



UNESP – Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Medicina – Botucatu/SP

Programa de Pós-Graduação de Fisiopatologia em Clínica Médica

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE A COMPOSIÇÃO DE
CADEIAS PESADAS DE MIOSINA E FIBROSE
INTERSTICIAL MIOCÁRDICA DE RATOS NORMOTENSOS
E ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Silvio Assis de Oliveira Júnior

BOTUCATU – 2008

Silvio Assis de Oliveira Júnior

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE A COMPOSIÇÃO DE
CADEIAS PESADAS DE MIOSINA E FIBROSE INTERSTICIAL
MIOCÁRDICA DE RATOS NORMOTENSOS E ESPONTANEAMENTE
HIPERTENSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica – Área de Concentração – Ciências da Saúde” da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Cicogna

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Maeli Dal Pai Silva

BOTUCATU - 2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Oliveira Junior, Silvio Assis de.

Influência da obesidade sobre a composição de cadeias pesadas de Miosina e Fibrose intersticial miocárdica de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos / Silvio Assis de Oliveira Júnior. – Botucatu : [s.n.], 2008

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2008.

Orientador: Antonio Carlos Cicogna

Co-orientadora: Maeli Dal Pai Silva

Assunto CAPES: 40101002

1. Obesidade 2. Hipertensão arterial

CDD 616.398

Palavras-chave: Fibrose; Hipertensão arterial essencial; Miosina; Obesidade; Remodelação cardíaca

DEDICATÓRIA

A meus pais, ***Marlene Braga de Oliveira e Silvio Assis de Oliveira***, referências de sabedoria, fé e perseverança. Devo a vocês minha formação moral e intelectual, minha gratidão e reconhecimento!

Ao meu irmão ***Sérgio Roberto de Oliveira***, futuro engenheiro, meu respeito, amizade e admiração!

À minha namorada, amiga e companheira, ***Paula Felipe Martinez***, pelo constante apoio, dedicação e paciência. Faço esta conquista também sua.

*“De tudo ao meu amor serei atento,
Antes, e com tal zelo, e sempre, e tanto
Que mesmo em face do maior encanto
Dele se encante mais meu pensamento”.*

Carlos Drumond de Andrade

AGRADEÇO

A Deus, por minha vida, pela saúde, sabedoria, oportunidades e pelo convívio
com pessoas sensacionais!

Ao Prof. Tit. Dr. Antonio Carlos Cicogna, pela orientação, ensino, cobranças e
compromisso profissional! Ao senhor, minha eterna gratidão!
Muito Obrigado...

Ao amigo Prof. Dr. Jayme Netto Junior, pela confiança e oportunidades
concedidas. Obrigado!

Aos meus imprescindíveis companheiros nesta jornada: Mário Sugizaki, Dijon,
Aline (Morango), A. Nascimento, A. Leopoldo, Ana Paula, Renata, Sandrão,
Daniele, Paulo, Ricardo, Marcelo, Olga, Loreta, Maria Teresa, Rosangela,
Cristiana, Fer Losi, Fer Carani e Francis que compartilharam das mesmas
dificuldades e expectativas!

A todos os funcionários do Laboratório Experimental, do Departamento de
Clínica Médica e da Secretaria de Pós-Graduação, pela colaboração e
disponibilidade em todo auxílio requisitado.

Aos Professores: Prof. Dr. Sérgio Alberto Rupp Paiva, Prof. Dr. Leonardo
Zornoff, Profa. Dra. Célia Regina Nogueira, Profa. Dra. Marina Politi Okoshi e
Prof. Dr. Katashi Okoshi, pela amizade e pronta colaboração profissional.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo suporte
financeiro, viabilizando o desenvolvimento desta investigação. Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço, especialmente, ao Prof. Tit. Dr. Carlos Roberto Padovani, pela contribuição científica, pelo acolhimento e companheirismo; por semear oportunidades e crer em meu aprendizado e formação profissional... Muito Obrigado!

“O nosso mais profundo sentimento de respeito e gratidão pelos valores morais e princípios éticos com que plasmaram o nosso caráter, o nosso senso de justiça e dignidade humana, pois, nos fizeram compreender que, na condição de seres livres e conscientes representamos o ápice da evolução em nosso planeta”.

Também agradeço à Profa. Dra. Maeli Dal Pai –Silva, pelas inúmeras contribuições prestadas para a sacramentação desta dissertação. Não obtive o privilégio de ser um de seus orientados, mas sou felicitado por contar com sua co-orientação...
Muito Obrigado!

EPÍGRAFE

“À pergunta de saber se sou pessimista ou otimista, respondo que meu conhecimento é de pessimista, mas minha vontade e minha esperança são de otimista.”

Albert Schweitzer

RESUMO

Tem sido demonstrado que a obesidade promove remodelação cardíaca em ratos. Este estudo investigou a influência da obesidade induzida por dieta hipercalórica (HP) sobre as variáveis nutricionais e o remodelamento cardíaco, considerando a hipertrofia, fibrose intersticial e composição de cadeias pesadas de miosina (MHC), em ratos normotensos *Wistar Kyoto* (WKY) e ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Parcelas de SHR (20) e WKY (20) com 60 dias de idade foram distribuídas em quatro grupos: SHR-C, SHR-OB, WKY-C e WKY-OB. Os grupos C receberam uma dieta normocalórica (C, 3,15 Kcal/g) e os grupos OB foram tratados com uma dieta hipercalórica (4,5 Kcal/g) durante 20 semanas. Dois critérios foram adotados para refinar a composição dos grupos em referência à obesidade, baseados na ingestão alimentar e no peso corporal (PC). As determinações nutricionais incluíram ingestão calórica, eficiência alimentar, PC, adiposidade, glicemia e perfil lipídêmico. A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada antes e após a intervenção dietética. As análises morfológicas abrangeram a pesagem dos átrios, ventrículos direito e esquerdo e o estudo da unidade procedeu-se em fragmentos cardíacos, hepáticos e pulmonares. Secções histológicas miocárdicas foram utilizadas para cálculo da área seccional do miócito (AM) e fração intersticial de colágeno (FIC). A composição relativa de MHCs foi determinada por eletroforese de gel de poliacrilamida duodecil sulfato de sódio. A composição dos grupos foi submetida à análise estatística pelo teste de proporções binomiais entre e dentro das populações. Algumas variáveis nutricionais e a PAS foram analisadas por MANOVA no modelo de medidas repetidas. Os demais dados foram avaliados por ANOVA e teste de Tukey. Uma interação vigente entre linhagem e tratamento foi notada na composição dos grupos. A eficiência alimentar foi aumentada somente no grupo WKY-OB enquanto que a tolerância glicêmica mostrou-se alterada nos dois grupos obesos. A HP aumentou o PC (WKY-C

481.6 $\pm$ 39.4 g; WKY-OB 611.4 $\pm$ 48.2 g; $p < 0.05$; SHR-C 370.3 $\pm$ 16.0 g; SHR-OB 410.8 $\pm$ 9.3 g; $p < 0.05$) e a adiposidade em ambos os grupos obesos; o WKY-OB revelou maiores depósitos de gordura do que o SHR-OB. Em relação ao perfil lipídico sérico, os SHRs apresentaram resultados menores do que os WKYs. A obesidade promoveu redução dos índices de colesterol total e lipoproteínas de baixa e alta densidade na linhagem de SHR; na cepa de WKY, os níveis de glicose diminuíram e os triacilgliceróis elevaram-se nos WKY-OB. A PAS foi maior nos SHRs e a obesidade não modificou os resultados nas duas cepas. A AM e as razões átrios/PC, massa do ventrículo direito/PC e massa do ventrículo esquerdo/PC foram maiores nos SHRs do que nos WKY e não se alteraram com a obesidade. A FIC foi superior nos SHRs do que nos WKYs e a obesidade promoveu ampliação desta resposta nas duas linhagens. A razão β -MHC/ α -MHC mostrou-se aumentada na estirpe de WKYs (WKY-C 0.934 $\pm$ 0.432; WKY-OB 1.453 $\pm$ 0.265; $p = 0.006$) e não se alterou nos SHRs (SHR-C 0.667 $\pm$ 0.086; SHR-OB 0.782 $\pm$ 0.083; $p > 0.05$) em decorrência da obesidade. Em conclusão, constatou-se uma interação entre linhagem e tratamento em muitos resultados obtidos. A obesidade acarretou remodelamento cardíaco em ambas as linhagens e o processo foi mais pronunciado nos ratos normotensos. Nesta estirpe, houve aumento da FIC e a razão β -MHC/ α -MHC revelou características do programa gênico fetal. Nos SHRs, a obesidade promoveu somente aumento da FIC.

Palavras-chave: hipertensão arterial essencial; obesidade; dieta hipercalórica; remodelamento cardíaco; miosina; fibrose.

ABSTRACT

Obesity has been shown to induce cardiac remodeling in rats. In this study, we investigated the influence of obesity induced by high-fat diet (HFD) on nutritional variables and cardiac remodeling, concerning hypertrophy, interstitial fibrosis and myosin heavy chain composition, in normotensive *Wistar Kyoto* (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats. Sixty-day-old SHR (n=20) and WKY (n=20) were distributed into four groups: SHR-C, SHR-OB, WKY-C and WKY-OB. The C groups received a control diet (C, 3,15 Kcal/g) and the OB groups were treated with a HFD (4,5 Kcal/g) during 20 weeks. Two criteria were adopted to refine the groups composition in reference to obesity based on food consumption and body weight (BW). Nutritional determinations included energy intake, feed efficiency, BW, adiposity, glycemia and lipid profile. Systolic blood pressure (SBP) was measured before and after diet intervention. Morphological analysis involved atria, right and left ventricles weights and humidity study was realized with cardiac, liver and lung pieces. Using myocardial histological sections, myocyte cross sectional areas (MA) and collagen interstitial fraction (CIF) were measured. Relative myosin heavy chain (MHC) composition was determined using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. The groups compositions were submitted to statistical analysis by the binomial proportional test between and within populations. Some nutritional variables and SBP were analyzed by two-way MANOVA in repeated measures model. Other data were evaluated by two-way ANOVA and Tukey test. An interaction between strain and treatment was noted to groups composition. Alimentary efficiency was increased only in the WKY-OB and glycemic tolerance was impaired in both OB groups. HFD induced an increase of BW (WKY-C 481.6 ± 39.4 g; WKY-OB 611.4 ± 48.2 g; $p < 0.05$; SHR-C 370.3 ± 16.0 g; SHR-OB 410.8 ± 9.3 g; $p < 0.05$) and adiposity in both strains.

The WKY-OB presented greater fat depots than SHR-OB. In relation to serum lipid profile, the SHR presented lower results than WKY groups. The obesity promoted total cholesterol, low density and high density lipoproteins indices reduction in the SHR; in the WKY strain, there was glucose diminished and triacylglycerols elevated in WKY-OB. SBP was greater in the SHR groups and the obesity did not change the results in the two strains. The MA and atria/BW, right ventricular mass/BW and left ventricular mass/BW ratios were greater in SHR versus WKY groups and did not change with obesity. The CIF was superior in SHR than WKY groups and the obesity increased it in the two strains. β -MHC/ α -MHC ratio was increased within WKY strain (WKY-C 0.934 ± 0.432 ; WKY-OB 1.453 ± 0.265 ; $p=0.006$) and unchanged in the SHR (SHR-C 0.667 ± 0.086 ; SHR-OB 0.782 ± 0.083 ; $p>0.05$) with obesity. In conclusion, there was an interaction between strain and treatment in many data evaluated. The obesity induced cardiac remodeling in both strains and it was more pronounced in normotensive rats. In this strain, there were CIF increased and the β -MHC/ α -MHC ratio toward a fetal gene program. In the SHR, the obesity increased only the collagen volume fraction.

Keywords: essential arterial hypertension; obesity; high-fat diet; cardiac remodeling; myosin; fibrosis.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	18
2- MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1- Animais e protocolo de experimentação.....	23
3.2- Composição dos tratamentos normo e hipercalórico.....	24
3.3- Critérios de exclusão de ratos nos grupos Controle e Obeso.....	27
3.4- Eficiência alimentar e ingestão calórica.....	28
3.5- Características hemodinâmicas e metabólicas.....	29
3.5.1- Pressão arterial sistólica.....	29
3.5.2- Teste oral de tolerância à glicose.....	29
3.6- Avaliação da composição corporal.....	30
3.7- Análise bioquímica sérica.....	30
3.8- Estudo morfológico.....	31
3.8.1- Características gerais.....	31
3.8.2- Análise histológica do tecido cardíaco.....	31
3.9- Análise das cadeias pesadas de miosina do miocárdio.....	33
3.9.1- Processamento das amostras.....	33
3.9.2- Preparação e composição dos géis.....	33
3.9.3- Eletroforese.....	34
3.10- Análise estatística.....	35
4- RESULTADOS.....	36
4.1- Composição dos grupos.....	37
4.2- Perfil Nutricional.....	39
4.2.1- Ingestão alimentar.....	39
4.2.2- Ingestão calórica.....	40
4.2.3- Eficiência alimentar.....	41
4.2.4. Consumo hídrico.....	42

4.2.5. Comportamento ponderal em função do tempo de experimentação.....	43
4.2.6. Avaliação da taxa de gordura corporal.....	47
4.2.7. Perfil glicêmico e lipídico sérico.....	49
4.2.8. Teste oral de tolerância à glicose.....	51
4.3. Perfil Cardiovascular.....	52
4.3.1. Análise hemodinâmica: pressão arterial sistólica.....	52
4.3.2. Características morfológicas do tecido cardíaco.....	53
4.3.3. Análise da fração intersticial de colágeno.....	57
4.3.4. Composição das cadeias pesadas de miosina do tecido cardíaco.....	59
5. DISCUSSÃO.....	61
6. REFERÊNCIAS.....	82

1. INTRODUÇÃO

Em condições de sobrecarga funcional, o coração apresenta inúmeras alterações adaptativas, visando à manutenção de suas funções primordiais básicas (LORELL & CARABELLO, 2000; CICOGNA, OKOSHI, OKOSHI, 2000). Estas modificações constituem o processo de remodelamento cardíaco e consistem de variações moleculares, celulares e intersticiais, que se manifestam clinicamente através de alterações de tamanho, massa, geometria e função do coração (SWYNGHEDAUWN, 1999; COHN, FERRARI, SHARPE, 2000). O objetivo primário da remodelação é manter estável o desempenho contrátil cardíaco frente a uma determinada injúria como por exemplo, isquemia, inflamação, alterações genéticas, e sobrecarga volumétrica ou de pressão (SELVETELLA et al., 2004; OPIE et al., 2006).

A remodelação pode ser acompanhada, dentre outros fatores, de alterações morfológicas, como hipertrofia e fibrose intersticial miocárdica (MATSUBARA et al., 1997; OKOSHI et al., 1997; WEBER, SUN, GUNTAKA, 1999; WEBER 2001; BALDI et al., 2002; BERK, FUJIWARA, LEHOUX, 2007) e modificações na expressão de várias proteínas miocárdicas envolvidas no processo de excitação-contração-relaxamento, como as cadeias pesadas de miosina (BOLUYT, BING, LAKATTA, 1995; BROOKS et al., 1997; BALKE & SHOROFKY, 1998; SWYNGHEDAUW, 1999; ZORNOFF et al., 2002). A molécula de miosina é composta por um par de cadeias pesadas (MHC), α e/ou β . Três isoformas são expressas no miocárdio, diferindo na composição de MHC: $\alpha\alpha$ em V_1 , $\alpha\beta$ em V_2 e $\beta\beta$ em V_3 . Estas isoformas estão relacionadas com distintas velocidades de encurtamento das miofibrilas (TARDIFF et al., 2000; BALDWIN & HADDAD, 2001; PETTE & STARON, 2001; ALPERT et al., 2002).

Dentre as condições precursoras do processo de remodelamento, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma enfermidade que acarreta alterações

adaptativas cardíacas, principalmente com o surgimento de acentuado grau de hipertrofia ventricular esquerda (OPARIL, ZAMAN, CALHOUN, 2003; BERK, FUJIWARA, LEHOUX, 2007). Cerca de 75% da casuística de insuficiência cardíaca humana advêm de etiologia hipertensiva (AHA, 2005). Moldes experimentais têm sido utilizados para estudos de modificações estruturais e moleculares do coração desencadeadas por HAS. O modelo do rato espontaneamente hipertenso (SHR) é bastante empregado, pois desenvolve hipertensão arterial com características similares à dos seres humanos (TRIPPODO & FROLICH, 1981). Os SHRs apresentam, durante o processo de maturação, remodelação ventricular com intensificação progressiva do grau de hipertrofia ventricular, alterações na composição de isoformas de MHC, com decréscimo da isoforma V_1 e aumento das isoformas V_2 e V_3 , e fibrose intersticial (SWOAP et al., 1995; VULPIS et al., 1996; LIU & LI, 1996; DÍEZ et al., 1997; SWYNGHEDAUW, 1999; COMPAGNO et al., 2001; BING et al., 2002; McCROSSAN, BILLETER, WHITE, 2004).

Na segunda metade do século XX, verificou-se um aumento importante da prevalência de obesidade que, associada à HAS, tem designado altas taxas de morbi-mortalidade cardiovascular (ECKEL, BAROUCH, ERSHOW, 2002; YACH, STUCKLER, BROWNELL, 2006; CABALLERO, 2007). A obesidade humana, *per se*, acarreta aumento do débito cardíaco, do volume intravascular, diminuição da função diastólica e melhoria da sistólica do ventrículo esquerdo, além de promover hipertrofia e fibrose intersticial miocárdica (IACOBELLIS et al., 2002; PASCUAL et al., 2003; MALNICK & KNOBLER, 2006). Em ensaios experimentais, a obesidade induzida em coelhos (CARROL & TIAGI, 2005) e ratos normotensos (OUWENS et al., 2005; CONTI et al., 2004; DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005) esteve associada com hipertrofia ventricular e maior conteúdo de colágeno intersticial miocárdico (DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005; LEOPOLDO, 2007). Em camundongos, a obesidade de etiologia genética promoveu hipertrofia

miocárdica (BAROUCH et al., 2003; MAZUNDER et al., 2004; DONG et al., 2006) e aumento de β -MHC (BELKE et al., 2002; BUCHANAN et al., 2005; LI et al., 2006).

