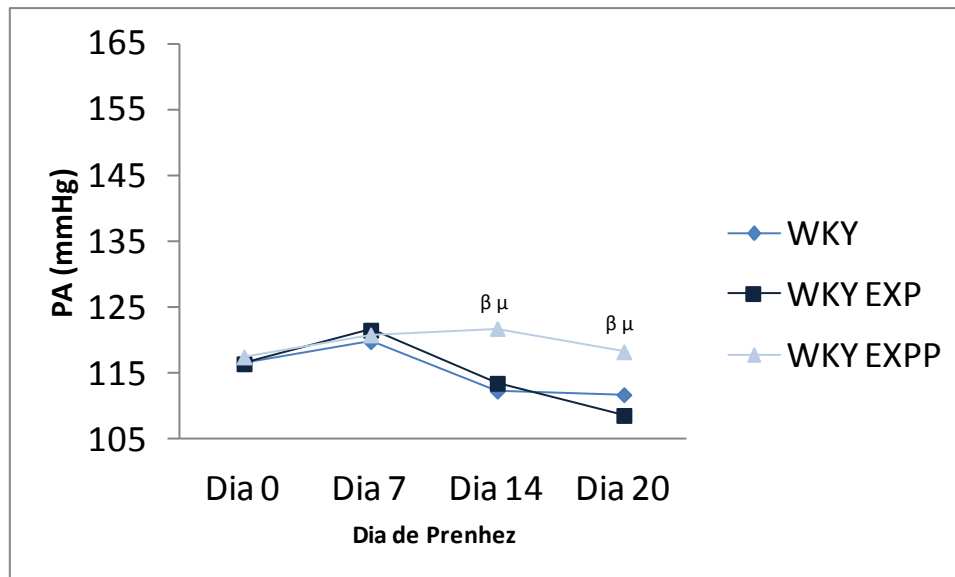


Figura 8. Pressão arterial das ratas WKY (sedentárias), WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

^β diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY EXPP X WKY

^μ diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY EXPP X WKY EXP (p<0,05 – ANOVA seguida de teste de Tukey ajustado).

Com relação à evolução da prenhez, o grupo WKY apresentou valores glicêmicos menores nos dias 14 e 20 em relação ao dia 7 de prenhez e grupo WKY EXP teve menores valores glicêmicos no dia 20 em relação ao dia 7. O grupo WKY EXPP apresentou menor glicemia no dia 0 e 9 pós-parto em relação ao dia 0 e, nos dias 14, 20 e 9 pós-parto em relação ao dia 7 de prenhez (Figura 9).

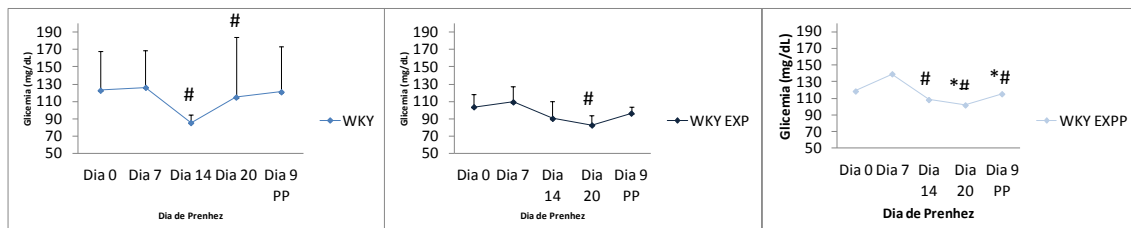


Figura 9. Glicemia durante a prenhez das ratas WKY (sedentárias), WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

*diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0.

#diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7.

\$diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14.

($p < 0,05$ – distribuição Gama)

No grupo SHR, os níveis glicêmicos foram menores no dia 20 comparado ao dia 7 de prenhez e, no grupo SHR EXP, os níveis glicêmicos foram menores no dia 14 e 20 em relação aos do dia 0 de prenhez (Figura 10).

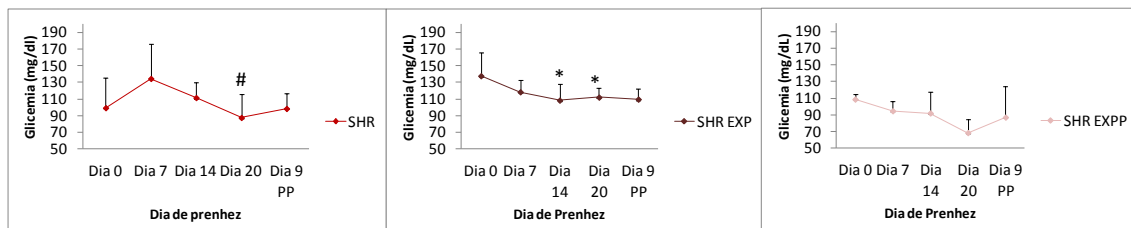


Figura 10. Glicemia durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

*diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0.

#diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 7.

\$diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14.

($p < 0,05$ – distribuição Gama)

A comparação intergrupos mostrou que o grupo SHR EXP apresentou níveis maiores de glicemia no dia 0 em relação aos do grupo SHR e o grupo SHR EXPP apresentou níveis glicêmicos menores no dia 7 de prenhez em relação aos do grupo SHR. O grupo SHR EXPP apresentou ainda valores menores de glicemia nos dias 7 e 20 de prenhez em relação ao grupo SHR EXP (Figura 11). Não houve diferenças entre os grupos WKY e SHR nem entre os diferentes grupos da linhagem WKY (dados não mostrados).

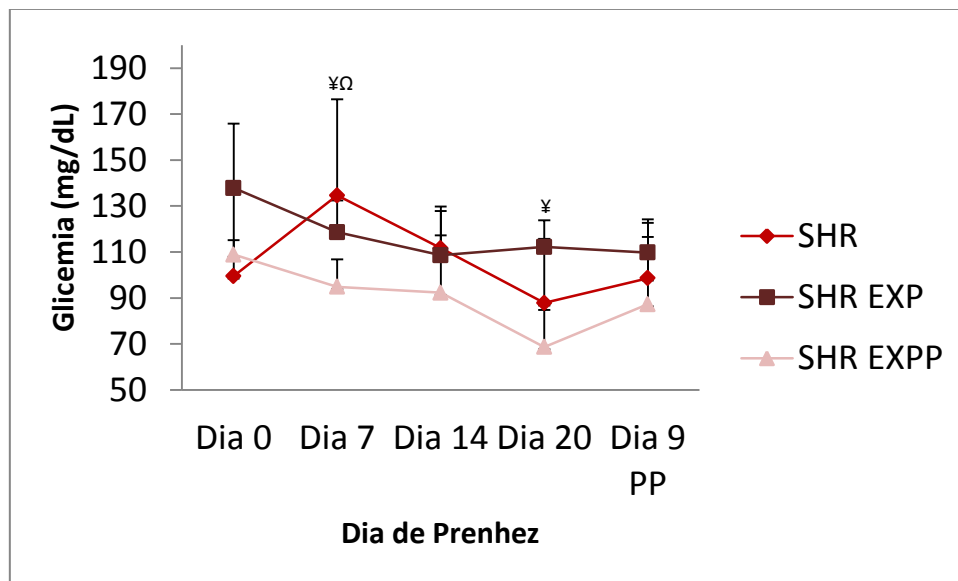


Figura 11. Glicemia durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

^Ωdiferença estatisticamente significativa comparando os grupos SHR X SHR EXPP

[¥]diferença estatisticamente significativa comparando os grupos SHR EXP X SHR EXPP

($p < 0,05$ – distribuição Gama).

Os valores de triglicérides foram maiores no 14º dia em relação ao dia 0 de prenhez nos grupos WKY, WKY EXPP, SHR EXP e SHR EXPP. A concentração de triglicérides de todos os grupos foram maiores no dia 20 de prenhez em relação à do dia 0 e maiores que as do dia 14 nos grupos WKY EXP, WKY EXPP, SHR, SHR EXP e SHR EXPP (Figuras 12 e 13).