A relação entre obesidade e remodelação cardíaca enfocando, conjuntamente, a composição de isoformas cardíacas de MHC, hipertrofia miocitária e fibrose intersticial miocárdica, não foi estudada em ratos normotensos. Da mesma forma, a influência da associação entre obesidade e hipertensão arterial essencial sobre o processo de remodelação cardíaca, avaliado a partir dessas características, não foi ainda documentada.

Considerando-se a relevância dessas duas condições, hipertensão arterial essencial e obesidade, o objetivo do trabalho foi testar as seguintes hipóteses:

1) a obesidade, isoladamente, promove alterações na composição de isoformas de MHC, acompanhadas de hipertrofia miocitária e fibrose intersticial miocárdica em ratos normotensos;

2) a associação entre obesidade e hipertensão arterial essencial acentua a transição da isoforma α - para β -MHC, a hipertrofia e a elevação do conteúdo de colágeno intersticial miocárdico.

Com esta finalidade, foram investigadas as características morfológicas, histológicas e a composição de cadeias pesadas de miosina do miocárdio de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos submetidos à obesidade induzida por dietas hipercalóricas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - Animais e protocolo de experimentação

Uma amostra randômica de 20 ratos normotensos da linhagem Wistar Kyoto (WKY) e 20 ratos espontaneamente hipertensos (SHR), machos e com 60 dias de idade foi obtida do Biotério do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Mediante amostragem simples, os animais foram segregados em quatro grupos de experimentação, segundo linhagem e tratamento: **WKY-C**, **WKY-OB**, **SHR-C** e **SHR-OB**. Os grupos controles (C) foram tratados com dieta normocalórica e água *ad libitum*. Os grupos obesos (OB) receberam um tratamento hipercalórico, composto de cinco diferentes dietas (I, II, III, IV e V), que foram seqüencialmente alternadas no decorrer de 20 semanas. Cada dieta foi ministrada durante uma semana, perfazendo quatro ciclos de intervenção dietética.

Durante a experimentação, os animais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno, preenchidas com aparas de madeira esterilizadas e alojados sob condições monitoradas de temperatura (20 a 24 °C), umidade (40 a 60% de umidade relativa do ar) e luminosidade (alternância de fases clara/ escura a cada 12 horas). A ingestão alimentar foi controlada diariamente, em horário pré-estabelecido; o consumo hídrico e o desenvolvimento ponderal foram avaliados semanalmente. Para as mensurações ponderais, utilizou-se uma balança digital Mettler®, modelo Spider 2.

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, estando de acordo com o “Guia para Cuidados e Usos de Animais Experimentais”.

2.2 - Composição dos tratamentos normo e hipercalórico

O suporte nutricional foi designado por especificações regimentadas no guia “Nutrient requirements of the laboratory rat” para roedores de laboratório. As dietas I, II, IV e V foram preparadas a partir de uma mistura de dieta normocalórica e alimentos industrializados, com suplementação protéica, vitamínica e mineral. O tratamento com dieta III consistiu de uma combinação de dieta balanceada e um composto de água e sacarose, na proporção de 300 gramas de açúcar para um litro de água. A ração normocalórica (Padrão) consistiu de ração comercial para roedores Labina (Purina[®], Paulínia, SP, Brasil).

Os ingredientes das dietas I, II, III, IV e V estão expostos, respectivamente, nas Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5. Inicialmente, os itens de preparação foram triturados e homogeneizados. Em seguida, adicionou-se suplementação protéica, vitamínica e mineral. A mistura foi então compactada em “pellets” e submetida à secagem em estufa ventilada Fane[®], sob temperatura de 55 ± 5 °C. Finalmente, o produto obtido foi embalado e armazenado em freezer à -20° C.

A composição nutritiva das dietas foi obtida por meio de avaliação bromatológica conduzida no Laboratório de Melhoramento e Nutrição Animal da Faculdade de Ciências Agrônômicas de Botucatu, Unesp. As caracterizações nutricionais relativas às dietas estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 1. Ingredientes utilizados no preparo da dieta I

Ingredientes	Peso (g)
Ração Labina (Purina [®] / SP)	352,7
Amendoim	176,4
Caseína	123,4
Óleo de milho	82,9
Achocolatado	88,2
Bolacha de maisena	176,4
Total	1000

Para cada 1000 g de ração foram acrescentados: ferro, 19,4 mg; potássio, 138,4 mg; selênio, 73,1 µg; sulfato de molibidênio, 150,0 µg; vitamina A: 769,2 µg de equivalente de retinol; vitamina B6, 6,0 mg; vitamina B12, 34,6 µg; vitamina D, 61,5 µg; vitamina E, 73,3 mg de equivalente de α -tocoferol; e biotina, 120,0 µg.

Tabela 2. Ingredientes utilizados no preparo da dieta II

Ingredientes	Peso (g)
Ração Labina (Purina [®] / SP)	436,7
Amendoim	218,4
Caseína	131
Óleo de milho	61,1
Batata frita	152,8
Total	1000

Para cada 1000 g de ração foram acrescentados: ferro, 26,7 mg; selênio, 62,7 µg; sulfato de molibidênio, 150,0 µg; vitamina A: 704,1 µg de equivalente de retinol; vitamina B6, 6,0 mg; vitamina B12, 32,5 µg; vitamina D, 56,3 µg de equivalente de calciferol; vitamina E, 67,2 mg de α -tocoferol; e biotina, 110,0 µg.

Tabela 3. Ingredientes utilizados no preparo da dieta III

Ingredientes	Quantidade
Ração Labina (Purina [®] / SP)	<i>Ad libitum</i>
Água e açúcar	300g sacarose/ litro água

Tabela 4. Ingredientes utilizados no preparo da dieta IV

Ingredientes	Peso (g)
Ração Labina (Purina [®] / SP)	369
Amendoim	184,5
Caseína	101,5
Óleo de milho	68
Macarrão instantâneo	185
Queijo ralado	92
Total	1000

Para cada 1000 g de ração foram acrescentados: ferro, 24,1 mg; potássio, 35,6 mg; selênio, 70,8 µg; sulfato de molibidênio, 150,0 µg; vitamina A: 750,5 µg de equivalente de retinol; vitamina B6, 6,0 mg; vitamina B12, 34,2 µg; vitamina D, 60,4 µg de equivalente de calciferol; vitamina E, 71,9 mg de α -tocoferol; e biotina, 120,0 µg.

Tabela 5. Ingredientes utilizados no preparo da dieta V

Ingredientes	Peso (g)
Ração Labina (Purina [®] / SP)	357,1
Amendoim	178,6
Caseína	107,2
Óleo de milho	80,3
Leite condensado	160,7
Bolacha Wafer	116,1
Total	1000

Para cada 1000 g de ração foram acrescentados: ferro, 25,2 mg; potássio, 104,8 mg; selênio, 73,1 µg; sulfato de molibidênio, 150,0 µg; vitamina A: 764,6 µg de equivalente de retinol; vitamina B6, 6,0 mg; vitamina B12, 34,5 µg; vitamina D, 61,2 µg de equivalente de calciferol; vitamina E, 72,8 mg de α -tocoferol; e biotina, 120,0 µg.

Tabela 6. Composição das dietas normo e hipercalórica

Componentes	Tratamentos				
	Dieta I	Dieta II	Dieta III	Dieta IV	Dieta V
Proteína (%)	28,22	30,14	25,38	29,37	27,47
Carboidrato (%)	40,43	29,97	46,24	34,78	41,35
Gordura (%)	20,32	24,51	3,17	23,62	20,72
Minerais (%)	3,91	5,03	9,42	5,61	4,31
Fibras (%)	3,07	4,57	5,91	4,05	2,77
Umidade (%)	4,05	5,78	9,88	2,57	3,38
Calorias (Kcal/g)	4,57	4,61	3,15	4,69	4,61

OBS: A dieta III corresponde à dieta comercial Labina (Purina, Paulínia, SP) e à mistura de água com sacarose na concentração de 300 g/litro (1,2 kcal/ml de água).

2.3 - Critérios de exclusão de ratos dos grupos Controle e Obeso

Em ensaios científicos de natureza experimental, embora fixadas as condições ambiente e operacional, o acaso e a individualidade inerente às parcelas de estudo podem contribuir para a obtenção de importante heterogeneidade de resposta, ainda que fixado o fator de investigação. Considerando a combinação de dois fatores independentes - linhagem e dieta - animais de mesma estirpe e sob tratamento semelhante podem, dessa forma, externar relevante variabilidade residual de comportamento. Em razão disso, alguns critérios foram estabelecidos previamente ao desenvolvimento desta pesquisa, almejando uma melhor caracterização dos grupamentos quanto à condição de obesidade. Neste âmbito, fixado a linhagem, para a composição dos grupos C e OB, foram empregados dois critérios depurativos:

1. Ingestão alimentar semanal (IAS): um intervalo de 95% de confiança (IC) foi construído ao redor da média da IAS de cada grupo. Os animais dos grupos C com valores de IAS acima do limite superior do intervalo projetado, por pelo menos 16 semanas, foram descartados do respectivo grupo. A mesma conduta foi utilizada para os grupos OB; nestes casos, a depuração envolveu a exclusão de parcelas com IAS abaixo do limite inferior do IC específico do grupo, durante período de 16 a 20 semanas;

2. Peso corporal final: levando-se em conta a exclusão inicial, um novo IC foi elaborado, tendo como referência o peso corporal dos animais remanescentes nos grupos de estudo. Um ponto de separação (PS) foi estabelecido entre as distribuições ponderais dos grupos C e OB. Retido a linhagem, o valor médio entre o limite superior do grupo C e o limite inferior do grupamento OB foi fixado como referencial. Foram excluídos animais dos grupos C com peso corporal acima do PS e animais dos grupos OB com peso corporal abaixo do PS.

2.4 - Eficiência alimentar e ingestão calórica

Com a finalidade de analisar a conversão do teor energético ingerido em peso corporal, considerou-se a eficiência alimentar (EA), obtida da razão entre variação ponderal individual (g) e energia total ingerida (Kcal) a cada semana (DINIZ et al., 2004; RELLING et al., 2006). A ingestão calórica foi avaliada a partir da seguinte fórmula: ingestão alimentar semanal multiplicada pelo valor calórico de cada dieta (BORST & CONOVER, 2005).

2.5 - Características hemodinâmicas e metabólicas

2.5.1 - Pressão arterial sistólica

A aferição da pressão arterial sistólica foi executada no início e no final do período experimental. O procedimento técnico de mensuração consistiu da pletismografia (PFEFFER, PFEFFER, FROHLICH, 1971), utilizando-se um esfigmomanômetro com especificações Narco Bio-System®, modelo 709-0610 (International Biomedical, Inc., USA).

Como conduta prévia, os animais eram aquecidos à temperatura de 40° C durante cinco minutos, objetivando promover vasodilatação periférica, em especial da artéria caudal. Em seguida, o manguito foi ajustado ao redor da cauda e conectado a um transdutor de pressão. Procedia-se então ao registro das curvas de pressão, com utilização de um polígrafo Gould, modelo RS 3200.

2.5.2 – Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

Como a obesidade promove alterações da tolerância glicêmica (AKIYAMA et al., 1996), foi efetuado o TOTG ao final do período experimental, objetivando-se avaliar a resposta metabólica à glicose. Para tanto, os animais foram mantidos em jejum durante um intervalo de 12 a 15 horas, a partir das 19h00. Na seqüência, amostras sanguíneas foram coletadas após pequena incisão junto à artéria caudal e prontamente destinadas à mensuração glicêmica referente ao momento basal. Procedia-se então à execução de gavagem com solução de glicose à concentração de 20% (Glicose Monohidratada, Merck, São Paulo, Brasil), dosagem equivalente a três gramas por quilo de peso corporal (DINIZ et al., 2004). As demais aferições foram realizadas em 60, 120, 180 e 240 minutos decorridos do momento basal. Como instrumental de medição, utilizou-se um dispositivo aferidor de glicose –

glicosímetro – da marca ACCU-CHEK GO KIT (Roche Diagnostic Brazil Ltda, SP, Brazil).

2.6 - Avaliação da composição corporal

Concluídos os procedimentos de análise *in vivo*, os animais foram mantidos em jejum por um período de 12 a 15 horas, submetidos à anestesia intraperitoneal com pentobarbital sódico (50 mg/kg) e eutanasiados por decapitação. O sangue foi coletado em recipientes heparinizados. Em seguida, executou-se toracotomia e laparotomia mediana para remoção do coração e de fragmentos hepáticos e pulmonares, destinados à caracterização morfológica e determinação da umidade. Por fim, procedeu-se com a extração dos tecidos adiposos brancos dos sítios anatômicos retroperitoneal, epididimal e visceral, os quais foram submetidos à pesagem para a análise da adiposidade.

Na sequência, para a avaliação da taxa de gordura da carcaça, o arcabouço estrutural foi armazenado em estufa ventilada Fanem ®, à temperatura de 100 ± 5 °C, onde foi mantido durante 72 horas. Após a secagem, o material foi envolvido em papel filtro e o conteúdo adiposo foi obtido, utilizando-se aparelho Extrator de Soxhlet (Corning Incorporated, USA). Os valores relativos de gordura da carcaça foram indicados pela fórmula $[(PP-PSSG)/PPr] \times 100$ (%), onde PP: peso pós-ressicação; PSSG: peso seco após a extração adiposa e PPr: peso *in natura*, prévio à secagem.

2.7 - Análise bioquímica sérica

Para avaliação do perfil bioquímico sérico, as amostras sanguíneas foram submetidas à centrifugação (3000 rpm) durante 10 minutos e prontamente armazenadas sob a temperatura de -80 °C para análises posteriores. As determinações de colesterol total, lipoproteínas de alta e baixa densidades,

triacilglicerol, glicose, proteínas totais e albumina foram executadas por procedimento enzimático colorimétrico, utilizando-se kits específicos (CELM - Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos – Barueri, São Paulo, Brasil).

2.8 - Estudo morfológico

2.8.1 - Características gerais

A caracterização morfológica abrangeu a análise das seguintes variáveis: peso corporal final (PCF), peso dos átrios (A), razão entre A e PCF (A/PCF), peso do ventrículo direito (VD), razão entre VD e PCF (VD/PCF), peso do ventrículo esquerdo (VE) e razão entre VE e PCF (VE/PCF).

A avaliação da umidade envolveu amostras cardíacas dos átrios e ventrículos e fragmentos pulmonares e hepáticos. Após a remoção tecidual, executou-se a pesagem *in natura*. Em seguida, as amostras foram submetidas à secagem em estufa, sob temperatura de 55 ± 5 °C, que se estendeu por 48 horas. Por fim, os valores relativos de umidade foram calculados mediante a seguinte fórmula: $[(PU-PS)/PU] \times 100$ (%), onde PU: peso *in natura*; PS: peso após o procedimento de secagem.

2.8.2 – Análise histológica do tecido cardíaco

Os procedimentos para confecção de lâminas histológicas provieram dos métodos previamente descritos por Zornoff et al. (2006) e Matsubara et al. (2006). As preparações histológicas foram realizadas no Laboratório Experimental de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Após toracotomia mediana e remoção cardíaca, amostras da parede anterior do VE foram retiradas a partir de incisão transversal a seis mm do ápice. Como procedimento de fixação, os fragmentos foram imersos em solução tamponada

de formol a 10%, na qual foram mantidos por 48 horas. A seguir, cada fragmento miocárdico foi banhado em água corrente por 24 horas e imersos em solução de etanol a 70%, onde foram mantidos por mais 48 horas. Após a etapa de fixação, os materiais foram inclusos em blocos de parafina.

Cortes histológicos de quatro μm de espessura foram coletados em lâminas histológicas e corados com solução de hematoxilina-eosina (HE) para a avaliação morfológica transversa dos miócitos. Similarmente, lâminas contendo secções teciduais de seis μm de espessura foram submetidas à coloração com técnica de Picro – sirius red (PSR).

Para o cômputo morfométrico das áreas seccionais, entre 50 e 70 miócitos cardíacos foram amostrados de cada animal. Como princípio de análise, estas células deveriam advir da camada subendocárdica ventricular, apresentar formato elíptico e conter núcleo visível e situado no centro da célula (MATSUBARA et al., 2000). Esta conduta objetivou precisar ao máximo as mensurações dentro de cada conjunto individual, minimizando a variação residual entre as unidades celulares.

As lâminas coradas por PSR foram utilizadas para a quantificação do conteúdo de colágeno do meio intersticial miocárdico, avaliado por meio de videodensitometria. Retidas as imagens, os componentes do tecido cardíaco foram identificados, segundo a cor realçada. Os filamentos de colágeno refletiram a cor vermelha enquanto os miócitos revelaram a coloração amarela. A fração intersticial de colágeno correspondeu à medida relativa (%) do conteúdo de colágeno sob toda a extensão tecidual. Um mínimo de 20 campos foi utilizado e regiões perivasculares foram desconsideradas.

Como instrumental analítico, os cortes histológicos foram projetados em aumento de 40 vezes com o auxílio de microscópio, LEICA DM LS, acoplado a uma câmera de vídeo que projeta imagens digitais em um microcomputador IBM, equipado com programa analisador de imagens Image Pro-plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA).

2.9 - Análise da composição de cadeias pesadas de miosina do miocárdio

2.9.1 - Processamento das amostras

Para o desenvolvimento do protocolo de eletroforese, necessária para a separação das isoformas de miosina, fragmentos da parede anterior do ventrículo esquerdo foram removidos e submetidos a congelamento em nitrogênio líquido, sob temperatura de -185°C (DAL PAI, 1995).

As amostras foram trituradas e homogeneizadas em solução de extração (pH=7) composta por: tampão fosfato de potássio 0,1 M, 50% (v/v); sucrose 1M, 30% (v/v); DTT, 0,5% (v/v); EDTA (pH=8), 0,2% (v/v); PMSF, 0,3% (v/v); fluoreto de sódio (NaF), 3% (v/v); e inibidor de fosfatase, 1% (v/v). Em seguida, os compostos resultantes foram submetidos à centrifugação de 12000 rpm a 4°C , durante 20 minutos. Após o descarte dos homogenatos, procedeu-se com a quantificação protéica dos extratos resultantes, segundo o método de Bradford (1976).

2.9.2 - Preparação e composição de géis

A preparação e composição do gel de resolução (gel de corrida) provieram dos métodos de Talmadge & Roy (1993) e Reiser & Kline (1998), modificando-se a concentração de glicerol conforme Vescovo et al. (1998). O gel de poliacrilamida à concentração de 8% foi constituído por solução acrilamida/ bisacrilamida (30,8%), glicerol (37,5%), solução 1,5 M de Tris (pH 8,8), 10% de solução de duodecilsulfato de sódio (SDS), 10% de persulfato de amônio (APS) e 0,06 % de Temed. A etapa de polimerização do gel se estendeu por aproximadamente uma hora.

Similarmente, a preparação e composição do gel de empacotamento seguiram os métodos descritos por Talmadge & Roy (1993) e Reiser & Kline

(1998). O gel de poliacrilamida a 4% foi composto por solução de acrilamida/bisacrilamida (30,8%), água deionizada, 5% de glicerol, solução 1,5 M de Tris (pH 8,8), 10% de solução de duodecilsulfato de sódio, 10% de persulfato de amônio (APS) e 0,06% de Temed. Este gel foi ministrado sobre o gel de resolução polimerizado. Concluída a polimerização do gel de empacotamento, uma solução de azul de bromofenol foi aplicada em cada poço, como marcador da corrida eletroforética.

A eletroforese foi executada duas vezes, em concentrações amostrais distintas. No primeiro gel, ministrou-se um total amostral de 10 µg e, mantidas as condições de corrida, no segundo gel, aplicou-se 8 µg de proteína por amostra.

2.9.3 - Eletroforese

O equipamento de eletroforese utilizado foi o modelo HOEFER SE600 (Pharmacia, Amersham Biosciences, USA), com espaçamento de 0,75 mm para aplicação dos géis. Inicialmente, as placas de vidro (16 x 18 cm) a serem utilizadas na montagem da cuba foram asseadas com água e sabão neutro e esterilizadas com solução de etanol a 100%. A seguir, o conjunto foi disposto sobre superfície plana para secagem ao ar livre (WARREN & GREASER, 2003).

A separação das isoformas de MHC foi efetuada sob corrente constante à voltagem de 70 volts (TALMADGE & ROY, 1993). Duas soluções tampões foram constituídas para a realização da corrida eletroforética: solução tampão superior, com 50 mM de Tris, 384 mM de glicina, pH 8,3, 0,2% SDS e 546 µl de 2-mercaptoetanol, e solução tampão inferior, que possuía a mesma composição, excetuando-se o acréscimo de 2-mercaptoetanol. Durante a execução do processo, a temperatura da solução tampão inferior foi mantida constante (20° C), com a utilização de um banho circulante de refrigeração

(Modelo TE 2000, Tecnal® – São Paulo/SP, Brasil). A eletroforese teve duração de 30 a 36 horas. Ao fim do procedimento, os géis foram corados com solução de Coomassie Brilliant blue a 0,25%.

Todos os reagentes utilizados eram procedentes das marcas Sigma Aldrich (St. Louis, USA) e PlusOne (Amersham Biosciences, USA).

2.10 - Análise Estatística

A distribuição de frequência de animais obesos e não obesos em relação aos níveis de tratamento, normo e hipercalórico, foi analisada pelo teste de proporções binomiais, teste Z, para avaliação de contrastes inter e intra linhagens (NORMAN & STREINER, 1994).

A análise da evolução do peso corporal em função do período experimental foi efetuada por meio da construção de modelos de regressão linear e não linear. A comparação entre os modelos foi feita pelo teste do coeficiente angular e da constante de regressão (DRAPER & SMITH, 1998).

O estudo das variáveis nutricionais, do perfil glicêmico e da pressão arterial sistólica, considerando-se os momentos sequenciais de avaliação, foi realizado pelo emprego da análise de variâncias dos perfis médios (MANOVA) para o esquema fatorial 2x2 (duas linhagens por dois níveis de tratamento), no modelo de medidas repetidas, complementada com a construção dos intervalos de confiança simultâneos de Hotteling (JOHNSON & WICHERN, 2002).

A características restantes, perfil bioquímico sérico, histologia cardíaca e composição das cadeias pesadas de miosina, foram estudadas por análise de variância (ANOVA) para o esquema fatorial 2x2 (duas linhagens por dois níveis de tratamento), complementado com o teste de comparações múltiplas de Tukey (MONTGOMERY, 1991). Todas as conclusões estatísticas foram discutidas ao nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS

3.1 - Composição dos grupos

No decorrer do período experimental, um animal da linhagem SHR foi retirado da pesquisa e, portanto, somente 19 foram considerados para a definição dos grupos de SHRs, sendo 10 no grupo SHR-C e nove no grupamento SHR-OB. Na linhagem de WKY, não houve descarte de animais no decorrer do experimento, nos grupos controle e obeso.

Neste trabalho, assim como em estudos anteriores (NASCIMENTO, 2006; LEOPOLDO, 2007; LUVIZOTTO, 2007), foram utilizados dois critérios - **Ingestão Alimentar e Peso Corporal Final** - para o refinamento da composição dos grupos controle e obeso, fixadas as cepas. Dessa forma, à luz dos julgamentos previamente estabelecidos, obteve-se a seguinte distribuição de frequências, segundo linhagem e tratamento:

- **Grupo SHR – dieta normocalórica (SHR-C):** 10 animais;
- **Grupo SHR – dieta hipercalórica (SHR-OB):** oito animais;
- **Grupo WKY – dieta normocalórica (WKY-C):** cinco animais;
- **Grupo WKY – dieta hipercalórica (WKY-OB):** cinco animais.

Após a execução dos critérios de exclusão, constatou-se a ocorrência de interação entre os fatores linhagem e tratamento. A comparação entre os números de SHRs e WKYs, fixado os níveis de tratamento, revelou diferença estatisticamente significativa entre as duas cepas (Tabela 7). Do total de nove SHRs tratados com dieta hipercalórica (DH), houve a exclusão de um animal (11,1%). Em contraste, no grupo WKY que recebeu DH, configurou-se a remoção de cinco ratos, ou seja, 50% do número inicial. Considerando cada

estirpe isoladamente, não se constatou diferença estatisticamente entre os grupos C e OB (Tabela 7).

Tabela 7. Proporção de animais, segundo linhagem e tratamento, após depuração dos grupos experimentais

Linhagens	Dietas		Total
	Normocalórica	Hipercalórica	
SHR	10 (100%) ^{aB}	8 (88,9%) ^{aB}	19
WKY	5 (50%) ^{aA}	5 (50%) ^{aA}	20

SHR: ratos espontaneamente hipertensos; WKY: ratos normotensos; a, b: versus grupo de mesma linhagem sob tratamento distinto; A, B: versus grupo sob mesmo tratamento; caracteres distintos revelam diferença estatisticamente significativa nas comparações efetuadas; teste de proporções binomiais (Teste Z); $p < 0,05$.

Pode-se constatar na Tabela 7 que as linhagens externaram comportamento distinto em relação às dietas. Nos SHRs, o tipo de tratamento promoveu uma nítida diferenciação entre grupo C e OB, em relação à indução de obesidade. No grupo controle, não houve exclusão de SHRs a partir dos critérios ministrados; todos os animais apresentaram um perfil ponderal típico e distinto do comportamento exibido por animais tratados com DH. Dentre estes, 88,9% foram classificados como obesos e permaneceram no grupo OB.

Na cepa de WKYs, não foi obtido um padrão similar de resposta. Sem adoção de critérios depurativos, não se verificou clara diferenciação ponderal entre grupo C e OB, levando-se em conta o tipo de dieta ofertada (dados não expostos). No grupo C – tratado com dieta normocalórica – 50% dos componentes externaram comportamento ponderal compatível com a condição de obesidade e foram excluídos da composição final do grupo. No grupo designado como obeso, portanto tratados com dieta hipercalórica, somente 50% dos animais se tornaram obesos frente aos critérios adotados.

3.2 - Perfil Nutricional

3.2.1 – Ingestão alimentar

Na Tabela 8, são apresentados os resultados da ingestão alimentar (g). Fixando-se a estirpe, constatou-se que os grupos OB sempre ingeriram menor quantidade de ração do que os grupos C durante a progressão do experimento. Retendo-se o tratamento, os grupos C revelaram comportamento alimentar similar entre os 2º e 4º ciclos de dietas. Durante o 1º ciclo, o grupo WKY-C apresentou maior ingestão do que o SHR-C. Durante todo o período experimental, entre os grupos OB, o WKY-OB externou maior consumo de ração em relação ao SHR-OB. Considerando os momentos de avaliação, o perfil alimentar de cada grupo se manteve constante no decorrer das 20 semanas de experimentação.

Tabela 8. Medidas descritivas da ingestão alimentar (g), segundo linhagem, tratamento e momentos de avaliação

Grupos	Momentos de avaliação			
	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo
SHR-C	22,8 ± 0,8 ^{bAα}	22,9 ± 0,8 ^{bAα}	22,7 ± 0,8 ^{bAα}	22,4 ± 0,8 ^{bAα}
SHR-OB	14,2 ± 0,5 ^{aAα}	14,4 ± 0,6 ^{aAα}	14,9 ± 0,7 ^{aAα}	15,0 ± 0,6 ^{aAα}
WKY-C	25,4 ± 1,9 ^{bBα}	24,6 ± 2,8 ^{bAα}	23,2 ± 3,3 ^{bAα}	23,0 ± 3,6 ^{bAα}
WKY-OB	18,2 ± 2,4 ^{aBα}	17,1 ± 1,9 ^{aBα}	17,7 ± 1,2 ^{aBα}	17,8 ± 1,8 ^{aBα}

Valores em média ± erro padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus mesma linhagem em momento similar; A, B: versus mesmo tratamento em momento similar; α, β: versus momentos; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; MANOVA, modelo de medidas repetidas, complementada com a construção dos intervalos de confiança simultâneos de Hotteling; p<0,05.

3.2.2 – Ingestão calórica

Na Tabela 9, são expostos os resultados referentes à ingestão calórica. Nos SHRs, verifica-se que os grupos OB e C apresentaram ingestão calórica semelhante apenas no 1º ciclo. A partir do 2º ciclo, o grupo SHR-OB reportou maior ingestão calórica em relação ao SHR-C. Considerando os momentos, o grupo SHR-OB apresentou ascensão estatisticamente significativa entre os 1º e 3º ciclos. Na estirpe dos WKYs, o grupo OB sempre externou maior ingestão energética em comparação ao C. Ambos os grupos revelaram consumo calórico constante com a progressão do período. Na comparação entre linhagens, fixando-se o tratamento, o grupo SHR-OB ingeriu menos calorias do que o grupo WKY-OB nos quatro ciclos. Entre grupos controles, foram constatadas diferenças significativas no 1º e no 4º ciclo. Enquanto nas primeiras cinco semanas de intervenção, o grupo SHR-C reportou menor consumo calórico do que o WKY-C, no 4º ciclo, os animais hipertensos consumiram menos calorias do que os WKYs controle.

Tabela 9. Medidas descritivas da ingestão calórica (Kcal/ g), segundo linhagem, tratamento e momentos de avaliação

Grupos	Momentos de avaliação			
	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo
SHR-C	71,9 ± 2,5 ^{aAα}	72,2 ± 2,6 ^{aAα}	71,4 ± 2,5 ^{aAα}	70,4 ± 2,5 ^{aBα}
SHR-OB	73,7 ± 2,6 ^{aAα}	79,4 ± 3,5 ^{bAαβ}	82,8 ± 4,8 ^{bAβ}	84,2 ± 2,9 ^{bAβ}
WKY-C	79,7 ± 5,6 ^{aBα}	77,3 ± 8,7 ^{aAα}	73,2 ± 10,3 ^{aAα}	55,8 ± 7,5 ^{aAα}
WKY-OB	91,0 ± 10,5 ^{bBα}	87,3 ± 8,5 ^{bBα}	92,1 ± 5,5 ^{bBα}	91,3 ± 7,3 ^{bBα}

Valores em média ± erro padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus mesma linhagem em momento similar; A, B: versus mesmo tratamento em momento similar; α, β: versus momentos; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; MANOVA, modelo de medidas repetidas, complementada com a construção dos intervalos de confiança simultâneos de Hotteling; p<0,05.

3.2.3 – Eficiência alimentar

Na Tabela 10, são expostos os resultados referentes à eficiência alimentar. Considerando as linhagens, o tipo de dieta influenciou a eficiência alimentar somente na cepa dos WKYs. O grupo OB reportou maior eficiência alimentar em relação ao C nos 2º, 3º e 4º ciclos. Fixado o tratamento, os grupos WKY-OB e SHR-OB apresentaram eficiência alimentar similar apenas durante o 1º ciclo. Entre os grupos C, não se constatou diferença significativa em todos os momentos avaliados. Nos quatro grupos, a eficiência alimentar diminuiu progressivamente com a extensão do período experimental, tornando-se constante a partir do 3º ciclo (Tabela 10).

Tabela 10. Medidas descritivas da eficiência alimentar (g/Kcal), segundo linhagem, tratamento e momento de avaliação

Grupos	Momentos de avaliação			
	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo
SHR-C	0,32 ± 0,04 ^{aAδ}	0,12 ± 0,02 ^{aAβ}	0,06 ± 0,02 ^{aAα}	0,03 ± 0,01 ^{aAα}
SHR-OB	0,31 ± 0,03 ^{aAδ}	0,13 ± 0,02 ^{aAβ}	0,08 ± 0,01 ^{aAα}	0,04 ± 0,01 ^{aAα}
WKY-C	0,29 ± 0,05 ^{aAβ}	0,12 ± 0,03 ^{aAα}	0,07 ± 0,03 ^{aAα}	0,04 ± 0,02 ^{aAα}
WKY-OB	0,33 ± 0,03 ^{aAδ}	0,17 ± 0,03 ^{bBβ}	0,13 ± 0,03 ^{bBα}	0,11 ± 0,01 ^{bBα}

Valores em média ± erro padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus mesma linhagem em momento similar; A, B: versus mesmo tratamento em momento similar; α, β: versus momentos; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; MANOVA, modelo de medidas repetidas, complementada com a construção dos intervalos de confiança simultâneos de Hotteling; p<0,05.

3.2.4 – Consumo hídrico

Na Tabela 11, pode-se constatar que o consumo hídrico não sofreu influência do tipo de tratamento e do momento de avaliação em ambas as linhagens. Fixado o tratamento, os WKYs apresentaram menor consumo hídrico do que os SHRs, durante o 3º e o 4º ciclo de avaliação.

Tabela 11. Medidas descritivas da ingestão hídrica (ml), segundo linhagem, tratamento e momentos de avaliação

Grupos	Momentos de avaliação			
	1º Ciclo	2º Ciclo	3º Ciclo	4º Ciclo
SHR-C	46,2 ± 4,5 ^{aAα}	47,4 ± 6,3 ^{aAα}	49,4 ± 4,3 ^{aBα}	48,1 ± 7,3 ^{aBα}
SHR-OB	40,9 ± 3,6 ^{aAα}	46,3 ± 4,1 ^{aAα}	49,1 ± 5,9 ^{aBα}	48,0 ± 4,2 ^{aBα}
WKY-C	46,0 ± 8,1 ^{aAα}	42,0 ± 7,9 ^{aAα}	40,4 ± 6,0 ^{aAα}	38,4 ± 7,3 ^{aAα}
WKY-OB	42,8 ± 7,6 ^{aAα}	40,8 ± 9,3 ^{aAα}	42,2 ± 6,8 ^{aAα}	40,6 ± 6,6 ^{aAα}

Valores em média ± erro padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus mesma linhagem em momento similar; A, B: versus mesmo tratamento em momento similar; α, β: versus momentos; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; MANOVA, modelo de medidas repetidas, complementada com a construção dos intervalos de confiança simultâneos de Hotteling; p<0,05.

3.2.5 – Peso corporal

Na Tabela 12, estão expostos os valores de peso corporal, segundo linhagem e tratamento, obtidos após as 20 semanas de experimentação. Fixada a linhagem, constatou-se que a obesidade promoveu elevação do peso corporal nas duas cepas. Retidos os níveis de tratamento, pôde-se verificar que os ratos normotensos reportaram valores ponderais superiores aos exibidos pelos SHRs, nas duas comparações efetuadas.