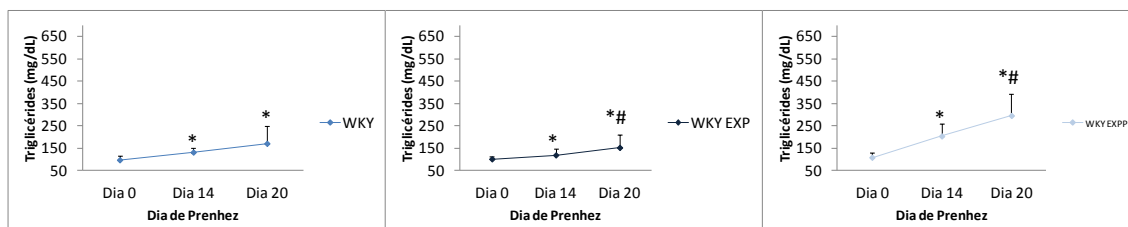


Figura 12. Concentração de triglicérides durante a prenhez das ratas WKY (sedentárias), WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

* diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14

($p < 0,05$ – distribuição Gama).

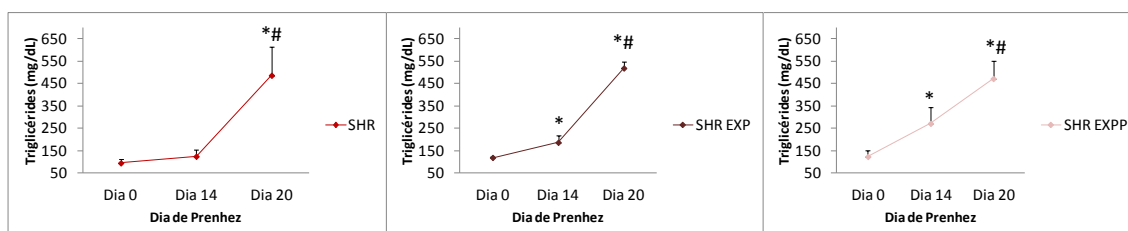


Figura 13. Concentração de triglicérides durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

* diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 0

diferença estatisticamente significativa em relação ao dia 14

($p < 0,05$ – distribuição Gama).

A comparação entre os diferentes grupos apontou que o grupo WKY EXP apresentou níveis menores de triglicérides nos dias 14 e 20 de prenhez em relação aos do grupo WKY e o grupo WKY EXPP apresentou níveis maiores de triglicérides nos dias 14 e 20 quando comparados aos dos grupos WKY e WKY EXPP (Figura 14).

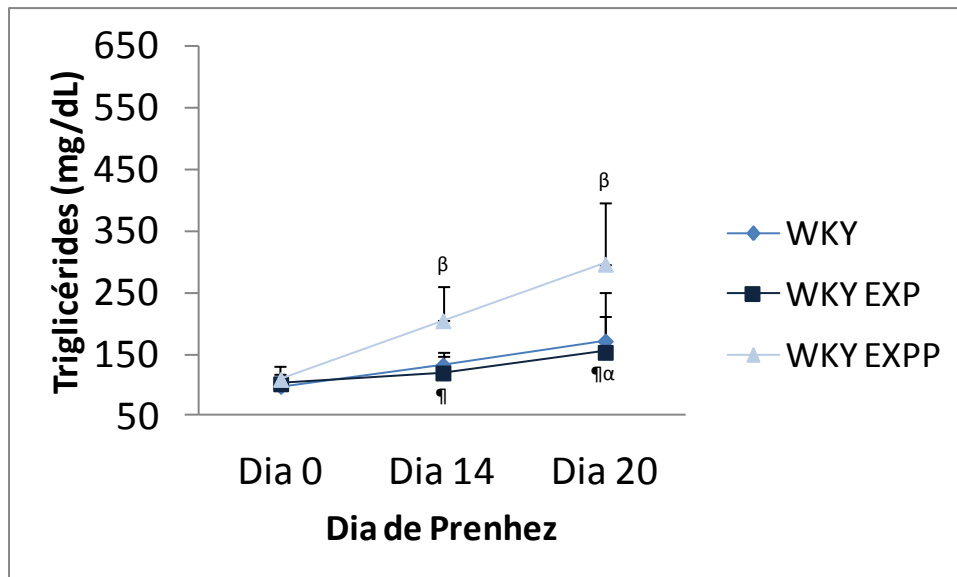


Figura 14. Concentração de triglicérides durante a prenhez das ratas WKY (sedentárias), WKY EXP (exercitadas durante a prenhez), e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

[¶]diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY X WKY EXP

^βdiferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY X WKY EXPP

^μ diferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY EXPP X WKY EXP (p<0,05 – distribuição Gama).

O grupo SHR EXPP apresentou níveis maiores de triglicérides no dia 14 de prenhez quando comparados aos dos grupos SHR e SHR EXP (Figura 15).

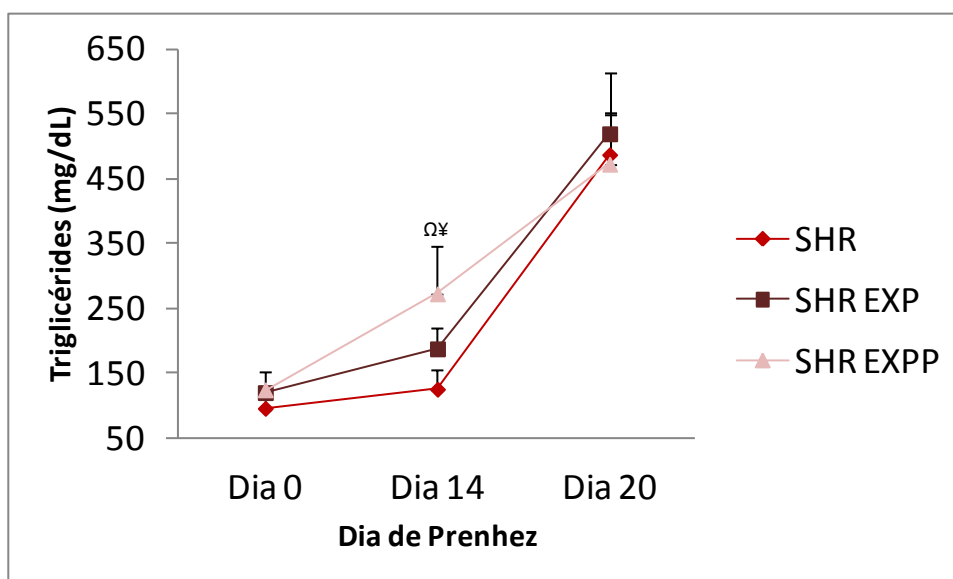


Figura 15. Concentração de triglicérides durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

Ω diferença estatisticamente significativa comparando os grupos SHR X SHR EXPP

$\forall$ diferença estatisticamente significativa comparando os grupos SHR EXPP X SHR EXP

($p < 0,05$ – distribuição Gama).

Na comparação entre as linhagens, o grupo SHR apresentou uma maior concentração de triglicérides no dia 20 de prenhez do que a do grupo WKY (Figura 16).

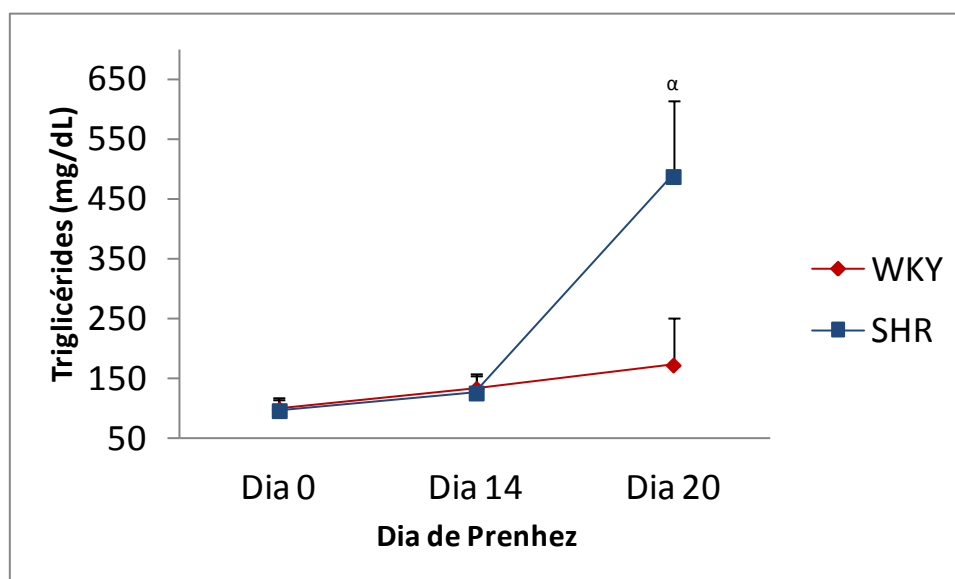


Figura 16. Concentração de triglicérides durante a prenhez das ratas SHR (sedentárias), SHR EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

^αdiferença estatisticamente significativa comparando os grupos WKY X SHR ($p < 0,05$ – distribuição Gama).