Tabela 12. Medidas descritivas do peso corporal final (g), segundo linhagem e tratamento

Linhagens	Dietas	
	Normocalórica	Hipercalórica
SHR	370 ± 16 ^{aA}	411 ± 9 ^{aB}
WKY	482 ± 39 ^{bA}	611 ± 48 ^{bB}

SHR: ratos espontaneamente hipertensos; WKY: ratos normotensos; A, B: versus grupo de mesma linhagem sob tratamento distinto; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; caracteres distintos revelam diferença estatisticamente significativa nas comparações efetuadas; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

3.2.6 - Comportamento ponderal em função do tempo de experimentação

A análise do perfil ponderal dos animais em função do tempo de experimento foi efetuada mediante a construção de modelos de regressão linear e não linear (DRAPER & SMITH, 1998). O estudo de inúmeros modelos objetivou a obtenção da representação matemática de maior acurácia para predição do peso corporal. Na Tabela 13, estão listados os modelos matemáticos e os respectivos coeficientes de determinação, de acordo com o grupo de

animais. Na avaliação conjunta dos quatro grupos, a expressão matemática que melhor representou a relação entre peso corporal e tempo de experimento foi o modelo logarítmico de regressão não linear: $y = ax^b$ ($\log_y = \log_a + b\log_x$). A menor taxa de erro ocorreu no grupo SHR-OB, cujo coeficiente de determinação foi de 97,62%.

Tabela 13. Representação esquemática dos modelos de regressão linear e não linear do perfil ponderal em função do tempo experimental

Modelos	Coeficientes de determinação (%) segundo o grupo			
	SHR-C	SHR-OB	WKY-C	WKY-OB
$y = a + bx$	77,28	86,58	76,57	84,95
$y = a + bx + cx^2$	92,64	97,19	87,58	89,36
$y = a + bx + cx^2 + dx^3$	94,17	97,94	88,76	89,96
$y = a + b\sqrt{x} + cx$	94,26	98,02	88,84	89,98
$y = ax^b$ ($\log_y = \log_a + b\log_x$)	93,59	97,62	92,24	91,60
$y = ab^x$	72,18	80,32	74,95	81,39
$y = a + b/x$	87,92	86,60	80,50	73,35
$y = 1/(a + bx)$	66,16	73,30	71,96	75,27
$y = a + b\ln X$	94,03	97,62	88,78	87,71
$y = a + b\log_x$	94,03	97,62	88,78	87,71
$\log_y = a + b/x$	91,51	91,43	87,23	81,61
$y = a + b\sqrt{x} + cx + d^3\sqrt{x^2}$	94,26	98,02	88,86	90,00

y: peso corporal e x: semana + 1; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos obesos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos controle tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica.

A partir do modelo que melhor representou a relação entre peso e tempo de experimento, foi possível prever os valores ponderais dos animais em função da semana de avaliação. Estimados os pesos médios e os intervalos de confiança dos grupos, definiu-se o momento em que há diferença significativa entre os perfis ponderais dos grupos. Na linhagem dos SHRs, as diferenças entre

os grupos C e OB foram constatadas a partir da segunda semana do período experimental. Da mesma forma, na linhagem WKY, as evoluções ponderais dos grupos C e OB evidenciaram diferenças significativas no início da segunda semana (Figura 1).

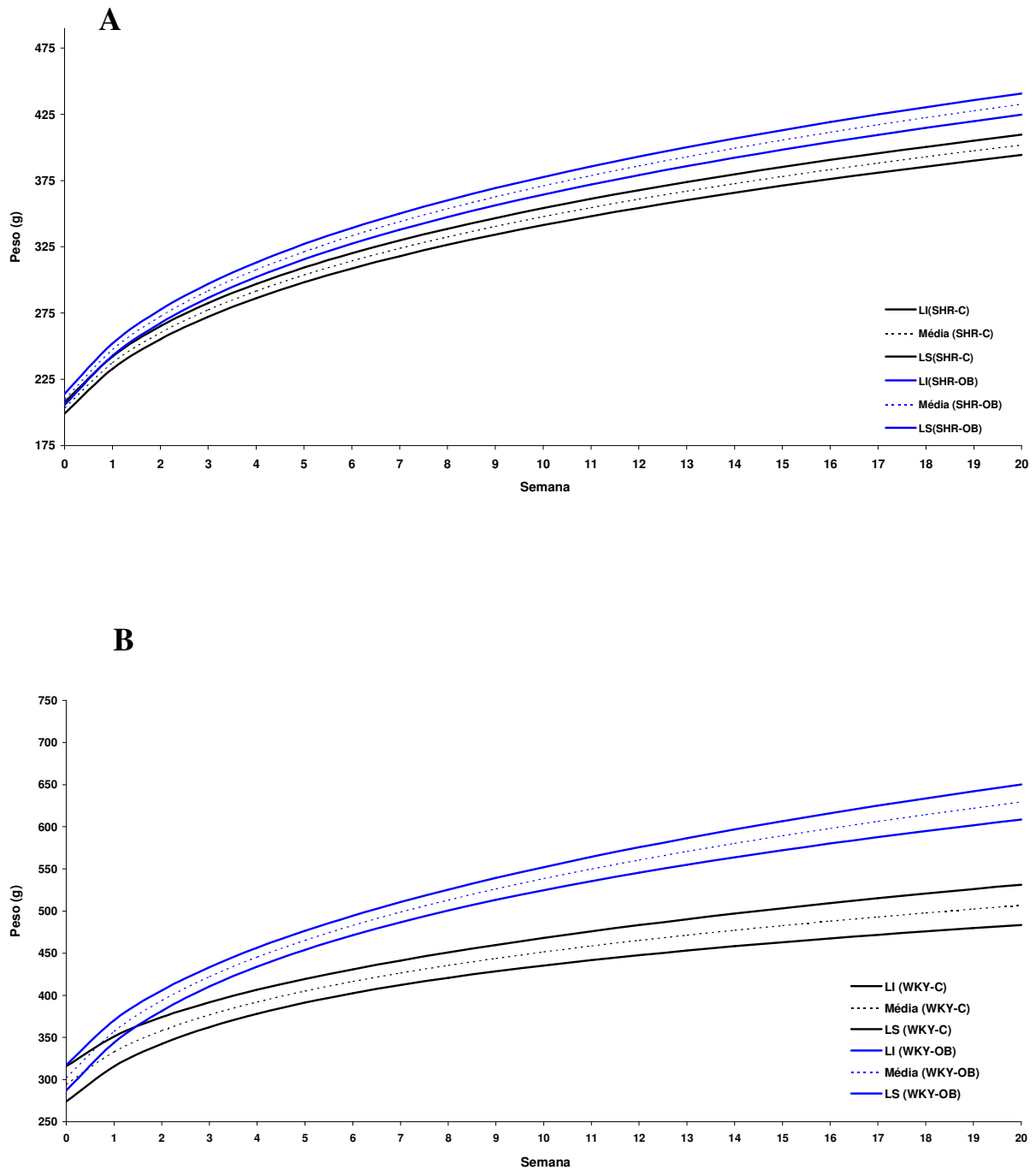


Figura 1. A: Perfil ponderal dos grupos SHR-C e SHR-OB em função da semana de avaliação; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos obesos tratados com dieta hipercalórica; B: Perfil ponderal dos grupos WKY-C e WKY-OB em função da semana de avaliação; WKY-C: ratos normotensos *Wistar Kyoto* tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos *Wistar Kyoto* tratados com dieta hipercalórica; LI: limite inferior do intervalo de 95% de confiança para o peso corporal; Média: média do intervalo de 95% de confiança para o peso corporal; LS: limite superior do intervalo de 95% de confiança para o peso corporal.

3.2.7 – Avaliação da taxa de gordura corporal

A quantificação do tecido adiposo proveniente dos compartimentos visceral, retroperitoneal, epididimal e da carcaça foi efetuada. Na Tabela 14, estão expostas as medidas obtidas, segundo linhagem e tratamento. Nos SHRs, com exceção da gordura da carcaça, ocorreram diferenças significativas entre os depósitos adiposos dos grupos C e OB. Nos WKYs, a DH promoveu aumento significativo de gordura em todos os segmentos estudados. Fixando-se o tratamento, os WKYs apresentaram maior concentração de tecido adiposo em relação aos SHRs nas duas comparações efetuadas.

Tabela 14. Medidas descritivas de gordura segmentar, segundo linhagem e tratamento

Localização	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Visceral (g)	SHR	3,90 ± 0,47 ^{aA}	6,78 ± 1,33 ^{aB}
	WKY	8,20 ± 3,17 ^{bA}	19,84 ± 2,25 ^{bB}
Retroperitoneal (g)	SHR	5,06 ± 1,87 ^{aA}	8,22 ± 1,25 ^{aB}
	WKY	10,18 ± 3,22 ^{bA}	31,29 ± 3,65 ^{bB}
Epididimal (g)	SHR	4,09 ± 0,33 ^{aA}	7,08 ± 1,06 ^{aB}
	WKY	10,21 ± 4,23 ^{bA}	25,51 ± 2,86 ^{bB}
Carcaça (g)	SHR	28,08 ± 4,92 ^{aA}	45,51 ± 9,51 ^{aA}
	WKY	74,13 ± 22,34 ^{bA}	183,16 ± 47,16 ^{bB}

Valores em média ± desvio padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

Na Tabela 15, estão apresentados os valores relativos dos depósitos adiposos, em referência ao peso corporal total. Retida a linhagem, a dieta hipercalórica promoveu aumento significativo de adiposidade em todos os sítios teciduais avaliados, em ambas as cepas. Ademais, a linhagem dos WKYs, além de reportar maior peso corporal, revelou maior conteúdo de gordura em relação aos SHRs, nos dois níveis de tratamento.

Tabela 15. Medidas relativas (%) das taxas de gordura segmentar e totalizada, segundo linhagem e tratamento

Variável	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Gordura Visceral	SHR	1,05 ± 0,10 ^{aA}	1,65 ± 0,31 ^{aB}
	WKY	1,68 ± 0,50 ^{bA}	3,24 ± 0,18 ^{bB}
Gordura Retroperitoneal	SHR	1,36 ± 0,20 ^{aA}	2,00 ± 0,28 ^{aB}
	WKY	2,10 ± 0,59 ^{bA}	5,12 ± 0,47 ^{bB}
Gordura Epididimal	SHR	1,10 ± 0,06 ^{aA}	1,72 ± 0,24 ^{aB}
	WKY	2,09 ± 0,70 ^{bA}	4,19 ± 0,55 ^{bB}
Gordura da Carcaça	SHR	7,03 ± 1,03 ^{aA}	10,25 ± 2,10 ^{aB}
	WKY	14,38 ± 4,03 ^{bA}	26,65 ± 5,41 ^{bB}
Gordura Total	SHR	10,55 ± 1,21 ^{aA}	15,62 ± 2,77 ^{aB}
	WKY	20,25 ± 5,50 ^{bA}	39,20 ± 5,43 ^{bB}

Valores em média ± desvio padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

3.2.8 – Perfil glicêmico e lipídico sérico

Na Tabela 16, estão expostos os resultados das determinações bioquímicas séricas de glicose (GL), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta (HDL) e baixa (LDL) densidades, proteína total (PT), albumina (ALB) e triacilgliceróis (TG). Considerando a dosagem de GL, na estirpe dos SHRs, o tipo de dieta não promoveu modificações dos níveis glicêmicos basais entre os grupos C e OB. Contudo, nos WKYs, constatou-se diferenças decorrentes do tipo de tratamento: o grupo WKY-C reportou teor de GL superior ao encontrado no grupo WKY-OB. Fixado o tratamento, foram constatadas diferenças significativas designadas pela linhagem; os WKYs, tratados com dietas normo e hipercalórica apresentaram índices de GL maiores do que os verificados nos SHRs.

Em relação ao perfil lipídico, particularmente na linhagem dos SHRs, foi constatado que o tipo de dieta promoveu alterações significantes nos níveis de CT, HDL e LDL. Em todas as variáveis analisadas, o grupo SHR-OB exibiu respostas inferiores às reveladas pelo grupamento SHR-C. Na cepa dos WKYs, não foram verificadas modificações significativas decorrentes da dieta. Retidos os níveis de tratamento, foram constatadas diferenças significativas entre as linhagens; os WKYs tratados com dietas normo e hipercalórica revelaram respostas maiores em comparação às obtidas dos SHRs.

Tabela 16. Medidas descritivas das concentrações séricas de glicose, colesterol total e lipoproteínas de alta (HDL) e baixa (LDL) densidades, triglicérides (TG), proteína total e albumina segundo linhagem e tratamento

Variáveis	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Glicose (mg/dL)	SHR	98,2 ± 12,2 ^{aA}	94,6 ± 18,8 ^{aA}
	WKY	143,0 ± 14,0 ^{bB}	122,0 ± 9,5 ^{bA}
Colesterol Total (mg/dL)	SHR	49,7 ± 5,0 ^{aB}	37,9 ± 7,8 ^{aA}
	WKY	115,0 ± 13,5 ^{bA}	119,2 ± 22,2 ^{bA}
HDL (mg/dL)	SHR	42,1 ± 2,8 ^{aB}	31,5 ± 3,4 ^{aA}
	WKY	90,0 ± 7,4 ^{bA}	91,0 ± 11,6 ^{bA}
LDL (mg/dL)	SHR	13,3 ± 2,0 ^{aB}	8,4 ± 2,5 ^{aA}
	WKY	24,6 ± 5,0 ^{bA}	22,6 ± 6,7 ^{bA}
Proteína Total (g/dL)	SHR	5,8 ± 0,3 ^{aA}	5,9 ± 0,3 ^{aA}
	WKY	5,9 ± 0,4 ^{aA}	5,8 ± 0,3 ^{aA}
Albumina (g/dL)	SHR	3,6 ± 0,3 ^{aA}	3,7 ± 0,3 ^{aA}
	WKY	3,6 ± 0,1 ^{aA}	3,5 ± 0,1 ^{aA}
TG (mg/dL)	SHR	34,7 ± 4,9 ^{aA}	40,1 ± 3,9 ^{aA}
	WKY	80,4 ± 46,9 ^{bA}	130,6 ± 43,5 ^{bB}

Valores em média ± desvio padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

No que se refere às variáveis PT e ALB, não foram constatadas diferenças decorrentes do tipo de dieta e da linhagem. Retido a cepa, a DH não acarretou alterações sobre os índices séricos de TG nos SHRs. Contudo, entre os WKYs, esse tipo de tratamento promoveu elevação das taxas de TG (Tabela 16). Nas comparações entre linhagens, os WKYs revelaram respostas superiores aos SHRs.

3.2.9 – Teste oral de tolerância à glicose

Na Tabela 17, é apresentado as respostas de tolerância à glicose, avaliadas por meio da área sob a curva glicêmica obtida no teste de oral de tolerância à glicose. Fixada a cepa, foram constatadas diferenças devido ao tipo de tratamento; a DH influenciou no perfil de resposta glicêmica das duas linhagens, denotado por áreas significativamente maiores nos grupos OB comparadas aos domínios obtidos dos grupamentos C. Atentando-se à área corrigida sob a curva, observa-se um padrão similar de reposta nas duas estirpes estudadas.

Retidos os níveis de tratamento, o grupo WKY-OB reportou maior área de resposta glicêmica confrontado ao grupo SHR-OB. Quando considerada a área corrigida, não se constatou diferença entre os grupos OB. Entre os grupos C, não se configurou diferença significativa decorrente da linhagem.

Tabela 17. Área sob a curva glicêmica (mg*min/dL), total e corrigida, segundo linhagem e tratamento

Variáveis	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Área total sob a curva	SHR	26298 ± 1185 ^{aA}	29304 ± 1230 ^{aB}
	WKY	27000 ± 1710 ^{aA}	34248 ± 4164 ^{bB}
Área corrigida sob a curva	SHR	5730 ± 1431 ^{aA}	10404 ± 1741 ^{aB}
	WKY	4488 ± 1268 ^{aA}	10296 ± 4296 ^{aB}

Valores em média ± desvio padrão; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

3.3 – Perfil Cardiovascular

3.3.1 – Análise hemodinâmica: pressão arterial sistólica

Na Tabela 18, são mostrados os resultados da pressão arterial sistólica (PAS), segundo linhagem, tratamento e momento de avaliação. Nos instantes inicial e final, os SHRs apresentaram níveis pressóricos maiores do que os WKYs. Em relação à evolução temporal, enquanto os WKYs não reportaram efeitos decorrentes da progressão do período experimental, os SHRs apresentaram PAS final superior à inicial. Em ambas as linhagens, a PAS não foi influenciada pelo tipo de dieta.

Tabela 18. Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), segundo linhagem, tratamento e momento de avaliação

Grupamento	Momentos de avaliação	
	Inicial	Final
SHR-C	148 ± 13 ^{aBα}	193 ± 24 ^{aBβ}
SHR-OB	149 ± 15 ^{aBα}	195 ± 31 ^{aBβ}
WKY-C	121 ± 14 ^{aAα}	126 ± 13 ^{aAα}
WKY-OB	116 ± 16 ^{aAα}	129 ± 8 ^{aAα}

SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; Inicial: início do período experimental; Final: término do período experimental; a, b: versus mesma linhagem em momento similar; A, B: versus mesmo tratamento em momento similar; α, β: versus momento; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, modelo de medidas repetidas e teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

3.3.2 – Características morfológicas do tecido cardíaco

Na Tabela 19, são apresentados os resultados referentes à caracterização morfológica do tecido cardíaco. Fixado o tratamento, foram constatadas diferenças significativas entre as duas linhagens, exceto nos valores absolutos de ventrículo direito (VD) e átrios (A). Os SHRs exibiram peso de ventrículo esquerdo (VE) superior ao verificado nos grupos dos WKYs, em valores absolutos e quando normalizados pelo peso corporal final (PCF). Retida a linhagem, o grupo SHR-OB reportou peso de VE superior ao revelado pelo grupamento SHR-C. Contudo, quando corrigido pelo PCF, essas diferenças não foram mantidas. Na linhagem dos WKYs, o grupo WKY-OB revelou resultados superiores aos encontrados no grupo WKY-C, não só em relação ao VE, como também no peso absoluto do VD e dos A. No entanto, como na cepa dos SHRs, quando essas variáveis são relacionadas com o PCF, as respostas são similares entre os grupos C e OB. Em relação às características histológicas, os animais hipertensos reportaram maior área seccional transversa do cardiomiócito do que os WKYs, nos dois níveis de tratamento. Contudo, fixada a linhagem, a obesidade não promoveu alterações morfométricas significativas nas duas cepas estudadas (Figura 2).