Os níveis de lactato pré e pós-exercício não apresentaram diferenças em nenhum dos momentos avaliados (Figura 17).

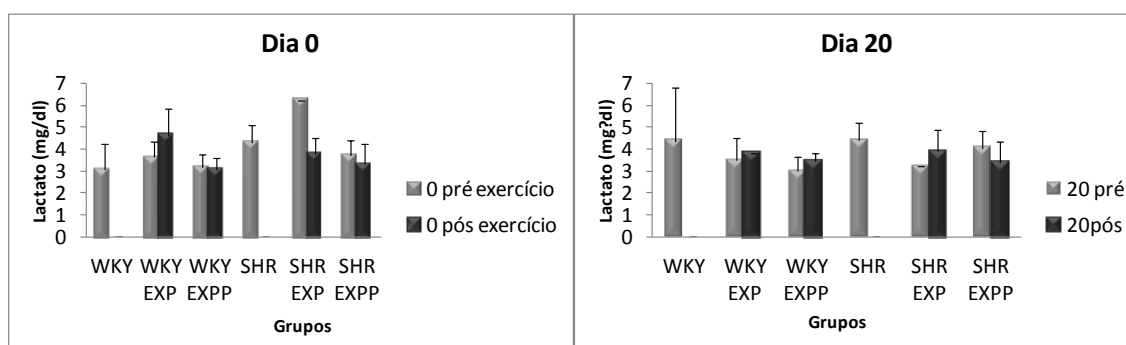


Figura 17. Concentração de lactato durante a prenhez das ratas SHR e WKY (sedentárias), SHR EXP e WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

O número de filhotes não diferiu entre os grupos dentro de uma mesma linhagem (dados não mostrados). Em relação ao peso dos filhotes, não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos analisados (Figura 18).

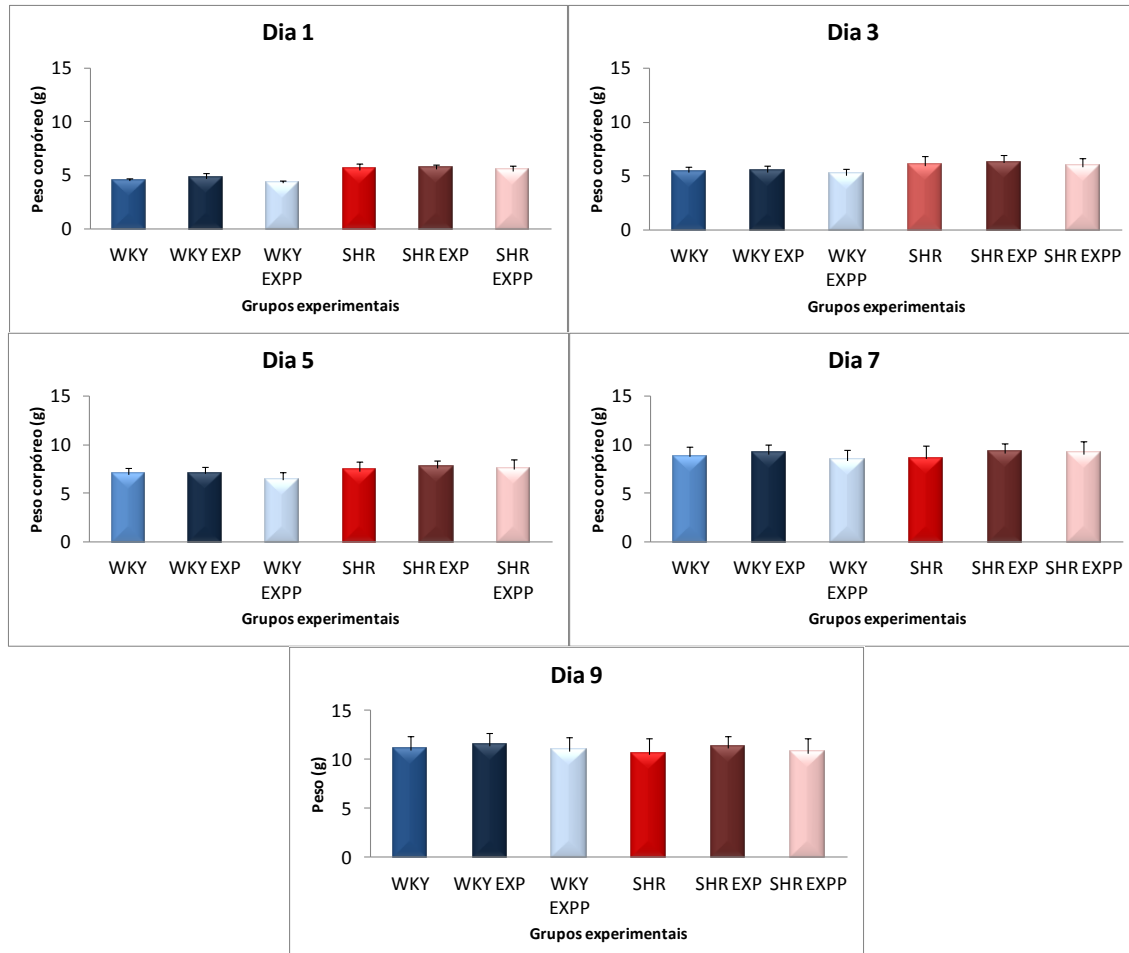


Figura 18. Peso dos filhotes das ratas SHR e WKY (sedentárias), SHR EXP e WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez). Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão

Com relação às médias de comprimento corpóreo (Figura 19A), o grupo WKY mostrou valores maiores que os do grupo WKY EXPP no dia 1 e os grupos SHR EXP e SHR EXPP mostraram médias maiores que as do grupo SHR. No dia 9 pós-natal, o grupo SHR EXPP também apresentou valores maiores quanto ao comprimento corpóreo comparados aos do grupo SHR e o grupo SHR apresentou filhotes com comprimentos corpóreos menores quando comparados aos do grupo WKY. Não houve diferença nos comprimentos craniais ântero-posterior e látero-lateral entre os filhotes dos diferentes grupos (Figuras 19B e 19C).