Tabela 19. Média e desvio padrão das características morfológicas gerais do tecido cardíaco, segundo linhagem e tratamento

Variáveis	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Átrios (g)	SHR	0,09 ± 0,01 ^{aA}	0,10 ± 0,02 ^{aA}
	WKY	0,09 ± 0,01 ^{aA}	0,11 ± 0,01 ^{aB}
A/PCF (mg/g)	SHR	0,23 ± 0,04 ^{bA}	0,24 ± 0,06 ^{bA}
	WKY	0,18 ± 0,02 ^{aA}	0,19 ± 0,01 ^{aA}
VD (g)	SHR	0,22 ± 0,05 ^{aA}	0,21 ± 0,02 ^{aA}
	WKY	0,20 ± 0,03 ^{aA}	0,24 ± 0,03 ^{aB}
VD/PCF (mg/g)	SHR	0,60 ± 0,15 ^{bA}	0,52 ± 0,05 ^{bA}
	WKY	0,41 ± 0,03 ^{aA}	0,39 ± 0,02 ^{aA}
VE (g)	SHR	0,94 ± 0,10 ^{bA}	1,06 ± 0,05 ^{bB}
	WKY	0,76 ± 0,08 ^{aA}	0,91 ± 0,07 ^{aB}
VE/PCF (mg/g)	SHR	2,54 ± 0,37 ^{bA}	2,56 ± 0,15 ^{bA}
	WKY	1,56 ± 0,09 ^{aA}	1,48 ± 0,05 ^{aA}
AST (µm ²)	SHR	272 ± 6 ^{bA}	280 ± 7 ^{bA}
	WKY	193 ± 9 ^{aA}	194 ± 9 ^{aA}

SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; A: peso dos átrios; A/PCF: razão entre peso dos átrios e o peso corporal; VD: ventrículo direito; VD/PCF: razão entre peso do ventrículo direito e o peso corporal; VE: ventrículo esquerdo; VE/PCF: razão entre peso do ventrículo esquerdo e o peso corporal; AST: área seccional transversa do cardiomiócito; A, B: versus grupo de mesma linhagem; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; p<0,05.

Na Figura 2, são mostradas as ilustrações representativas de cortes histológicos teciduais da parede do ventrículo esquerdo, caracterizando a área seccional transversa dos cardiomiócitos, segundo linhagem e tratamento.

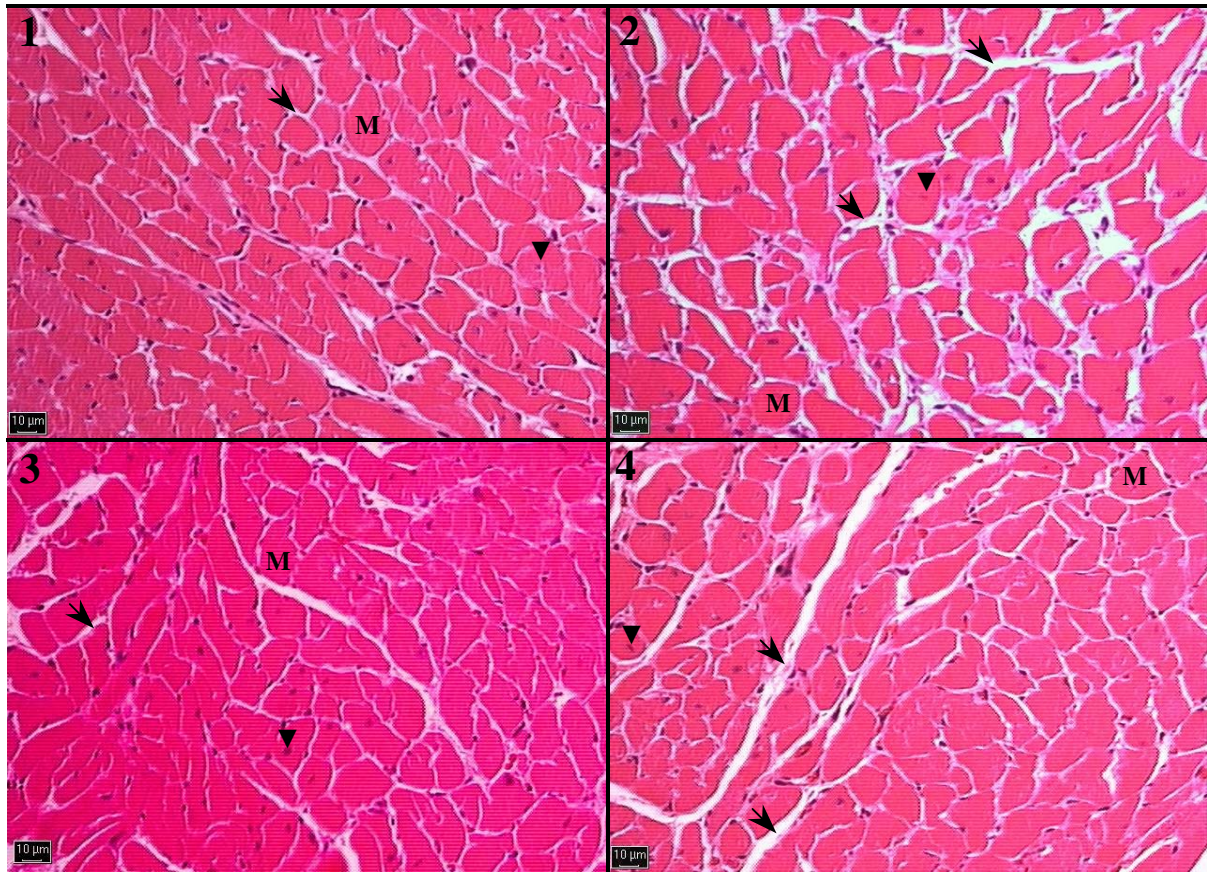


Figura 2. Secções transversas da camada subendocárdica da parede ventricular esquerda de ratos; **1:** ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; **2:** ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; **3:** ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; **4:** ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; coloração por Hematoxilina-eosina; **M:** miócitos cardíacos; **▼:** Núcleo citoplasmático; seta: matriz intersticial miocárdica; Hematoxilina-eosina (HE) 40 X.

Na Tabela 20, são mostrados os resultados do conteúdo relativo de água dos tecidos. Nos SHRs, não se constataram diferenças entre os grupos C e OB em todas as variáveis estudadas. Considerando os WKYs, somente na análise hepática foram encontradas alterações significativas determinadas pela dieta. Na comparação entre as linhagens, o grupo SHR-C revelou quantidades superiores de água no VD e no pulmão do que no grupo WKY-C. Entre os grupamentos OB, constatou-se que os níveis de umidade do pulmão e do fígado eram estatisticamente maiores nos SHRs em relação aos WKYs.

Tabela 20. Média e desvio padrão do conteúdo relativo de água do tecido cardíaco, segundo linhagem e tratamento

Segmento	Linhagem	Grupos	
		Controle (C)	Obeso (OB)
Átrios	SHR	76,78 ± 2,29 ^{aA}	76,05 ± 1,66 ^{aA}
	WKY	74,61 ± 3,13 ^{aA}	75,77 ± 1,55 ^{aA}
Ventrículo Direito	SHR	75,14 ± 0,86 ^{bA}	74,91 ± 0,63 ^{aA}
	WKY	74,28 ± 0,67 ^{aA}	75,06 ± 0,52 ^{aA}
Ventrículo Esquerdo	SHR	74,76 ± 1,21 ^{aA}	75,08 ± 1,18 ^{aA}
	WKY	74,16 ± 0,96 ^{aA}	74,86 ± 1,40 ^{aA}
Pulmão	SHR	79,53 ± 1,03 ^{bA}	79,01 ± 0,90 ^{bA}
	WKY	76,50 ± 1,33 ^{aA}	75,72 ± 2,61 ^{aA}
Fígado	SHR	68,25 ± 0,68 ^{aA}	68,24 ± 0,74 ^{bA}
	WKY	67,90 ± 1,00 ^{aB}	65,36 ± 1,33 ^{aA}

SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; A, B: versus grupo de mesma linhagem; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; $p < 0,05$.

3.3.3 – Análise da fração intersticial de colágeno

Nas Figuras 3 e 4, são mostrados os valores e ilustrações representativas referentes ao conteúdo de colágeno intersticial miocárdico dos quatro grupos. Na Figura 3, constata-se que a dieta hipercalórica promoveu ampliação da fração intersticial de colágeno nas duas linhagens, quando comparadas aos grupos controle. Os SHRs apresentaram maior quantidade relativa de colágeno do que os WKYs, nas duas comparações executadas: SHR-C x WKY-C e SHR-OB x WKY-OB.

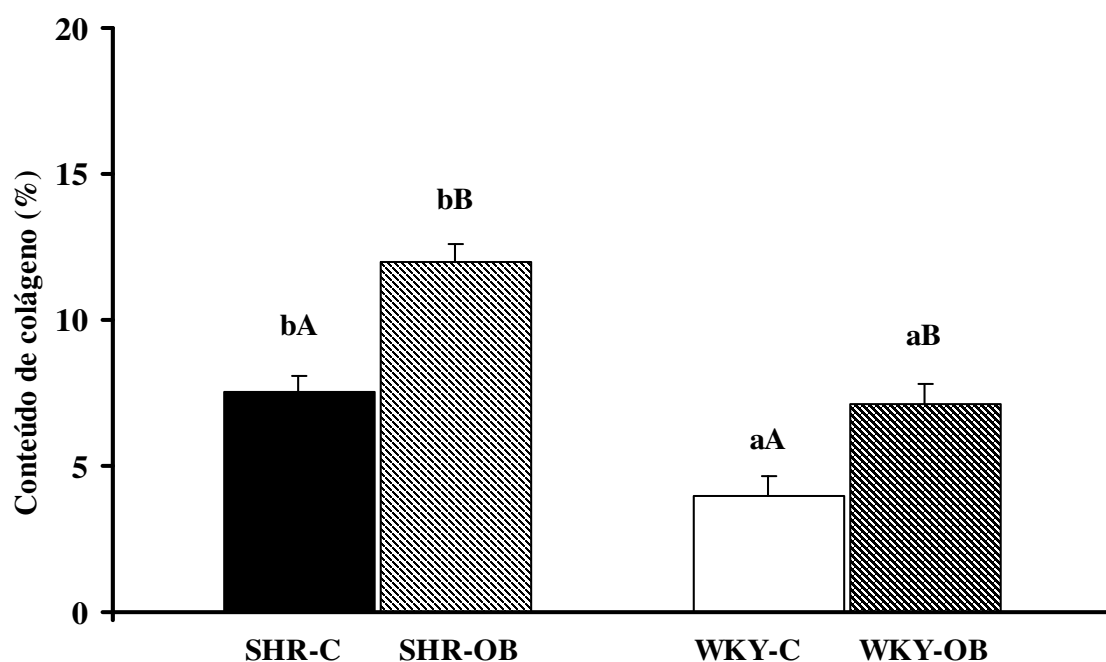


Figura 3. Medidas relativas da fração de colágeno intersticial, segundo linhagem e tratamento; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; $p < 0,05$.

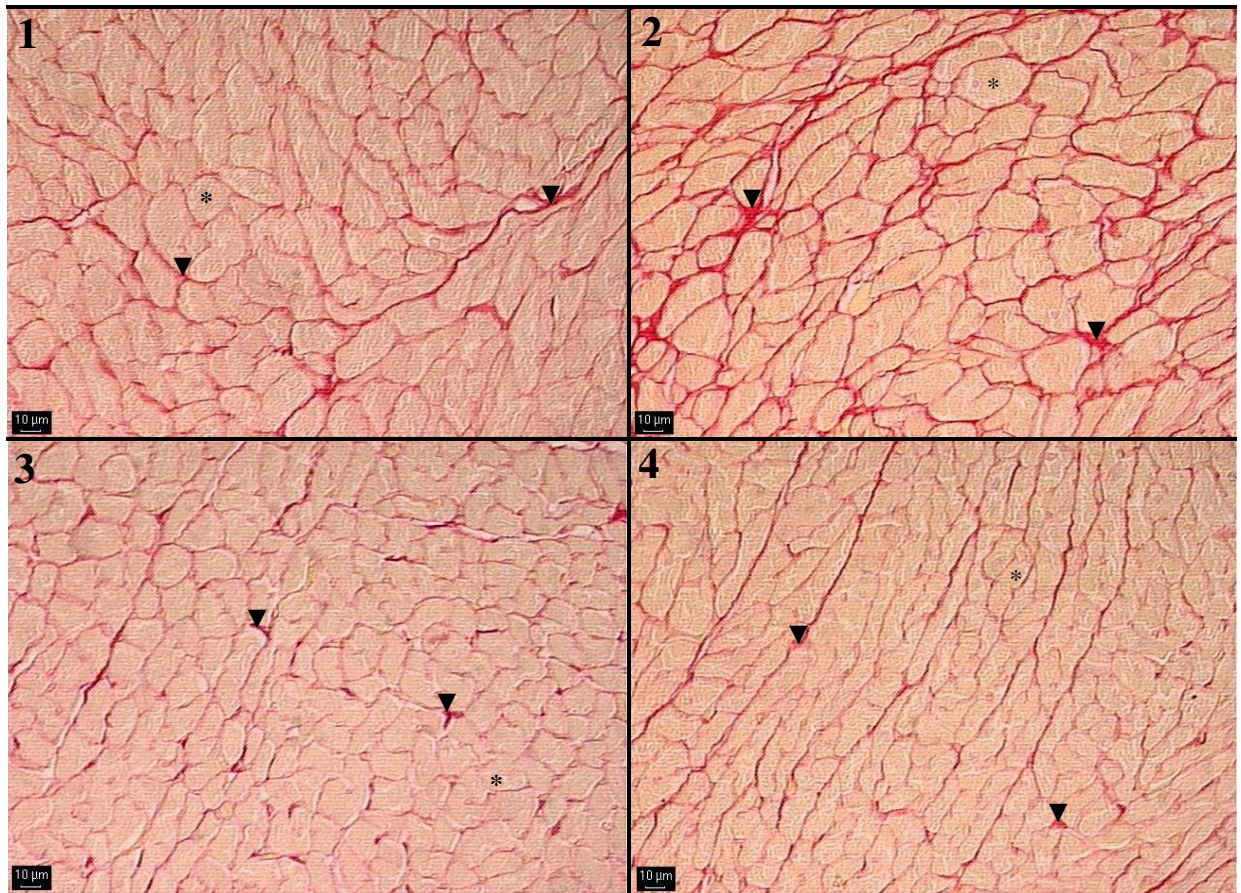


Figura 4. Secções transversas da camada subendocárdica da parede ventricular esquerda de ratos; **1:** ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; **2:** ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; **3:** ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; **4:** ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; *: miócitos cardíacos; ▼: colágeno intersticial; Picro-sirius-red (PSR) 40 X.

3.3.4 – Composição miocárdica das cadeias pesadas de miosina

O padrão de separação eletroforética entre as isoformas α -MHC e β -MHC é apresentado na Figura 5. A partir da quantificação densitométrica das bandas obtidas, procedeu-se o estudo da relação entre as isoformas de MHC. Os resultados estão expostos na forma de razão entre β - e α -MHC. Constatou-se uma interação entre os dois fatores de estudo: linhagem e tratamento. Enquanto que a obesidade não promoveu alterações significativas nos SHRs, nos WKYs, o grupo OB reportou maiores valores da razão β -/ α -MHC do que o grupamento C. Fixado o tratamento, apesar de não se verificar diferenças significativas entre os grupos controles, entre os grupos OB constatou-se maior razão β -/ α -MHC nos WKYs em relação aos SHRs.

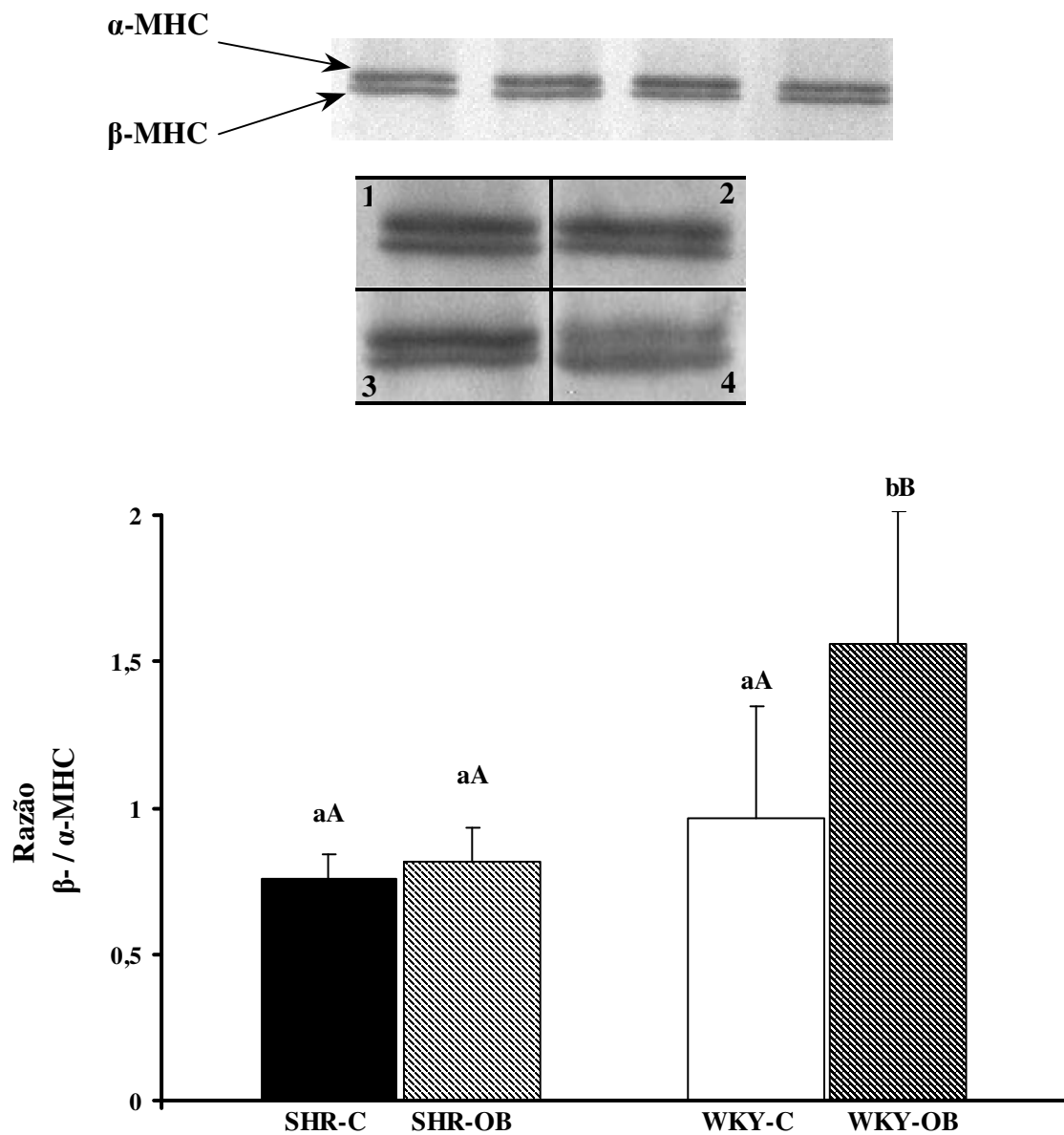


Figura 5. Razão entre as isoformas cardíacas β - e α - das cadeias pesadas de miosina (MHC) do ventrículo esquerdo. Condições de eletroforese: gel de poliacrilamida duodecil sulfato de sódio a 8 %; 70 V, 20° C, 30-36 horas. As bandas foram coradas com coomassie brilliant blue e quantificadas por densitometria. Os resultados foram analisados em duplicata, em concentrações amostrais de 8 e 10 μ g de proteína. A razão foi obtida da relação entre as médias de β - e α - MHC de cada grupo; SHR-C: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta normocalórica; SHR-OB: ratos espontaneamente hipertensos tratados com dieta hipercalórica; WKY-C: ratos normotensos tratados com dieta normocalórica; WKY-OB: ratos normotensos tratados com dieta hipercalórica; a, b: versus grupo sob mesmo tratamento; A, B: versus grupo de mesma linhagem; caracteres distintos revelam diferenças estatisticamente significantes; ANOVA, complementada com teste de comparações múltiplas de Tukey; $p < 0,05$.

4. DISCUSSÃO

Dietas hipercalóricas têm sido comumente utilizadas em ensaios experimentais de obesidade, objetivando mimetizar efeitos orgânicos associados à adiposidade humana (DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005; BOUSTANY et al., 2005; CARROLL, ZENEBE, STRANGE, 2006; OKERE et al., 2006). A etiologia da obesidade, sobretudo em seres humanos, decorre da interação complexa entre inúmeros fatores, como gênero, idade, sedentarismo, atributos genéticos, psicológicos e características sócio-culturais (WEST & YORK, 1998; TOU & WADE, 2002). O aumento da epidemia de obesidade humana é decorrente de modificações do estilo de vida, sobretudo em relação aos hábitos nutricionais, com elevação do consumo de dietas ricas em gordura aliada ao sedentarismo (SCHRAUWEN & WESTERTERP, 2000). A promoção de obesidade em roedores a partir de dietas hiperlipídicas almeja reproduzir o comportamento nutricional humano (WEST et al., 1992; JANG et al., 2003; DINIZ et al., 2007).

Neste trabalho, a indução de obesidade foi realizada por meio de cinco dietas hipercalóricas, hiperlipídicas e heterogêneas quanto à palatabilidade. A dieta normocalórica portava entre 3,15 e 3,3 Kcal/g, enquanto que o tratamento hipercalórico exibia teor energético de aproximadamente 4,5 Kcal/g, ou seja, 35% a mais de calorias, à custa de alta concentração de gorduras (Tabela 6). A duração da experimentação se estendeu por 20 semanas, o que caracteriza um período moderado de tempo; quatro a oito semanas configuram períodos curtos e acima de 32 semanas, intervalos longos (WILSON et al., 2007).

Os lipídeos constituem os macronutrientes de maior densidade energética, com aproximadamente 9 Kcal/g, enquanto que os carboidratos e as proteínas apresentam 4 Kcal/g (SCHRAUWEN & WESTERTERP, 2000). Além do alto teor energético, as dietas hiperlipídicas são caracterizadas por suas

propriedades organolépticas que propiciam maior palatabilidade e conseqüente aumento da ingestão alimentar (MILLER et al., 1990; PREWITT et al., 1991; KLESGES, ISBELL, KLESGES, 1992; VERBOEKER-VAN DE VENNE et al., 1996; BLUNDELL et al., 1993; WESTERTERP et al., 1996). Lissner & Heitmann (1995), por meio de dados epidemiológicos, reportaram correlação positiva entre ingestão de altos níveis lipídicos e incidência de obesidade humana. O metabolismo lipídico é menos dispendioso energeticamente para o organismo do que o processamento de outros macronutrientes da dieta (BLAACK et al., 1994 apud SCHRAUWEN & WESTERTERP, 2000). Neste sentido, o consumo de altas taxas de gordura não é compensado por aumento proporcional da oxidação; os lipídeos são então, majoritariamente, convertidos em reservas adiposas, repercutindo no aumento do peso corporal (SCHRAUWEN & WESTERTERP, 2000).

Como referido anteriormente, a obesidade é uma enfermidade de causas multifatoriais, não sendo unicamente determinada pela composição da dieta. Sob estas considerações, um resultado importante deste experimento se refere à proporção de animais que desenvolveram obesidade, conforme a estirpe e a dieta ministrada. Constatou-se que a obesidade foi um fenômeno diferente nas duas cepas estudadas, configurando uma interação entre linhagem e tratamento (Tabela 7). Nos SHRs, a resposta à dieta foi semelhante nos dois níveis de tratamento. Enquanto que 100% dos animais submetidos à dieta normocalórica manifestaram menor adiposidade, 88,9% dos ratos com dieta hipercalórica se tornaram obesos. Este achado evidencia uma associação positiva entre o tipo de tratamento e indução de obesidade na linhagem dos SHRs. Os SHRs configuram um modelo experimental amplamente utilizado para o estudo da síndrome metabólica humana, pois a hipertensão arterial está associada à incidência de dislipidemia, adiposidade abdominal e resistência à insulina (AITMAN et al., 1997). Esta estirpe de ratos reporta expressão protéica deficiente do receptor de membrana CD36, uma organela envolvida no

metabolismo celular de ácidos graxos, que é designada por mutações em sítios dos cromossomos 4 e 12 (ABUMRAD, HARMON, IBRAHIMI, 1998, HAJRI et al., 2001). O perfil de resposta foi diferente do reportado pelos WKYs. Dos animais que receberam aporte normo e hipercalórico, somente 50% revelaram-se não-obesos e obesos, respectivamente. Estudos experimentais mostraram relevante variabilidade na incidência da obesidade entre ratos de mesma espécie e sob tratamento semelhante (COMMERFORD et al., 2000; JANG et al., 2003; BOUSTANY et al., 2005). O comportamento distinto entre as cepas de WKYs e SHRs sugere que características genéticas ligadas ao fator linhagem constituíram o principal determinante da evolução do peso corporal frente à dieta (TOU & WADE, 2002). Na interação genética-ambiental, atributos genotípicos são sensibilizados quando deparados com um fator ambiental particular, como a dieta, ocasionando a manifestação de um fenótipo específico que, neste caso, seria a aquisição de adiposidade e conseqüente evolução ponderal (SCHORK, 1997). Em sua origem, as linhagens de SHR e WKY foram obtidas a partir de meticuloso cruzamento isogênico, que resultou em progênes geneticamente homogêneas (OKAMOTO & AOKI, 1963; OKAMOTO, 1966). Apesar do cuidadoso processo de desenvolvimento destas estirpes, é possível que circunstâncias peculiares a cada ninhada possam ter sido alteradas com a sucessão de gerações ou ainda variar entre colônias coexistentes (MULLINS & BANKS, 1976; SINAICO & MIRKIN, 1978; FURUKAWA et al., 1998). Pausova et al. (2003), investigando duas cepas de SHRs, SHR e *SHR.1N*, tratadas com dieta hiperlipídica durante 12 semanas, constataram ocorrência de interação genética-ambiente. A linhagem *SHR.1N* reportou maior aumento de peso corporal, adiposidade, intolerância glicêmica e dos níveis pressóricos em resposta ao tratamento, comparada à outra cepa. Investigações adicionais são necessárias para esclarecer quais mecanismos regem a ocorrência do fato observado.

Nas duas linhagens estudadas nesta investigação, WKY e SHR, o tratamento com dieta hipercalórica promoveu aumento do peso corporal e evolução ponderal significativa a partir da 2ª semana de experimentação, em relação à dieta normocalórica (Tabela 13 e Figura 1). Esta diferença de peso designada pelo tratamento mantém paralelo com outras investigações em ratos normotensos, que também mostraram diferenças ponderais significativas a partir da 2ª semana (DOURMASHKIN et al., 2005; LEOPOLDO, 2007). Inúmeras evidências remetem à associação entre dietas hiperlipídicas e o aumento de peso corporal em roedores (SCLAFANI, 1991; SCLAFANI, 1993; WEST & YORK, 1998). Contudo, outros trabalhos que abordaram a indução da obesidade em ratos normotensos a partir de dietas ricas em gordura apresentam resultados ponderais divergentes dos dados obtidos nesta pesquisa. Relling et al. (2006) observaram diferenças somente a partir da 7ª semana; Hill, Melanson, Wyatt (2000) e Duarte et al. (2006) não detectaram alterações de peso corporal absoluto após 15 semanas de experimentação. Jang et al. (2003) registraram aumento significativo de peso a partir da 3ª semana. Em relação aos SHRs, alguns pesquisadores relataram que esses animais reportam resistência à aquisição de peso corporal, em resposta ao tratamento com dietas hipercalóricas. Zhang et al. (1994) não verificaram elevação do peso dos SHRs, após tratamento com dieta hiperlipídica palatável. Rattigan, Howe, Clark (1986) e Contreras & Willians (1989), empregando dietas hiperlipídicas, constatarem alteração de peso, porém, em menor escala do que os ratos normotensos. Entretanto, Pausova et al. (2003) obteve diferenças ponderais significativas decorrentes de dieta rica em gordura ofertada a SHRs com 60 dias de idade, a partir da quarta semana de experimentação.

A elevação ponderal acompanhada de maior taxa de gordura é o parâmetro mais característico da condição de obesidade (CARROLL, ZENEBE, STRANGE, 2006; DOURMASHKIN et al., 2005). Entretanto, o peso corporal pode não ser o melhor indicativo do aumento de adiposidade, que é mensurada a

partir de análise direta da taxa de gordura corporal (WOODS et al., 2003). Alguns autores relataram que o tratamento com dietas hiperlipídicas e hipercalóricas promoveu acréscimo de adiposidade em ratos normotensos *Sprague Dawley*, mesmo sem alterações ponderais significativas após o desenvolvimento de protocolos de seis, oito e 12 semanas de intervenção dietética (BOOZER, SCHOENBACH, ATKINSON, 1995; SMITH et al., 1998; DIMITRIOU, RICE, CORWIN, 2000). Neste trabalho, os animais tratados com dieta hipercalórica apresentaram índices de adiposidade superiores em relação às contrapartes controle, constatados a partir do acúmulo de reservas adiposas dos compartimentos visceral, retroperitoneal, epididimal e da carcaça (Tabela 15). Em razão destes achados, pode se inferir que a diferença de peso corpóreo entre os grupos C e OB, constatado desde a 2ª semana de experimentação (Figuras 1 e 2), foi devida, predominantemente, ao aumento de adiposidade nas duas estirpes (Tabelas 14 e 15).

Os resultados deste trabalho mostraram que o peso corporal e a taxa de gordura foram maiores nos WKYs em relação aos SHRs, nos dois níveis de tratamento (Tabela 14). Em geral, o SHR possui menor peso corporal do que o WKY (OKAMOTO, 1969). O controle de peso corporal é dependente do balanço energético, determinado pela relação entre teor de calorias ingeridas e demanda metabólica (TOU & WADE, 2002). Quando essas grandezas são similares, o peso mantém-se constante. Contudo, quando a ingestão supera as necessidades orgânicas, o balanço se torna positivo, com aquisição significativa de peso (SCHRAUWEN & WESTERTEP, 2000). Os SHRs apresentam elevada atividade do sistema nervoso simpático e alto rendimento metabólico basal, o que acarreta um aumento do gasto energético nas condições de repouso, com conseqüente menor acúmulo de reservas de gordura (ADAMS, BOBIK, KORNER, 1989; BEN BACHIR-LAMRINI et al., 1990; SEXTON, KORTHUIS, LAUGHLIN, 1990; KLÖTING et al., 1997; YE & COLQUHOUN, 1998). Este fato, associado ao comportamento nutricional

distinto observado entre as linhagens deste trabalho, contribui para o maior acúmulo de tecido adiposo no grupo WKY-OB do que o SHR-OB. O grupo WKY-OB reportou maior ingestão alimentar, consumo energético e eficiência alimentar do que o SHR-OB. Da mesma forma, essas disparidades de perfil nutricional podem ter contribuído para as diferenças no comportamento ponderal e na adiposidade entre os grupos controles e obesos (Tabelas 8-10).

Em relação aos achados de natureza bioquímica, o grupo WKY-C revelou níveis séricos de glicose, colesterol total, lipoproteínas de baixa (LDL) e alta densidade (HDL) e triacilgliceróis (TG) superiores aos índices obtidos do SHR-C. Perfil similar de resposta foi constatado entre os grupos obesos, SHR-OB e WKY-OB (Tabela 16). Enquanto os resultados referentes à dosagem de CT, HDL e LDL são concordantes com outros autores (YUAN, KITTS, GODIN, 1996; YUAN, KITTS, GODIN, 1998; KITTS, YUAN, GODIN, 1998; NAITO et al., 2000; YUAN & KITTS, 2003; HAJRI et al., 2001), os achados relativos à glicose e ao TG divergem, parcialmente, de fontes da literatura. Hajri et al. (2001) relataram respostas semelhantes às observadas neste experimento em relação aos índices de glicose, embora tenham constatado níveis similares de TG entre SHRs e WKYs sob dieta normocalórica. Fukuda, Tsuchikura, Iida (2004) não constataram diferenças nos níveis basais de glicose entre WKYs e SHRs tratados com dieta normocalórica. Yuan & Kitts (2002) verificaram índices similares de TG entre as duas linhagens, sob dietas hiperlipídicas provindas de diferentes fontes de gorduras. Não temos explicação para as divergências entre os resultados deste trabalho frente às referências consultadas em relação à dosagem de glicose e TG.

A obesidade, na linhagem dos WKYs, promoveu diminuição dos níveis séricos de glicose em relação às contrapartes controles. O grupo OB mostrou menor nível basal de glicose e maior área de resposta ao teste de tolerância glicêmica do que o grupo C (Tabelas 16 e 17); este último resultado sugere o desenvolvimento de resistência à insulina nos animais obesos. Um

estágio intermediário entre o metabolismo normal e o diabetes mellitus caracteriza-se pela diminuição da tolerância à glicose (ADA, 1997 apud JANUS et al., 2000), similar à obtida no grupo WKY-OB. Na condição de jejum, a possível hiperinsulinemia neste grupo poderia acarretar redução dos índices séricos basais de glicose (PAUSOVA, 2006). A resistência à insulina é o principal indicativo de diabetes mellitus tipo II, e consiste num evento anterior à hiperglicemia (LEVINE & LEVINE, 2006). Os achados de glicemia do WKY-OB conferem parcialmente com evidências da literatura que constatarem em ratos normotensos que dietas hiperlipídicas promoveram resistência à insulina e alterações da tolerância à glicose, acompanhadas de aumento (OUWENS et al., 2005) ou ausência de modificações dos níveis glicêmicos basais (SEGUÉS et al., 1994; PAGLIASSOTI et al., 1997; HAN et al., 1997, STRACZKOWSKI et al., 2001; CHALKLEY et al., 2002; SHANG et al., 2002).

Na estirpe dos SHRs, a obesidade não acarretou diferenças em relação à taxa basal de glicose, embora o grupo SHR-OB tenha reportado maior área sob a curva de glicemia, como visto nos WKYs. Na obesidade, há um aumento na oxidação de ácidos graxos em detrimento do processamento de glicose como fonte energética e concomitante resistência à insulina (LOPASCHUK, FOLMES, STANLEY, 2007). A maior captação de ácidos graxos, associada com altos níveis séricos de triacilglicerol, favoreceria um aumento relativo da taxa basal de glicose (ATKINSON, FISCHER, LOPASCHUK, 2002). Na condição de jejum, de acordo com Pausova (2006), o excesso de insulina poderia promover redução relativa dos índices séricos de glicose, como ocorrido nos WKYs. A hipertensão arterial vigente nos SHRs é provocada pela elevação da resistência vascular periférica, mediada por estimulação nervosa simpática, norepinefrina, e sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (KLÖTING et al., 1997; YE & COLQUHOUN, 1998). Tem sido demonstrado que a vasoconstrição, típica dos SHRs, reduz a captação de glicose em adipócitos e na musculatura esquelética (FRIEDMAN et al.,

1997; YE & COLQUHOUN, 1998; JAMES et al., 2001). Esta deficiência na captação glicêmica poderia aumentar os níveis basais relativos de glicose, resultando em respostas similares entre os SHR-C e SHR-OB, diferentemente do que se constatou entre os grupos WKY-C e WKY-OB.