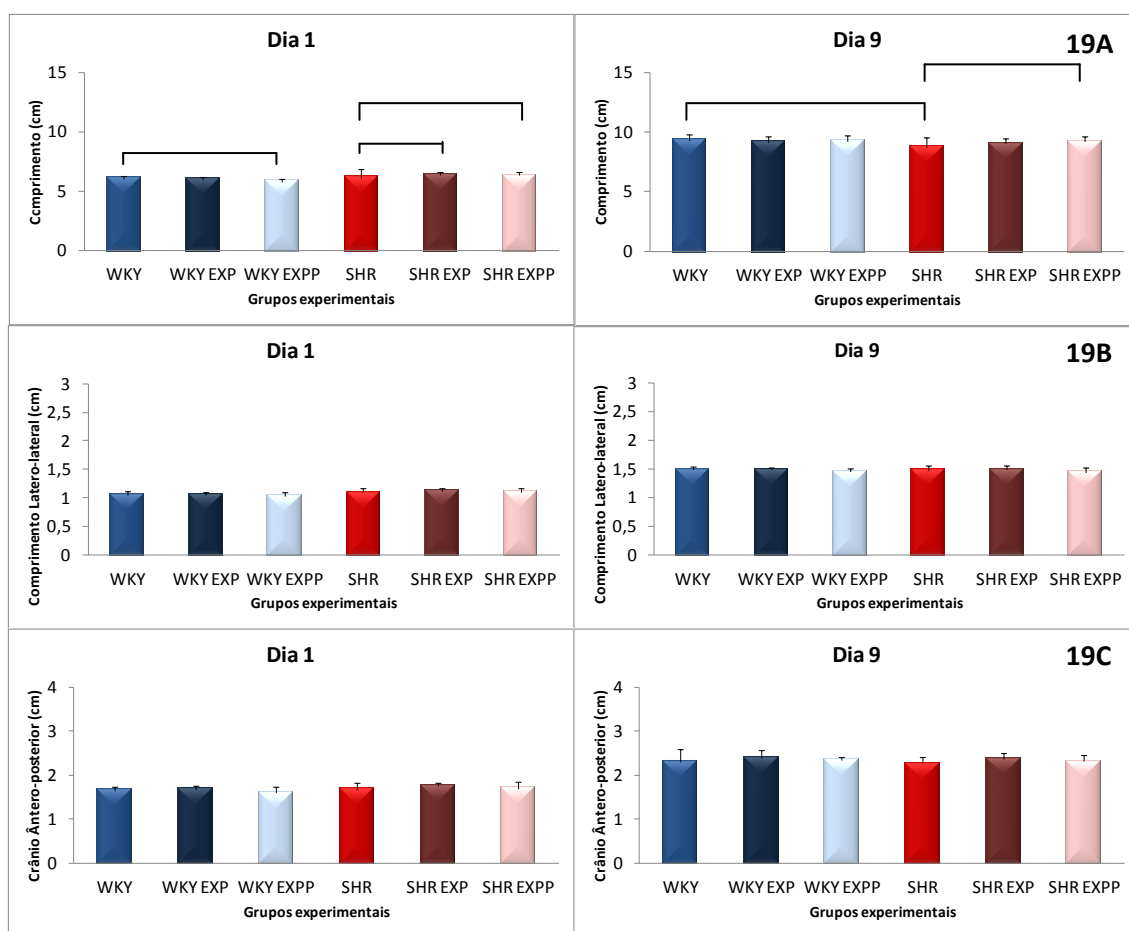


Figura 19. Comprimentos dos filhotes das ratas SHR e WKY (sedentárias), SHR EXP e WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez).

Figura 19A: Comprimento corpóreo dos filhotes

Figura 19B: Comprimento látero-lateral do crânio dos filhotes

Figura 19C: Comprimento ântero-posterior do crânio dos filhotes

Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

As barras horizontais representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos apontados ($p < 0,05$ – ANOVA seguida pelo Teste de comparações múltiplas de Tukey).

A glicemia no dia 5 foi menor nos filhotes do grupo WKY EXPP em relação às dos grupos WKY e WKY EXP e menor no grupo SHR em relação à do grupo WKY. No dia 9, o grupo SHR apresentou níveis glicêmicos menores que os do grupo WKY (Figura 20).

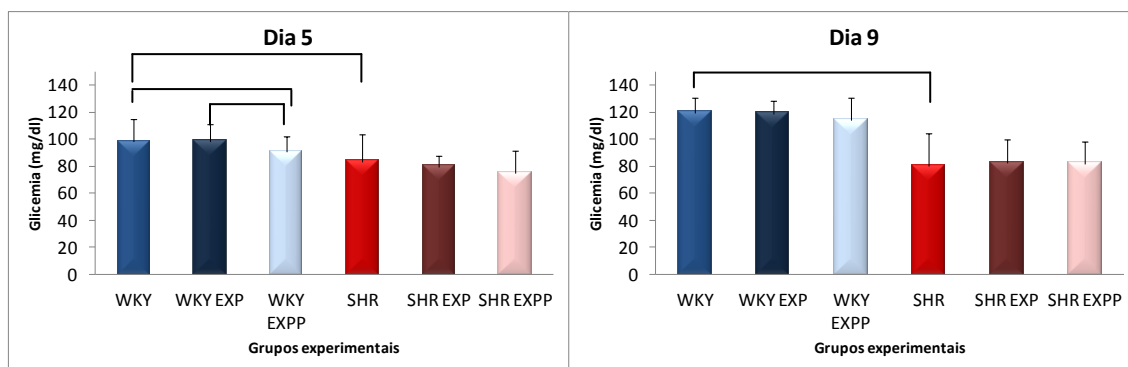


Figura 20. Comprimentos dos filhotes das ratas SHR e WKY (sedentárias), SHR EXP e WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez). Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão. As barras horizontais representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos apontados. ($p < 0,05$ – comparações múltiplas de Tukey).

As concentrações de triglicérides nos fígados dos filhotes foram maiores entre os filhotes dos grupos SHR e WKY e entre SHR EXPP e WKY EXPP (Figura 21).

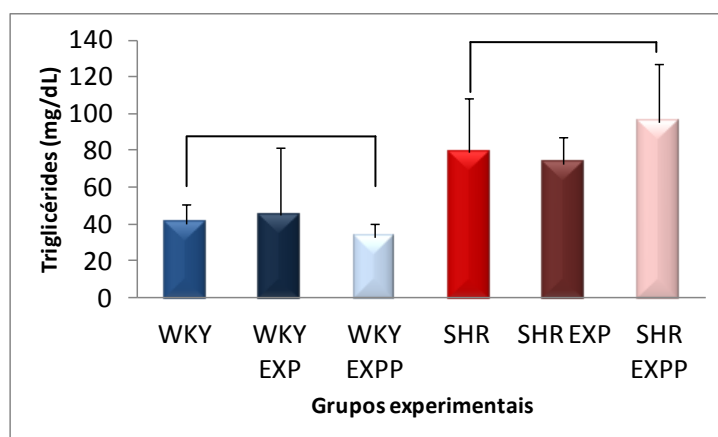


Figura 21. Concentração de triglicérides dos filhotes das ratas SHR e WKY (sedentárias), SHR EXP e WKY EXP (exercitadas durante a prenhez) e SHR EXPP e WKY EXPP (exercitadas antes e durante a prenhez). Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão. ($p < 0,05$ – ANOVA)

DISCUSSÃO

O exercício físico é apontado como um dos melhores mecanismos para a prevenção e controle da hipertensão arterial em ratos e humanos^{46,47,48}, sendo também valorizado quando se discute a prevenção de pré-eclâmpsia e de hipertensão gestacional^{49,50}. Porém, quando mulheres portadoras de hipertensão crônica engravidam, o exercício é contra indicado em função do desconhecimento de seus efeitos sobre o feto e segurança da mãe⁵¹. Estudos experimentais com a linhagem SHR na prenhez, que mimetizem esse quadro clínico, também são escassos.

Nossos resultados mostraram que, embora o grupo SHR tenha apresentado peso significativamente menor apenas no início da prenhez em relação ao grupo WKY (dias 0 e 7), até o final da prenhez os valores de peso da linhagem hipertensa foram menores em geral, sendo essa uma característica da linhagem^{52,53}. As ratas da linhagem WKY apresentaram ganho de peso significativo a partir do dia 14 de prenhez e as ratas SHR apenas no dia 20. Esse achado foi também observado em outro estudo que atribui a esse fato, além de influência do peso das placentas e do peso e número de fetos, a lentidão de aumento da volemia devido a problemas de adaptação à prenhez da linhagem SHR³⁰. No entanto, todos os grupos ganharam peso em função da prenhez, especialmente a partir do 14º dia, perdendo peso após o parto, o que sinaliza que o exercício físico não prejudicou o ganho de peso em ambas as linhagens. Esses dados confirmam o resultado de um estudo com exercício voluntário durante a prenhez de ratas SHR, no qual o exercício físico não prejudicou o ganho de peso durante a prenhez³¹. Porém, um estudo que submeteu ratas das linhagens WKY e SHR ao exercício tipo natação durante a prenhez apontou menor ganho de peso nos grupos exercitados em relação aos grupos sedentários³⁰. O fato dos estudos apresentarem protocolos diferentes de exercício em relação à modalidade, duração, intensidade e frequência justifica os resultados conflitantes entre os artigos científicos

As ratas da linhagem WKY apresentaram ganho de peso corpóreo a partir do dia 14 de prenhez e as ratas SHR no dia 20, como já observado em outro estudo, devido não só à influência dos pesos das placentas e do número de fetos como do retardo no aumento da volemia devido a problemas de adaptação à prenhez da linhagem SHR⁴⁴. No entanto, todos os grupos ganharam peso em função da prenhez, especialmente a partir do 14º dia, e perderam peso após o parto, mostrando que o exercício físico não prejudicou o ganho de peso corpóreo em ambas as linhagens. Esses dados confirmam o

resultado de um estudo com exercício voluntário durante a prenhez de ratas SHR, onde o exercício físico também não prejudicou o ganho de peso durante a prenhez³⁰. Porém, outro estudo com natação durante a prenhez dessas linhagens apontou menor ganho de peso nos grupos exercitados em relação aos grupos sedentários das linhagens WKY e SHR³¹. O fato dos estudos encontrados apresentarem protocolos diferentes de exercício em relação à modalidade, duração, intensidade e frequência justifica os resultados conflitantes entre os artigos científicos.