Embora o grupo WKY-OB apresentasse diminuição dos níveis basais de glicose, não se constatou modificações significativas do perfil lipídico de CT, HDL e LDL em relação ao WKY-C (Tabela 16). Estes achados não mantêm correspondência com investigações que reportaram excesso de CT e LDL (KAMGANG et al., 2005; NASCIMENTO, 2006; NOVELLI et al., 2006) ou queda dos índices séricos de CT e HDL em ratos normotensos obesos (DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005). A composição lipídica das dietas utilizadas neste estudo é, majoritariamente, composta de ácidos graxos insaturados, advindos de fontes vegetais como óleo de milho e amendoim, ingredientes empregados na preparação das dietas (Tabelas 1, 2, 4 e 5). Ácidos graxos insaturados são potenciais redutores do teor de colesterol sérico, por exacerbar a captação hepática de colesterol (DIETSCHY, 1998), enquanto que lipídeos saturados estão associados com altos índices séricos de colesterol, sobretudo CT e LDL (DINIZ et al., 2004). Contudo, segundo alguns estudos, essas propriedades são manifestadas apenas quando a composição dietética de ácidos graxos é acrescida de colesterol (SPADY & DIETSCHY, 1988; FIELDING et al., 1995). De acordo com estes autores, dietas compostas somente de ácidos graxos, sejam saturados ou insaturados, não desencadeiam alterações nos níveis séricos de colesterol, em relação à nutrição balanceada. Além disso, o óleo de milho, presente nas dietas utilizadas neste trabalho é rico em fitoesteróis, como β -sitosterol e campesterol (RATNAYAKE et al., 2000). Esses compostos competem com o colesterol na captação entérica e inclusive nas propriedades estruturais, como composição de membranas celulares (HAMANO et al., 1995). Assim, uma possível explicação para os achados

semelhantes entre os grupos WKY-C e WKY-OB poderia ser atribuída ao aumento do metabolismo hepático e redução da absorção entérica de colesterol.

Entretanto, os WKYs obesos apresentaram aumento dos níveis de TG. O tecido adiposo possui propriedades endocrinológicas e secreta inúmeras citocinas com ação autócrina e parácrina, dentre as quais o fator de necrose tumoral (TNF)- α (SETHI & HOTAMISLIGIL, 1999; KERSHAW & FLIER, 2004). Nos adipócitos, o TNF- α tem influência lipolítica, bloqueando a deposição adicional de gordura por meio da diminuição da atividade da *lipoproteína lipase*, encarregada de incorporar moléculas lipídicas (LEVINE & LEVINE, 2006). Este aumento do TNF- α poderia acarretar elevação de ácidos graxos livres não esterificados e triglicérides livres (HOTAMISLIGIL et al., 1995). Inúmeros autores constataram resultados similares aos obtidos neste trabalho, envolvendo ratos normotensos (ESTADELLA et al., 2004; DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005; OUWENS et al., 2005; DOURMASHKIN et al., 2006; WILSON et al., 2007).

Nos SHRs, diferentemente dos WKYs, os valores de CT, HDL e LDL reduziram-se com a obesidade (Tabela 16), evidenciando novamente a interação entre linhagem e tratamento. Bottger et al. (1998) encontraram índices menores de colesterol hepático e sérico em SHRs em relação à linhagem isogênica *Brown Norway*, submetidos a uma dieta hiperlipídica e hipercolesterolêmica. Os autores afirmaram que os SHRs excretavam maior quantidade de colesterol do que os controles, em razão de deficiências na captação entérica e transporte molecular de colesterol da dieta. Ratnayake et al. (2000) também constataram que os SHRs sujeitos a acidente vascular (SHRSP) apresentavam baixos índices plasmáticos de colesterol após imposição de dieta rica em gordura insaturada, sob suplementação normal de colesterol. Yuan, Kitts, Godin (1998) e Yuan & Kitts (2002) relataram que SHRs tratados com dietas ricas em ácidos graxos insaturados e alto teor de colesterol exibiam baixos índices de CT. A maior excreção de colesterol (BOTTGER et al., 1998), aliada à

ação dos fitoesteróis que inibem a absorção intestinal de colesterol (LING & JONES, 1995; RATNAYAKE et al., 2000), podem promover redução dos níveis séricos de colesterol e explicar os achados obtidos no grupo SHR-OB em relação ao CT, HDL e LDL.

Nos SHRs, os níveis de TG não se mostraram diferentes entre os grupos SHR-C e SHR-OB, diferente do que se observou entre os WKYs, reiterando a interação vigente entre linhagem e tratamento. Como referido anteriormente, os SHRs reportam expressão protéica deficiente do receptor de membrana CD36, uma organela envolvida no metabolismo celular de ácidos graxos (ABUMRAD, HARMON, IBRAHIMI, 1998, HAJRI et al., 2001). Este atributo genético desencadeia resistência à insulina e redução da ação lipolítica das catecolaminas em SHRs (AITMAN et al., 1999). A insulina é um regulador anabólico do metabolismo de gorduras, com ação lipogênica a partir do estímulo sobre a *lipoproteína lipase*, enquanto que as catecolaminas têm propriedades opostas, isto é, são lipolíticas, inibindo esta enzima (LEVINE & LEVINE, 2006). Uma possível decorrência do atributo gênico dos SHRs seria a menor ação lipolítica das catecolaminas, acarretando maior acúmulo de TG e intermediários do metabolismo de gorduras, como relatado por Aitman et al. (1997) e Hajri et al. (2001). Sob estas considerações, os índices similares de TG entre os grupos SHR-C e SHR-OB poderiam ser justificados pela lipogênese aumentada em relação à lipólise, o que se associa com acúmulo de reservas adiposas (ESTADELLA et al., 2004). Enquanto nos WKYs, a maior adiposidade, via TNF- α e resistência insulínica, acarretaria aumento da lipólise e dos TG séricos, nos SHRs, devido à menor adiposidade, haveria um equilíbrio entre a lipogênese e lipólise, com manutenção dos níveis séricos basais de TG. Sedová et al. (2004) também não constatarem diferenças significantes nas concentrações séricas de TG de SHRs tratados com dieta hiperlipídica em relação às contrapartes controles.

Nas análises de características cardiovasculares, fixado o tratamento, os SHRs reportaram níveis pressóricos maiores do que os WKYs no início e no final do período experimental. Estes dados estão de acordo com os achados de inúmeros autores (BING et al., 2002; CICOGNA et al., 2002; KACIMI & GERDES, 2003; SLAMA et al., 2004). Como discorrido anteriormente, a hipertensão arterial vigente nos SHRs é desencadeada pela elevação da resistência vascular periférica, mediada por estimulação nervosa simpática e/ou sinalização molecular provinda da ação de vários mediadores químicos sistêmicos, como membros do SRAA (BOLUYT & BING, 2000) e catecolaminas (SWYNGHEDA UW, 1999). Não foram detectadas diferenças significativas alusivas à obesidade, em relação aos níveis pressóricos, nas duas cepas (Tabela 18). Na obesidade, os principais mecanismos responsáveis pelo possível aumento da pressão arterial consistem no SRAA, estresse oxidativo (PAUSOVA, 2006), hiperinsulinemia (EMDIN et al., 2001; BARNES et al., 2003) e hiperleptinemia (AGATA et al., 1997; BARNES et al., 2003). A hipertensão decorrente da obesidade é atribuída principalmente à leptina (HAYNES et al., 1998; HALL, BRANDS, HENEGAR, 1999; SCHULZE & KRATZSCH, 2005). Embora este peptídeo não apresente influência aguda importante, aumentos na taxa de leptina promovem, em longo prazo, elevações pressóricas em roedores, ativando sistema nervoso simpático (SHEK, BRANDS, HALL, 1998). Neste sentido, é possível que a maior adiposidade dos grupos obesos do presente estudo ainda não tenha acarretado elevações suficientes de leptina para promover ativação simpática, afetando as características hemodinâmicas. Carrol, Zenebe, Strange (2006) e Okere et al. (2006) relataram aumento dos índices plasmáticos de leptina em ratos obesos, porém não constatarem alterações dos níveis pressóricos em relação às contrapartes controles. Relling et al. (2006) também reportaram ausência de alterações pressóricas em ratos normotensos *Sprague Dawley* obesos, decorrido o período experimental. Entretanto, esse comportamento hemodinâmico defronta-se com

os achados obtidos por outros investigadores, que constataram aumento da pressão arterial em coelhos (CARROL et al., 1999), ratos normotensos *Wistar* (DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005; LEOPOLDO, 2007) e *Sprague Dawley* obesos (BOUSTANY et al., 2004; BOUSTANY et al., 2005). Em relação aos SHRs, alguns autores (ZHANG et al., 1994; PAUSOVA et al., 2003) notificaram aumento da pressão arterial após nutrição com dietas hiperlipídicas. Contreras & Williams (1989), Knight et al. (2008) e Kim et al. (2008) não revelaram diferenças significativas em SHRs impostos a dietas hipercalóricas e hiperlipídicas. Sedová et al. (2004) avaliaram a pressão arterial de SHRs tratados com dieta hipercalórica, pelo método de radiotelemetria. Os autores constataram que os índices pressóricos mostravam-se elevados somente durante o período noturno, quando os animais estavam mais agitados, ainda que os níveis hemodinâmicos médios não fossem diferentes.

Em relação à influência da obesidade sobre os parâmetros morfológicos cardíacos, podem ser constatadas diferenças decorrentes da linhagem e da obesidade (Tabela 19). Retido o tratamento, enquanto os valores absolutos do peso do VD e átrios mostraram-se semelhantes, o VE reportou-se superior nos SHRs comparado aos WKYs. Quando os pesos do VD e dos átrios foram normalizados pelo peso corporal, surgiram diferenças significativas entre as duas cepas, sendo maiores nos SHRs do que nos WKYs. Entre os sinais anátomo-patológicos utilizados para caracterizar a falência miocárdica, situa-se o remodelamento hipertrófico do VD e do átrio esquerdo (BING et al., 1995). Neste sentido, os achados dos átrios e do VD, normalizados pelo peso corporal, poderiam sugerir presença de insuficiência cardíaca. Entretanto, em SHRs, somente a hipertrofia do VD superior a 0,8 mg/g configura indício importante para o diagnóstico da falência do coração (BING et al., 1991; CONRAD et al., 1991; BING et al., 1995). Além disso, o estabelecimento do diagnóstico envolve também outros sinais clínicos como derrame pleuropericárdico, ascite e congestão hepática (BING et al., 1995), não observados nos animais deste

estudo. De acordo com a literatura, na faixa etária estudada, entre sete e oito meses de idade, estes animais não apresentam sinais de disfunção e/ou falência cardíaca (BING et al., 2002; EMTER et al., 2005). Este fato se opõe à possibilidade aventada de que o aumento das relações A/peso corporal e VD/peso corporal sejam indícios de insuficiência cardíaca. O aumento de VE, também evidente na relação VE/peso corporal, revela que os SHRs desenvolveram hipertrofia ventricular esquerda em resposta à sobrecarga mecânica cardíaca proveniente da hipertensão, típica desse modelo experimental (SLAMA et al., 2004). O coração modifica sua forma e seu volume em resposta a uma demanda funcional exacerbada, visando equalizar o estresse tensional imposto à parede ventricular (RUSSEL, MOTLAGH, ASHLEY, 2000).

Fixado a linhagem, na presente investigação, a obesidade promoveu ampliação do peso absoluto do VE nas duas linhagens e realçou o peso absoluto do VD e dos átrios somente na cepa dos WKYs. O estudo das dimensões cardíacas em condições que envolvem variabilidade ponderal demanda a adequação das mensurações cardíacas ao peso corporal, na busca de se estabelecer comparações entre as respostas obtidas (OKOSHI, 2000). Em grande parte das investigações com ratos, o tamanho cardíaco é matematicamente relacionado aos valores ponderais dos animais avaliados (FORMAN et al., 1997; DOUGLAS et al., 1998 apud OKOSHI, 2000; CICOGNA et al., 2002; ZORNOFF et al., 2006). Sob estas considerações, conclui-se que a obesidade não promoveu alterações estruturais cardíacas nas duas linhagens (Tabela 19). Este resultado diverge de achados de outros autores. Em ratos normotensos *Wistar*, a relação peso ventricular/ peso corporal mostrou-se aumentada após 16 semanas de dieta hipercalórica (DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005). Em SHRs, Sedová et al. (2004), constatou aumento do peso do ventrículo esquerdo com dieta hiperlipídica. No entanto, Carrol, Zenebe, Strange (2006), em ratos normotensos *Sprague Dawley*, não constatarem ocorrência de hipertrofia cardíaca, embora os animais tratados com dieta hipercalórica reportassem

aumento de peso e adiposidade após 12 semanas de experimentação. O procedimento de adequação do peso cardíaco ao peso corporal exibe precisão limitada, podendo incorrer a erros de interpretação. Variações do tamanho miocárdico podem não refletir alterações ponderais; assim, uma subestimação das dimensões cardíacas pode se evidenciar perante uma evolução ponderal significativa. Analogamente, a queda de peso corporal pode proporcionar uma superestimação dessas mensurações (OKOSHI, 2000). Sob as limitações discutidas, outros indicativos de hipertrofia cardíaca poderão ser mais consistentes e acurados, como a razão entre massa ventricular e comprimento da tíbia (OKERE et al., 2006; SHARMA et al., 2007).

Na avaliação morfométrica dos miócitos cardíacos, os SHRs reportaram maior área seccional transversa do que os WKYs (Tabela 19, Figura 2). Este achado remete novamente à influência específica da linhagem. A sobrecarga pressórica crônica induz remodelação miocitária ventricular, uma atribuição comum aos SHRs (SWYNGHEDAUWN, 1999; WEBER, 2001; BING et al., 2002). O padrão de crescimento dos cardiomiócitos em condições de sobrecarga pressórica é consistente com o conceito de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (ANVERSA, LOUD, VITALI-MAZZA, 1976). Fixado a linhagem, os resultados não revelaram diferenças designadas pela dieta, em ambas as cepas (Tabela 19, Figura 2). Outros investigadores também não constataram alterações da área seccional transversa do miócito em ratos submetidos a dietas hipercalóricas (FITZGERALD et al., 2001; CARROL, ZENEBE, STRANGE, 2006).

O método mais comumente utilizado para avaliação da hipertrofia miocitária consiste na mensuração da área seccional transversa celular em secções teciduais coradas com hematoxilina – eosina (MATSUBARA et al., 2000; CICOGNA et al., 2002; ZORNOFF et al., 2006). Entretanto, Gerdes (2002) pontua quatro fatores que podem restringir a precisão do procedimento e conduzir a incorreções de interpretação: 1) variabilidade do ângulo de corte

tecidual, havendo superestimação da área miocitária; 2) condição contrátil das amostras teciduais, com fibras contraídas adjacentes a fibras relaxadas; 3) mensurações são realizadas somente considerando o núcleo, com iminente risco de superestimação das aferições e 4) a área seccional, isoladamente, não providencia entendimento adequado do grau de hipertrofia celular. Diante das possíveis inconsistências metodológicas, procedimentos distintos poderiam conferir maior precisão na avaliação morfométrica miocitária.

A avaliação do conteúdo de água, partindo do índice relativo de umidade, revelou diferenças significativas somente em relação ao teor de água do pulmão. Fixado o tratamento, os SHRs apresentaram maior umidade do que os WKYs. Esse achado pode ser decorrente de hipertensão veno-capilar resultante de aumento da pressão de enchimento do átrio esquerdo por disfunção ventricular esquerda (BING et al., 1995). Como referido anteriormente, entre sete e oito meses de idade, os SHRs não apresentam sinais de disfunção ventricular, a qual pode evidenciar indícios a partir dos 12 meses (EMTER et al., 2005). Portanto, é difícil inferir que o aumento dos níveis de umidade no pulmão dos SHRs seja decorrente de falência cardíaca. Em relação à taxa hepática de água, constatou-se redução do conteúdo de água no grupo WKY-OB em relação ao grupo WKY-C e comparado ao grupo SHR-OB (Tabela 20). Não foram encontradas explicações sobre as evidências causais à cerca desses achados.

Os resultados do conteúdo de colágeno intersticial miocárdico revelaram diferenças designadas pela linhagem e pelo tratamento (Figuras 3 e 4). Além da hipertrofia miocitária, os SHRs reportaram maiores índices de colágeno do interstício do que os WKYs nas duas comparações, controle e obeso. A hipertensão arterial crônica, comum da estirpe dos SHRs, desencadeia alterações fenotípicas inerentes ao processo de remodelamento cardíaco, caracterizado principalmente por hipertrofia miocitária e fibrose intersticial miocárdica (SWYNGHEDAUWN, 1999; COHN, FERRARI, SHARPE, 2000; ZORNOFF et al., 2002). A remodelação intersticial é resultante de um balanço

entre agentes moleculares estimulantes da proliferação e elementos inibidores deste processo. Os fatores estimulantes abrangem moléculas bioativas e incluem: angiotensina II (AII), aldosterona, endotelinas, catecolaminas e citocinas inflamatórias (YAMAZAKI, KOMURO, YAZAKI, 1998; LEE & LAMMERDING, 2002). Perturbações da homeostasia tecidual, com aumento da produção desses agentes, promovem remodelação do tecido, com possível ocorrência de fibrose intersticial (WEBER, 2000; GOLDSMITH & BORG, 2002; KACIMI & GERDES, 2003).