Os animais da linhagem SHR apresentaram pressão arterial acima de 150 mmHg em todos os momentos avaliados, confirmando a linhagem como um bom modelo para o estudo de hipertensão arterial crônica durante a prenhez. Todos os grupos apresentaram queda significativa de pressão arterial no 20º dia de prenhez. Apesar de vários estudos apontarem queda fisiológica da pressão arterial nas linhagens SHR e WKY, e mais acentuada na linhagem SHR^{54,55,56,52}, outros estudos relataram não haver alteração da pressão arterial dessas linhagens durante a prenhez^{57,58} ou até, aumento da PA na prenhez de ratas SHR⁵⁹.

Trabalhos que analisaram os efeitos de diferentes modalidades de exercício na prenhez de ratas SHR, sem definição de intensidade, mostraram queda de pressão arterial tanto na prática de natação³⁰ quanto na prática de atividade voluntária³¹, no entanto essa queda foi semelhante a dos grupos sedentários. Em nosso estudo houve queda significativa do valor da pressão arterial no 20º dia, quando comparado com o valor 7º dia, momento em que todos os grupos apresentaram aumento de PA, embora não significativo. Esse achado também foi observado por Iacono (2009)⁶⁰.

Embora não termos encontrado diferenças na evolução da pressão arterial nos grupos de exercício durante a prenhez em ambas as linhagens (WKY EXP e SHR EXP), nos grupos de exercício prévio WKY EXPP e SHR EXPP houve aumento de pressão arterial no 14º dia, não observado nos outros grupos. Esse achado pode ser ao reajuste do exercício físico antes da prenhez, que elevou sua intensidade após o segundo teste de esforço. Como já observado, as ratas apresentam queda de aptidão física com a evolução da prenhez⁶¹, o que pode ter causado um exercício de sobrecarga para esses grupos. Este fato pode ser afirmado considerando as pesquisas que apontam que, em ratos hipertensos, o exercício praticado acima de 75% do VO₂ máximo, considerado como exercício de alta intensidade, foi responsável tanto por inalteração quanto por aumento da pressão arterial de repouso⁶².

Benito et al. (2011)⁶³ mostraram, em ratos da linhagem Wistar que, a prática de exercício vigoroso durante 60 minutos diários por 16 semanas resultou em hipertrofia bi-ventricular, disfunção diastólica, dilatação bi-atrial, aumento da deposição de colágeno e fibrose no ventrículo direito e nos átrios, além do desenvolvimento de taquicardia ventricular. Esses resultados falam a favor de que a prática de exercício vigoroso em animais mimetiza as remodelações cardíacas adversas observadas em humanos que praticam atividade extenuante sustentada.

O papel do exercício de baixa à moderada intensidade no controle da pressão arterial está estabelecido, enquanto que o exercício de alta intensidade parece não alterar os valores pressóricos^{64,65,66}. O motivo dessa observação ainda não está elucidado, no entanto, alguns autores acreditam que, na linhagem SHR o treinamento de alta intensidade causa exposição crônica a aumento da atividade simpática, que não permite recuperação completa após cada sessão de exercício, o que pode substituir os benefícios do treinamento físico comuns a humanos e animais hipertensos⁶⁴. Em humanos sabe-se que, indivíduos que treinam cronicamente em altas intensidades ou por períodos de longa duração apresentam elevação sustentada de frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco e volumes de câmaras cardíacas. Além disso, esses treinamentos geram grandes quantidades de radicais livres que ultrapassam a capacidade tampão do sistema, deixando os indivíduos suscetíveis ao estresse oxidativo e disfunção dos miócitos transitórios, podendo induzir alterações adversas na qualidade e quantidade de desmossomos e na ancoragem de estruturas celulares. Este processo faz com que a dilatação do ventrículo e átrio direitos aumentem a demanda cardíaca. Este ciclo repetitivo pode estimular células imunitárias, incluindo linfócitos, macrófagos e mastócitos a secretar citocinas que sinalizam os miofibroblastos a proliferarem e a secretar procolágeno para formar colagénio maduro, completando assim a hipertrofia patológica⁶⁷.

Além dos problemas cardiovasculares, a hipertensão está ligada a anormalidades no metabolismo de glicose e de lípidos⁶⁸. A glicose e os lipídios, além de fornecerem energia e substratos para o desenvolvimento fetal, servem de substrato ao exercício físico⁶⁹, tornando-se importante conhecer os efeitos do exercício nesses marcadores.

Nos valores glicêmicos, todos os grupos apresentam queda da glicemia com a evolução da prenhez, o que é esperado devido à necessidade de maior oferta de nutrientes para o feto⁷⁰ e a mudança no metabolismo materno para a utilização de substratos, tais como lactato e triglicérides⁷¹. As linhagens não diferiram entre si nos

valores glicêmicos. Apesar de alguns estudos afirmarem que a linhagem SHR pode apresentar maior glicemia plasmática em relação à linhagem WKY⁷², outros estudos, como o nosso, não encontraram diferenças significativas em níveis glicêmicos entre animais SHR e WKY durante a prenhez^{58,53}. Apesar disso, a linhagem SHR é apontada e utilizada como modelo de síndrome metabólica, por apresentarem além de hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e resistência à insulina, com elevados valores de insulina sérica e teste oral de tolerância à glicose alterado^{73,74,75}. Nossos resultados mostraram que o exercício físico diminuiu a glicemia apenas na linhagem SHR. Não foram encontrados trabalhos que avaliaram o efeito do exercício físico na glicemia durante a prenhez dessa linhagem, porém os níveis glicêmicos encontrados, apesar de reduzidos em relação ao grupo SHR, não podem ser classificados como hipoglicêmicos.

Os níveis de triglicérides em todos os grupos aumentaram significativamente durante a prenhez. O aumento de triglicérides, assim como de lipídios em geral, é fisiológico durante a prenhez em animais e humanos e ocorre para proporcionar fornecimento de energia ao feto pela placenta, assim como para o fornecimento de lipídios às glândulas mamárias para formação do leite⁷⁶. Além disso, assim como em nosso estudo, outros trabalhos apontam valores elevados de triglicérides na linhagem SHR durante a prenhez em relação à WKY. Raso *et al.*, (2007)⁵² apontaram valores de triglicérides duas vezes maiores ao final de prenhez em relação ao dia 0 na linhagem WKY e cinco vezes maiores na linhagem SHR. Já, Yoshioka *et al.* (1986)⁷⁷ demonstraram que, ao final da prenhez, os valores podem ser até 8,9 vezes maior em WKY e 13 vezes maior na linhagem SHR, que apresenta normalmente distúrbios lipídicos.

Em relação à atividade física, a prática de exercício físico é apontada como eficiente na redução de triglicérides na prenhez de ratas⁷⁸ (Górski J *et al.*, 1983) como no caso do grupo WKY EXP do nosso estudo. Em alguns casos, a contração de triglicérides não sofreu alteração com a atividade física^{79,80,61}. No entanto, estudos sinalizam que, em diferentes condições de estresse o exercício físico pode causar diferentes efeitos, até elevação dos triglicérides sanguíneos. No trabalho de Osório *et al.* (2009)⁸¹, ratas prenhes que praticaram natação em diferentes temperaturas da água apresentaram diferentes resultados, sendo que em temperaturas consideradas normais (35°C) os grupos exercitados apresentaram valores de triglicérides menores ou iguais aos dos grupos sedentários. Porém, em temperaturas mais baixas (28°C) e altas (49°C), os grupos de exercício prévio apresentaram maiores valores de triglicérides quando

comparados aos grupos sedentários e com exercício apenas durante a prenhez. Em nosso estudo os grupos WKY EXPP e SHR EXPP apresentaram valores de triglicérides maiores do que os outros grupos de suas linhagens. Porém, o tempo de atividade física parece ser determinante na resposta aos valores de triglicérides do que a temperatura da água propriamente dita. Segundo os autores, o efeito dado exercício decorre da liberação de catecolaminas, cortisol e glucagon durante o exercício, que atuam sobre os adipócitos aumentando a liberação de lipídios no sangue através de lipólise. No mesmo sentido, a redução da concentração de insulina aumenta o hormônio sensitivlipase, que também aumenta a disponibilidade de ácidos graxos. Esses dados podem indicar que um exercício mais extenuante, com maior liberação de cortisol e catecolaminas, poderia então determinar aumento dos valores de triglicérides, como acreditamos ter ocorrido nos nossos grupos de exercício prévio. No entanto, isso é uma resposta fisiológica do organismo, que tem como objetivo aumentar a disponibilidade energética ao exercício durante a gravidez⁸².

Uma maneira de se avaliar o efeito da intensidade do exercício sobre cada indivíduo é pela determinação do lactato sanguíneo. Apesar dos valores do lactato, nos grupos estudados em nosso estudo, não apresentarem diferenças significativas, não se pode afirmar que o exercício não influenciou esses valores, uma vez que, o lactato é liberado no início da atividade física e sofre metabolização rapidamente⁸³, na dependência de fatores como duração do exercício e aptidão física, podendo atingir valores até inferiores ao final da atividade física, quando comparados ao início⁸⁴. Assim, é necessária a realização de uma curva de lactato com mensurações repetidas durante o esforço, para se avaliar seu comportamento real. Portanto, nossos resultados não demonstram se o exercício foi suficiente para levar esses animais ao seu limiar anaeróbico, porém indicam que ao final do exercício os valores de lactato já se encontravam dentro da normalidade. O fato de não encontrarmos diferenças entre os grupos exercitados e sedentários corrobora resultados de outros autores que afirmam que, os valores de lactato podem não diferir entre indivíduos treinados e sedentários, visto que o exercício físico interfere na captação do lactato e não em sua produção⁸³.

Quanto ao efeito do exercício sobre a prole, como as linhagens SHR e WKY diferem naturalmente quanto ao tamanho da ninhada⁸⁵ comparamos esse possível efeito apenas dentro de cada linhagem e verificamos que o exercício não prejudicou a evolução da prenhez, tanto da linhagem WKY como da SHR.

Apesar da linhagem SHR ser considerada como uma linhagem em que os recém-nascidos apresentam restrição de crescimento^{59,85}, em nosso estudo não houve diferença significativa em relação ao peso dos filhotes, tanto para as diferentes linhagens, quanto para o exercício. Esse resultado pode ser decorrente que, na linhagem SHR a prenhez teve duração maior que a da linhagem WKY (dados não mostrados), portanto, ao nascimento, os filhotes SHR estavam a mais tempo recebendo nutrientes maternos.

Os filhotes WKY e SHR também não apresentaram diferenças no comprimento corporal ao nascimento mas, no 9º dia de vida, os filhotes do grupo SHR apresentaram comprimento corporal menor que os da linhagem WKY. Isto nos leva a crer que essa linhagem, ao longo do tempo, apresentará filhotes com tamanhos menores que os da linhagem WKY. Além disso, a ausência de diferença ao nascimento deve-se ao atraso do parto. O efeito do exercício físico no crescimento fetal é controverso, pois depende da intensidade, duração e modalidade de exercício empregada, além das condições físicas maternas^{51,86}. Os resultados de estudos sobre exercício em esteira durante a prenhez de ratas são conflitantes, observando-se aumento de peso nos filhotes de ratas exercitadas durante a prenhez⁸⁷, nenhum efeito⁸⁸ ou restrição de crescimento⁸⁹. Segundo a literatura, na linhagem SHR, a atividade voluntária não interferiu no peso dos filhotes das ratas exercitadas³¹ e a natação causou restrição de crescimento³¹.

Quando avaliado em relação ao exercício, houve aumento no comprimento corpóreo dos grupos exercitados de ambas as linhagens. Esse resultado também ocorreu em outro estudo, no qual filhotes de ratas desnutridas que praticaram exercício físico moderado em esteira (60% da capacidade física) apresentaram melhora nos indicadores de crescimento somático (peso corpóreo, comprimento do crânio látero-lateral, comprimento do crânio ântero-posterior e comprimento corpóreo). Segundo os autores, o exercício pode ter causado aumento do fluxo sanguíneo para o útero, redistribuição do fluxo sanguíneo, alteração na produção de hormônios de crescimento fetal e placentário, e maior consumo de oxigênio ao repouso, beneficiando assim o crescimento^{90,86} também atribuem a melhora do crescimento fetal frente ao exercício materno à melhora da função placentária, resultado da adaptação às diminuições transitórias no oxigênio placentário e fluxo de nutrientes que ocorrem durante o exercício. Outro mecanismo que pode estar envolvido seria o aumento de hormônios de crescimento, observado tanto na prenhez de ratas quanto na gestação de mulheres que praticam atividade física^{89,91}.

O comprimento cranial, cuja alteração reflete o crescimento assimétrico, foi semelhante em todos os grupos estudados, resultado semelhante ao de Fidalgo *et al.*

(2006)⁹², em estudo de ratas normais e desnutridas que praticaram exercício físico em esteira motorizada a 60% do VO₂ máximo. Segundo esses autores, seria um indicativo que o organismo mesmo em condições patológicas teria um comportamento protetor, mantendo preferencialmente o fluxo de nutrientes à formação do sistema nervoso central.

Quanto à glicemia dos filhotes não observamos diferenças significativas entre os grupos. Não encontramos na literatura trabalhos que avaliaram o efeito do exercício materno na glicemia da prole de ratas SHR, porém um estudo encontrou valores significativamente reduzidos na glicemia de fetos SHR em comparação a fetos WKY⁵³. A diferença de resultados pode ser devido ao fato de nossa avaliação ser realizada após o nascimento (5º e 7º dia de vida), enquanto que nesse estudo os fetos foram avaliados por laparotomia no 20º dia de prenhez.

Os filhotes de ratas que praticaram exercício, independentemente do tempo e período de exercício das mães, também não apresentaram restrição proteica (redução da concentração de PTN totais), mostrando que o exercício não foi prejudicial para esse parâmetro.

Na avaliação de triglicéride hepático, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, mostrando que o exercício materno interferiu no acúmulo de gordura hepática, com evidência nos grupos SHR e SHR EXPP. A literatura descreve que as concentrações de triglicérides no fígado estão sendo usadas como marcadores de crescimento fetal/perinatal. López-Soldado & Herrera (2003)³² mostraram que o principal componente de macrosomia corresponde ao acúmulo de depósito de gordura, provavelmente subsequente à hiperinsulinemia perinatal tanto em humanos quanto em ratos, porém, no diabetes experimental, a macrosomia está relacionada também com o aumento das concentrações de triglicérides no fígado, contribuindo para o acúmulo de gordura corporal total em filhotes recém-nascidos de mães diabéticas. Isso também pode diferir de seres humanos, porque a falta de desenvolvimento do tecido adiposo no rato recém-nascido converte o seu fígado em depósito temporário de triglicéride, o que é facilitado pela indução da atividade da lipase lipoprotéica (LPL) agindo no tecido hepático durante a fase perinatal e no período de amamentação⁹³.

Assim, o aumento da concentração de triglicérides nos filhotes de ratas SHR pode indicar o início de alterações metabólicas aos 10 dias de vida devido ao ambiente intrauterino desfavorável causado pela hipertensão arterial materna, pois apresentaram acúmulo de gordura maior que os recém-nascidos das ratas WKY. A hipótese de relação

entre marcadores de crescimento e dislipidemias foi investigada por outro estudo que utilizou uma recombinação entre as linhagens *Brown Norway* e SHR através de cruzamento entre irmãos da segunda geração (F2) para avaliar marcadores de síndrome metabólica. Foi verificado que, além de fortes correlações negativas entre peso fetal com concentrações de insulina no teste oral de tolerância à glicose e níveis séricos de triglicérides na vida adulta, houve também uma correlação negativa entre os pesos fetais e a concentração de triglicéride hepático e entre triglicerídeo hepático e gliconeogênese estimulada por insulina no músculo esquelético. Estes dados podem sugerir que a redução do crescimento fetal e dislipidemia na vida adulta podem induzir resistência à insulina nos músculos esqueléticos e subsequente hiperinsulinemia pós-prandial⁹⁴. Esses resultados podem ser uma confirmação da Teoria de Barker (1997)⁵ de que as doenças na vida adulta podem ser programadas no ambiente intrauterino e se desenvolver ao longo da vida.

Nossos resultados permitem concluir que o exercício físico praticado durante a prenhez de ratas SHR não prejudicou o crescimento fetal e a evolução da prenhez. No entanto, nos grupos de exercício prévio houve prejuízo de alguns parâmetros maternos, como aumento da pressão arterial nas ratas WKY e aumento de triglicérides nos grupos WKY EXPP e SHR EXPP. Esse achado permite inferir que, o modelo de exercício prévio possa ter sido exaustivo devido ao aumento de intensidade, uma vez que o exercício realizado apenas durante a prenhez não trouxe malefícios às mães e aos seus filhotes. A concentração de triglicérides hepático no período neonatal pode ser um marcador útil para o desenvolvimento de alterações metabólicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS. Perinatal Outcome of Pregnancies complicated by Diabetes and by Maternal Daily Hyperglycemia Not Related to Diabetes. A Retrospective 10 year Analysis. *Gynecol Obst Invest*. 2000; 50:108-12.
2. Aerts L, Van Assche FA. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38:894-903.
3. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Invest*. 2003; 10:392-99.
4. Caluwaerts S, Holemans K, van Bree R, Verhaeghe J, Van Assche FA. Aging does not aggravate the pregnancy-induced adaptations in glucose tolerance in rats. *Metabolism*. 2006; 55: 409-14.
5. Barker DJP. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997; 13:807-13.
6. Kanaka-Gantenbein C. Fetal origins of adult diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1205:99-105.
7. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: Moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 115 (1):S3-5
8. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Phys Behav*. 2006; 88: 234-43.
9. Zambrano E. The transgenerational mechanisms in developmental programming of metabolic diseases. *Rev Invest Clin*. 2009; 61:41-52.
10. Prins T, Fodor M, Delemarre WHA. Pituitary mRNA Expression of the Growth Hormone Axis in the 1-Year-Old Intrauterine Growth Restricted Rat. *Journal of Neuroendocrinology*. 2006; 18: 611–620.
11. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(1): 177-85.
12. Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 87(2):194-8.
13. Podymowa T, Augustb P. Hypertension in Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2007; 14 (2) 178-190.
14. Alain FT, Raouf AK. Circulating and Vascular Bioactive Factors during Hypertension in Pregnancy *Curr Bioact Compd*. 2010; 6(1): 60–75.
15. Mion DJ, Machado CA, Gomes MAM, Nobre F, Kohlmann OJ, Amodeo C, Praxedes JN, Pascoal I, Magalhães LC. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82 (IV).
16. Gojanovic B. Fitness, sports and blood pressure. *Praxis (Bern 1994)*. 2010; 99(25): 1551-57.
17. Lamina S. Effects of continuous and interval training programs in the management of hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010; 12(11):841-9.
18. Ciolac EG, Bocchi EA, Greve JM, Guimarães GV. Heart rate response to exercise and cardiorespiratory fitness of young women at high familial risk for hypertension: effects of interval vs. continuous training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 4: 1561-1567.

19. Cocco G, Pandolfi S. Physical exercise with weight reduction lowers blood pressure and improves abnormal left ventricular relaxation in pharmacologically treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.2011; 13(1): 23-9.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:s1-22.
21. Tipton, C. M., L. A. Sebastian, J. M. Overton, C. R. Woodman, and S. B. Williams. Chronic exercise and its hemodynamic influences on resting blood pressure of hypertensive rats. *J. Appl. Physiol*. 1991; 71: 2206–2210.
22. Gava, N. S., A. S. Véras-Silva, C. E. Negrão, and E. M. Krieger. Low-intensity exercise training attenuates cardiac b-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1995; 26: 1129–1133.
23. Amaral SL, Zorn, TM, Michelini, LC Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000; 18(11): 1563-72.
24. Tsai, J.C., Yang, H.Y., Wang, W.H., Hsieh, M.H., Chen P.T., Kao, C.C., Kao, P.F., WANG, C.H., CHAN, P. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26 (3): 255-65.
25. Tomoda S, Ogita S, Tamura T. Exercise therapy for the prevention of gestational hypertension. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3(2):304.
26. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2003; 41:1273-80.
27. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36(12):2024-31.
28. Martin CL, Huber LRB. Physical Activity and Hypertensive Complications During Pregnancy: Findings From 2004 to 2006 North Carolina Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Birth Berkeley Calif*, 2010; 37(3): 202-210
29. Wlodek ME, Westcott KT, Ho PWM, Serruto A, Nicolantonio RD, Farrugia W, Moseley AJ. Reduced fetal, placental, and amniotic fluid PTHrP in the growth-restricted spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000; 279: 31–38.
30. Rocha R, Peraçoli JCP. Efeitos do exercício físico sobre a prenhez da rata espontaneamente hipertensa (SHR). [Tese de Doutorado]. Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – UNESP. 2003.
31. Jones MT, Norton KI, Black DM, Graham RE, Armstrong RB. Effect of regular voluntary exercise on resting cardiovascular responses in SHR and WKY pregnant rats. *Appl Physiol*. 1992; 73(2):713-20.
32. López-Soldado I, Herrera E. Different diabetogenic response to moderate doses of streptozotocin in pregnant rats, and its long-term consequences in the offspring. *Exp Diabetes Res*. 2003, 4:107-18.
33. Boissiere J, Eder V, Machet M, Courteix D, Bonnet P. Moderate exercise training does not worsen left ventricle remodeling and function in untreated severe hypertensive rats. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):321-7.
34. Amaral SL, Sanchez LS, Chang AJBA, Rossoni LV, Michelini LC. Time course of training-induced microcirculatory changes and of VEGF expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(5): 424-431.

35. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Exp Physiol*. 2009; 94(6):630-40.
36. Rossoni LV, Oliveira RA, Caffaro RR, Miana M, Sanz-Rosa D, Koike MK, Do Amaral SL, Michelini LC, Lahera V, Cachofeiro V. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2011; 29:2349–2358
37. Costa MS, Ardais AP, Fioreze GT, Mioranza S, Botton PHS, Portela LV, Souza DO, Porciúncula LO. Treadmill running frequency on anxiety and hippocampal adenosine receptors density in adult and middle-aged rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 36 :198–204
38. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini JC. Training-Induced, Pressure-Lowering Effect in SHR Wide Effects on Circulatory Profile of Exercised and Nonexercised Muscles. *Hypertension*. 2003; 42(2): 851-857.
39. Stern JE, Sonner PM, Son SJ, Silva FCP, Jackson K, Michelini LC. Exercise training normalizes an increased neuronal excitability of NTS-projecting neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in hypertensive rats. *J Neurophysiol*. 2012; 107: 2912–2921, 2012.
40. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6: 38.
41. Fernandes T, Roque FR, Magalhaes FC, Carmo EC, Oliveira EM. Aerobic exercise training corrects capillary rarefaction and alterations in proportions of the muscle fibers types in spontaneously hypertensive rats. *Rev Bras Med Esporte*. 2012; 18(4): 268-272.
42. Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. 2009; 94(6): 630-640
43. Calderon IMP. Modelo experimental em ratas para estudo do binômio diabete e gravidez. [Dissertação de Mestrado] Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 1988.
44. Peraçoli JC, Rudge MVC, Sartori MS, Franco RJS. Effects of hypertension on maternal adaptations to pregnancy: experimental study on spontaneously hypertensive rats. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*. 2001; 119(2):54-8.
45. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circulat J*. 1963; 27: 282-93.
46. Araujo AJS, Santos ACV, Souza KS, Aires MB, Santana-Filho VJ, Fioretto ET, Mota MM, Santos MVR. Resistance training controls arterial blood pressure in rats with L-NAME- induced hypertension. *Arqui Bras Cardiol*. 2013; 100(4): 339-346.
47. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*; 2(1): e004473, 2013.
48. Semlitsch T, Jeitler KK, Horvath K, Nagele E, Schuermann C, Pignitter N, Herrmann KN, Waffenschmidt S, Siebenhofer A. Increasing Physical Activity for the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2013; 43(10):1009-1023.
49. Zavorsky GS, Longo LD. Exercise Guidelines in Pregnancy. *Sports Med*. 2011; 41(5):345-360.

50. Yeo S, Steele NM, Chang MC, Leclaire SM, Ronis DL, Hayahi R. Effect of exercise on blood pressure in pregnant women with a high risk of gestational hypertensive disorders. *J Reprod Med.* 2000; 45(4):293-298.
51. Artal R, Toole MO. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med.* 2003; 37: 6-12.
52. Raso GM, Bianco G, Iacono A, Esposito E, Autore G, Ferrante MC, Calignano A, Meli R. Maternal adaptations to pregnancy in spontaneously hypertensive rats: leptin and ghrelin evaluation. *J Endocrinol.* 2007; 194(3):611-9.
53. Tanigawa K, Miura T, Ishihara E, Kawaguchi M. Effect of Pregnancy on Insulin Metabolism in Spontaneously Hypertensive Rats. *Metabolism.* 1999; 48(11):1339-42.
54. Zamorano B, Terragno A, McGiff JC, Terragno NA. A prostaglandin mechanism may contribute to the regulation of blood pressure in spontaneously hypertensive rats during pregnancy. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980; 7: 807–810.
55. Lindheimer MD, Katz AI, Koeppen BM, Ordonez NG, Oparil S. Kidney function and sodium handling in the pregnant spontaneously hypertensive rat. 1983; *Hypertension*; 5:498–506.
56. Ahokas RA, Sibai BM, Anderson GD. Lack of evidence of a vasodepressor role for relaxin in spontaneously hypertensive and normotensive pregnant rats. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1989; 161:618–622.
57. Baylis C, Reckelhoff JF. Renal hemodynamics in normal and hypertensive pregnancy: Lessons from micropuncture. *Am. J. Kidney Di.* 1991; 17: 98–104.
58. Lima R, Tardim JCBM, Barros ME, Boim MA. Role of ATP-sensitive potassium channels in normal and Hypertension-associated pregnancy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiology.* 2006; 33:780–786.
59. Fernandez CL, Carbajo RM, Munoz RM. Intrauterine growth restriction in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Preg.* 2004; 23: 275–83.
60. Iacono A, Bianco G, Raso GM, Esposito E, Bianca REV, Sorrentino R, Cuzzocrea S, Calignano A, Autore G, Meli R. Maternal Adaptation in Pregnant Hypertensive Rats: Improvement of Vascular and Inflammatory Variables and Oxidative Damage in the Kidney. *Am J Hypertens.* 2009; 22:777-783.
61. Veja CC , Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *Int J Obes (Lond).* advance online publication; doi: 10.1038/ijo.2013.150; 2013.
62. Tipton CM, Matthes RD, Marcus KD, Rowlett KA, Leininger JR. Influences of exercise intensity, age, and medication on resting systolic blood pressure of SHR populations. *Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(4):1305-10.
63. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation,* 2011; 123:13-22.
64. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM.vLow-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertensionvin spontaneously hypertensive rats. *Am J Physio.* 1997; 273:H2627- H2631.
65. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev.* 2008; 7:34-42.

66. Lee LL, Watson MC, Mulvaney CA, Tsai CC, Lo SF. The effect of walking intervention on blood pressure control: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2010; 47:1545-61.
67. Patil HR, O'Keefe JH, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Cardiovascular damage resulting from chronic excessive endurance exercise. *Mo Med*. 2012;109(4):312-21.
68. Jappeen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. High Triglycerides and Low HDL Cholesterol and Blood Pressure and Risk of Ischemic Heart Disease. *Hypertension*. 2000; 36: 226-232.
69. Bessinger RC, McMurray RG, Hackney AC. Substrate utilization and hormonal responses to moderate intensity exercise during pregnancy and after delivery. 2002; *Am J Obstet Gynecol*; 186(4):757-64.
70. Stock M, Metcalfe J. Maternal physiology during gestation. *Phys Reproduction*. 1994; 2:947–983.
71. Rijk EPTC, Esch EV, Flik G. Pregnancy Dating in the Rat: Placental Morphology and Maternal Blood Parameters. *Toxicologic Pathology*. 2002; 30(2):271–282.
72. Gouveia LMFB, Kettelhut IC, Foss MC. Abnormalities of glucose metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33(11):1357-1362.
73. Hulman S, Falkner B, Chen YQ. Insulin Resistance in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Metabolism*. 1991; 40(4):359-361
74. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286:H1597-H1602.
75. Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, Shamiss A, Sharabi Y. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *Am J Hypertens*. 2008 Sep;21(9):1018-22.
76. Smith JL, Lear SR, Forte TM, Ko W, Massimi M, Erickson SK. Effect of pregnancy and lactation on lipoprotein and cholesterol metabolism in the rat. *Journal of Lipid Research*. 1998; 39:2237–2249.
77. Yoshioka T, Motoyama H, Yamasaki F. Lipid and lipoprotein metabolism in the pregnant rat. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1986; 38(3):311-6.
78. Górski J. Energy sources mobilization during muscular exercise in pregnant rats. *Acta Physiol*; 1983; 34(2):269-76.
79. Denadai BS, Picarro IC, Madjian S. High intensity exercise during pregnancy of rats. Effects on mother and offspring. *Comp Biochem Physiol*. 1994; 109 (3),727–740.
80. Barbalho SM, Souza MSS, Silva JCP, Coqueiro DP, Oliveira GA, Costa T, Oshiiwa M. Efeito do exercício físico contínuo e intervalado no peso e perfil bioquímico de ratas Wistar prenhes e consequências no peso da prole. *Rev Bras Med Esporte*. 2011; 17(6): 413-415.
81. Osório RAL, Pereira R, Christofani JS, Russo AK, Machado M, Ribeiro W, Piçarro IC .Effect of physical training on metabolic responses of pregnant rats submitted to swimming under thermal stress. *J Res Med Sci*. 2009; 14(4):223-30.
82. Gorski J. Exercise during pregnancy: maternal and fetal responses. A brief reviw. *Med Sci Sports Exerc*. 1985; 17(4):407-16.
83. Hubbard JL. The effect of exercise on lactate metabolism. *J Physiol*. 1973; 231:1-18.

84. Benetti M, Santos RT, Carvalho T. Cinética de lactato em diferentes intensidades de exercícios e concentrações de oxigênio. *Rev Bras Med Esporte*. 2000; 6(2).
85. Wlodek ME, Koutsis K, Westcott KT, Ho PW, Di Nicolantonio R, Moseley JM. The spontaneously hypertensive rat fetus, not the mother, is responsible for the reduced amniotic fluid PTHrP concentrations and growth restriction. *Placenta*. 2001; 22(7):646-51.
86. Clapp JF. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110(1):S80-5.
87. Amorim MF, Santos JA, Hirabara SM, Nascimento E, de Souza SL, de Castro RM, Curi R, Leandro CG. Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats? *Exp Physiol*. 2009; 94(8):906-13.
88. Rosa BV, Blair HT, Vickers MH, Dittmer KE, Morel PCH, Firth EC, Cameron G, Knight CG. Moderate Exercise during Pregnancy in Wistar Rats Alters Bone and Body Composition of the Adult Offspring in a Sex-Dependent Manner. *Plos One*; 8(12) e82378; 2013.
89. Turgut S, Kaptanoğlu B, Emmungil G, Turgut G. Increased plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 208(1):75-81.
90. Tebas FF, Santos AB, Fidalgo MA, Almeida MB, Santos JA, Souza SL, Castro RM, Leandro CG Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107:372–377.
91. Bessinger RC, McMurray RG, Hackney AC. Substrate utilization and hormonal responses to moderate intensity exercise during pregnancy and after delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(4):757-64.
92. Fidalgo M, Macêdo EMC, Dantas R, Foerster P, Neves C, Castro RM, Leandro CG. Efeito do treinamento físico e da desnutrição durante a gestação sobre os eixos cranianos de ratos neonatos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2010; 16(6):441-444.
93. Herrera E., Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16: 202-210.
94. Buresova M, Zidek V, Musilova A, Simakova M, Fucikova A, Bila V, Kren V, Kazdova L, Di Nicolantonio R, Pravenec M. Genetic relationship between placental and fetal weights and markers of the metabolic syndrome in rat recombinant inbred strains. *Physiol Genomics*. 2006; 26(3):226-31.