Os resultados deste experimento mostraram que a obesidade acarretou aumento do conteúdo de colágeno miocárdico nas duas linhagens (Figuras 3 e 4). Como referido anteriormente, a remodelação tecidual da matriz intersticial decorre de estímulos neuroendócrinos, parácrinos e autócrinos (SUN & WEBER, 1998; LUVARÁ et al., 1998; WEBER, 2001). O excesso de adiposidade correlaciona-se positivamente com a maior produção e secreção de inúmeras adipocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , leptina, adiponectina, resistina, interleucinas, membros do SRAA e fatores de transformação e crescimento (TGF- β) (LEVINE & LEVINE, 2006). Investigadores constataram que o acúmulo de colágeno intersticial se correlaciona com altos níveis de TGF- β (BOLUYT et al., 1994; BROOKS et al., 1997; SINGH et al., 1999).. De acordo com inúmeros estudos, a AII seria um dos fatores responsáveis pela ampliação da fibrose intersticial cardíaca secundária à obesidade, pois ativa o TGF- β (JALOWY, SCHULZ, HEUXCH, 1998; KAWANO et al., 2000; LIJNEN, PETROV, FAGARD, 2000; DU TOIT, NABBEN, LOCHNER, 2005; CARROL & TIAGI, 2005). Zaman et al. (2004) verificaram que o aumento de colágeno intersticial miocárdico em camundongos geneticamente obesos estava associado com resistência à insulina e era decorrente da ativação das vias Ang II/ TGF- β_1 e Ang II/ inibidor do ativador de plasminogênio do tipo I (PAI-I). Assim, os mecanismos regentes dos resultados encontrados carecem de investigação adicional. Não foram encontradas

referências bibliográficas abordando, especificamente, a influência da obesidade sobre o colágeno intersticial em SHRs e WKYs.

Neste trabalho, os achados relativos à composição miocárdica das cadeias pesadas de miosina reaveram a interação entre linhagem (SHR-C vs OB; WKY-C vs OB) e tratamento (SHR-C vs WKY-C; SHR-OB vs WKY-OB). Fixado o tratamento, os grupos controles reportaram resultados similares, avaliados pela razão β -/ α -MHC. Esta relação foi menor do que um (1) nos dois grupos, mostrando predomínio quantitativo de α -MHC em relação à isoforma β -MHC. Entre os grupos obesos, constatou-se que o grupo WKY-OB reportou maior razão do que o grupo SHR-OB (Figura 5).

A ausência de diferenças entre os grupos controle está em conformidade com fontes da literatura (EMTER et al., 2005). O tecido cardíaco de animais adultos de pequeno porte, como os roedores, expressam maior quantidade de α -MHC (BALDWIN & HADDAD, 2001). O alto conteúdo de α -MHC é considerado uma atribuição adaptativa em face do ritmo mais rápido de hidrólise do ATP e correlaciona-se positivamente com os altos valores de frequência cardíaca observados nesses animais (RUNDELL et al., 2005). Esse padrão de distribuição é modificado por condições fisiopatológicas diversas, como diabetes mellitus (DHALLA et al., 1998), hipotireoidismo (CAIOZZO & HADDAD, 1996), restrição alimentar (HADDAD et al., 1993; SWOAP et al., 1994) e sobrecarga pressórica crônica (HADDAD, BODEL, BALDWIN, 1995). Neste trabalho, os resultados similares entre as linhagens controles podem ser decorrentes da idade dos animais. Os SHRs podem exibir sinais de disfunção cardíaca entre 12 e 15 meses de idade (RADIN et al., 2002; EMTER et al., 2005). Levando-se em conta a idade das estirpes ao final do experimento, sete a oito meses, os ratos hipertensos ainda não reportavam alterações inerentes à disfunção ventricular, como modificações do fenótipo de MHC.

Entre os grupos obesos, as respostas distintas das MHCs entre os WKYs e os SHRs podem ser decorrentes do grau de adiposidade. As diferenças

entre as taxas de gordura constatadas entre os grupos obesos foram mais acentuadas do que as observadas entre os dois grupos controles (Tabela 15). Fixado a linhagem, os resultados evidenciam que a obesidade promoveu respostas distintas nas duas cepas. Enquanto que a maior taxa de gordura não acarretou alteração no fenótipo miocárdico na linhagem dos SHRs, na cepa dos WKYs, a obesidade promoveu modificação significativa das MHCs. O grupo WKY-OB reportou maior razão β -/ α -MHC do que o grupo WKY-C (Figura 5). Não foram encontrados estudos que avaliaram a influência da obesidade sobre o fenótipo de MHCs em SHRs e WKYs. Em camundongos geneticamente obesos, constatou-se aumento de β -MHC em detrimento da redução de α -MHC (LI et al., 2005; BUCHANAN et al., 2005).

O(s) mecanismo(s) que poderiam ser responsável(is) pelas alterações da MHC no WKY-OB não estão precisamente esclarecidos. Diante da maior oferta nutricional de ácidos graxos, é possível que o predomínio do metabolismo lipídico no tecido cardíaco promova resistência insulínica (HEGARTY et al., 2003). Classicamente, a estimulação do receptor de insulina ativa a via sinalizadora *Phosphoinositol-3 kinase* (PI3K) que, subsequente, fosforila e ativa o fator *Akt*, o qual promove ativação de moléculas de rapamicina - *mTOR* (MATSUI & ROSENZWEIG, 2005). Esta cascata sinalizadora designa aumento de síntese de proteínas e ocorrência de hipertrofia (LATRONICO et al., 2004; DORN & FORCE, 2005). Entretanto, além desta via sinalizadora, a insulina media também a ativação das *proteínas quinases ativadas do mitógeno* – MAPKs (CARVALHEIRA et al., 2003). As MAPKs configuram uma importante via ativadora de vários fatores transcricionais, como o fator GATA-4, o principal mediador da transição de MHCs, da isoforma α -MHC (V_1) para β -MHC (V_3) (SUGDEN & CLERK, 1998). Além do mecanismo aventado acima, outras vias sinalizadoras podem ser relacionadas com o fenótipo encontrado no grupo WKY-OB. Metabólitos de triacilgliceróis, elevados nos WKY-OB, especificamente *diacilglicerol* (DAG) e *acil-CoA de cadeia longa* (A-CoA),

poderiam estimular as seguintes vias sinalizadoras: proteína quinase C (PKC), *Jun N-terminal quinase* e *fator nuclear Kappa B quinase* (NFKappaB) (SCHIMITZ-PEIFFER, 2000; PERSEGHIN, PETERSEN, SHULMAN, 2003; HEGARTY et al., 2003). Estas três vias sinalizadoras podem agir como ativadoras do fator transcricional GATA-4, podendo promover a transcrição de β -MHC (TEMSAH & NEMER, 2005). O NFKappaB é também ativado por inúmeras adipocinas como, TNF- α , leptina, interleucinas, AII e, inclusive, metalloproteinase-9 de matriz intersticial, envolvida no aumento de fibrose (LEVINE & LEVINE, 2006), cuja produção e secreção tendem a se exacerbar com a adiposidade. Membros do SRAA e a endotelina I, elevados na obesidade, podem também estar envolvidos na síntese de β -MHC (V_3) (KATZ, 2006). Estes agentes estimulam receptores acoplados à proteína G ($G\alpha_q$ -R). Os $G\alpha_q$ -Rs, uma vez estimulados, ativam uma *fosfolipase C* (PLC) que sinalizam segundos mensageiros, IP_3 e DAG (ROCKMAN, KOCK, LEFKOWITZ, 2002). O IP_3 estimula liberação de Ca^{+2} pelo retículo sarcoplasmático sinalizando processos funcionais da cascata *Calcineurina/ NFAT* (NICOL, FREY, OLSON, 2000). O NFAT possui regiões de acoplamento junto à GATA-4 e, no estado fosforilado, designa a transição da isoforma α -MHC (V_1) para β -MHC (V_3) (MORKIN, 2000). Citocinas, principalmente a leptina, também ativam respostas proliferativas a partir da sinalização mediada por gp130, que estimula a *janus kinase* (JAK). Este peptídeo ativa o sinal ativador e transdutor de transcrição (STAT), que pode estimular as MAPKs (KATZ, 2006). Perante o exposto, há múltiplas vias sinalizadoras potenciais que podem ser predominantes na transição da α -MHC (V_1) para β -MHC (V_3). Em razão da complexidade dos mecanismos, análises adicionais esclarecerão quais cascatas estão ativas durante a obesidade.

Em conclusão, os resultados obtidos se opõem à hipótese inicial que a obesidade acarretaria remodelação cardíaca mais acentuada nos SHRs do que nos WKYs. Constatou-se uma interação entre linhagem e tratamento, com

características distintas entre as estirpes estudadas. A maior adiposidade acarretou alteração das MHCs somente nos WKYs, enquanto que a fração de colágeno intersticial aumentou em proporções similares nas duas cepas. Pesquisas adicionais serão necessárias para esclarecer os mecanismos responsáveis pela alteração das MHCs nos WKYs e a ausência de respostas nos SHR, durante a obesidade.

5. REFERÊNCIAS *

ABUMRAD, N., HARMON, C., IBRAHIMI, A. Membrane transport of long-chain fatty acids: evidence for a facilitated process. **J. Lipid. Res.**, v. 39, n. 12, p. 2309-2318, 1998.

ADAMS, M.A., BOBIK, A., KORNER, P.I. Differential development of vascular and cardiac hypertrophy in genetic hypertension. Relation to sympathetic function. **Hypertension**, v. 14, n. 2, p. 191-202, 1989.

AGATA, J., MASUDA, A., TAKADA, M., HIGASHIURA, K., MURAKAMI, H., MIYAZAKI, Y., SHIMAMOTO, K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 10, n. 10-1, p. 1171-1174, 1997.

AITMAN, T.J., GOTODA, T., EVANS, A.L., IMRIE, H., HEATH, K.E., TREMBLING, P.M., TRUMAN, H., WALLACE, C.A., RAHMAN, A., DORÉ, C., FLINT, J., KREN, V., ZIDEK, V., KURTZ, T.W., PRAVENEC, M., SCOTT, J. Quantitative trait loci for cellular defects in glucose and fatty acid metabolism in hypertensive rats. **Nat. Genet.**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 1997.

AITMAN, T.J., GLAZIER, A.M., WALLACE, C.A., COOPER, L.D., NORSWORTHY, P.J., WAHID, F.N., AL-MAJALI, K.M., TREMBLING, P.M., MANN, C.J., SHOULDERS, C.C., GRAF, D., St LEZIN, E., KURTZ, T.W., KREN, V., PRAVENEC, M., IBRAHIMI, A., ABUMRAD, N.A., STANTON, L.W., SCOTT, J. Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. **Nat. Genet.**, v. 21, n. 1, p. 76-83, 1999.

* Normas para referências bibliográficas - UNESP

AKIYAMA, T., TACHIBANA, I., SHIROHARA, H., WATANABE, N., OTSUKI, M. High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 31, n. 1-3, p. 27-35, 1996.

ALPERT, N.R., BROSSEAU, C., FEDERICO, A., KRENZ, M., ROBBINS, J., WARSHAW, D.M. Molecular mechanics of mouse cardiac myosin isoforms. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 283, n. 4, p. 1446-1454, 2002.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, TX: **American Heart Association**, 2005.

ANVERSA, P., LOUD, A.V., VITALI-MAZZA, L. Morphometry and autoradiography of early hypertrophic changes in the ventricular myocardium of adult rat: an electron microscopic study. **Lab. Invest.**, v. 35, n. 5, p. 475-483, 1976.

ATKINSON, L.L., FISCHER, M.A., LOPASCHUK, G.D. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 33, p. 29424-29430, 2002.

BALDI, A., ABBATE, A., BUSSANI, R., PATTI, G., MELFI, R., ANGELINI, A. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 34, p. 165-174, 2002.

BALDWIN, K.M., HADDAD, F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. **J. Appl. Physiol.**, v. 90, n. 1, p. 345-357, 2001.

BALKE, C.W., SHOROFKY, S.R. Alterations in calcium handling in cardiac hypertrophy and heart failure. **Cardiovasc. Res.**, v. 37, p. 290-299, 1998.

BARNES, M.J., LAPANOWSKI, K., CONLEY, A., RAFOLS, J.A., JEN, K.L., DUNBAR, J.C. High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic mu opioid receptors. **Brain Res. Bull.**, v. 61, n. 5, p. 511-519, 2003.

BAROUCH, L.A., BERKOWITZ, D.E., HARRISON, R.W., O'DONNELL, C.P., HARE, J.M. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. **Circulation**, v. 108, p. 754-759, 2003.

BELKE, D.D., BETUING, S., TUTTLE, M.J., GRAVELEAU, C., YOUNG, M.E., PHAM, M., ZHANG, D., COOKSEY, R.C., McCLAIN, D.A., LITWIN, S.E., TAEGTMEYER, H., SEVERSON, D., KAHN, C.R., ABEL, E.D. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. **J. Clin. Invest.**, v. 109, n. 5, p. 629-639, 2002.

BEN BACHIR-LAMRINI, L., SEMPORE, B., MAYET, M.H., FAVIER, R.J. Evidence of a slow-to-fast fiber type transition in skeletal muscle from spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 258, n. 2, p. 352-357, 1990.

BERK, B.C., FUJIWARA, K., LEHOUX, S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 3, p. 568-575, 2007.

BING, O.H., BROOKS, W.W., CONRAD, C.H., SEN, S., PERREAULT, C.L., MORGAN, J.P. Intracellular calcium transients in myocardium from

spontaneously hypertensive rats during the transition to heart failure. **Circ. Res.**, v. 68, n. 5, p. 1390-1400, 1991.

BING, O.H., BROOKS, W.W., ROBINSON, K.G., SLAWSKY, M.T., HAYES, J.A., LITWIN, S.E., SEN, S., CONRAD, C.H. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 27, n. 1, p. 383-396, 1995.

BING, O.H., CONRAD, C.H., BOLUYT, M.O., ROBINSON, K.G., BROOKS, W.W. Studies of prevention, treatment and mechanisms of heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat. **Heart Fail. Rev.**, v. 7, n. 1, p. 71-88, 2002.

BLUNDELL, J.E., BURLEY, V.J., COTTON, J.R., LAWTON, C.L. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 57, n. 5, p. 772-778, 1993.

BOLUYT, M.O., O'NEILL, L., MEREDITH, A.L., BING, O.H., BROOKS, W.W., CONRAD, C.H., CROW, M.T., LAKATTA, E.G. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. **Circ. Res.**, v. 75, n. 1, p. 23-32, 1994.

BOLUYT, M.O., BING, O.H.L., LAKATTA, E.G. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. **Eur. Heart J.**, v. 16, p. 19-30, 1995.

BOLUYT, M.O., BING, O.H. Matrix gene expression and decompensated heart failure: the aged SHR model. **Cardiovasc. Res.**, v. 46, n. 2, p. 239-249, 2000.

BOOZER, C.N., SCHOENBACH, G., ATKINSON, R.L. Dietary fat and adiposity: a dose-response relationship in adult male rats fed isocalorically. **Am. J. Physiol.**, v. 268, n. 4-1, p. 546-550, 1995.

BORST, S.E., CONOVER, C.F. High-fat induces increased tissue expression of TNF- α . **Life Sci.**, v. 77, p. 2156-2165, 2005.

BOTTGER, A., LANKHORST, E., VAN LITH, H.A., VAN ZUTPHEN, L.F., ZIDEK, V., MUSILOVÁ, A., SIMÁKOVÁ, M., POLEDNE, R., BÍLÁ, V., KOEN, V., PRAVENEC, M. A genetic and correlation analysis of liver cholesterol concentration in rat recombinant inbred strains fed a high cholesterol diet. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 246, n. 1, p. 272-275, 1998.

BOUSTANY, C.M., BHARADWAJ, K., DAUGHERTY, A., BROWN, D.R., RANDALL, D.C., CASSIS, L.A. Activation of the systemic and adipose rennin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 287, n. 4, p. 943-949, 2004.

BOUSTANY, C.M., BROWN, D.R., RANDALL, D.C., CASSIS, L.A. AT1-receptor antagonism reverses the blood pressure elevation associated with diet-induced obesity. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 289, n. 1, p. 181-186, 2005.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BROOKS, W.W., BING, O.H.L., CONRAD, C.H., O'NEILL, L., CROW, M.T., LAKATTA, E.G., DOSTAL, D.E., BAKER, K.M., BOLUYT, M.O. Captopril

modifies gene expression in hypertrophied and failing hearts of aged spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 30, n. 6, p. 1362-1368, 1997.

BUCHANAN, J., MAZUMDER, P.K., HU, P., CHAKRABARTI, G., ROBERTS, M.W., YUN, U.J., COOKSEY, R.C., LITWIN, S.E., ABEL, E.D. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. **Endocrinology**, v. 146, n. 12, p. 5341-5349, 2005.

CABALLERO, B. The global epidemic of obesity: an overview. **Epidemiol. Rev.**, v. 29, p. 1-5, 2007.

CAIOZZO, V.J., HADDAD, F. Thyroid hormone: modulation of muscle structure, function, and adaptative responses to mechanical loading. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, v. 24, p. 321-361, 1996.

CARROLL, J.F., SUMMERS, R.L., DZIELAK, D.J., COCKRELL, K., MONTANI, J.P., MIZELLE, H.L. Diastolic compliance is reduced in obese rabbits. **Hypertension**, v. 33, n. 3, p. 811-815, 1999.

CARROLL, J.F., TYAGI, S.C. Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. **Am. J. Hypertens.**, v. 18, n. 5, p. 692-698, 2005.

CARROLL, J.F., ZENEBE, W.J., STRANGE, T.B. Cardiovascular function in a rat model of diet-induced obesity. **Hypertension**, v. 48, n. 1, p. 65-72, 2006.

CARVALHEIRA, J.B.C., CALEGARI, V.C., ZECCHIN, H.G., NADRUZ JR, W., GUIMARÃES, R.B., RIBEIRO, E.B., FRANCHINI, K.G., VELLOSO,

L.A., SAAD, M.J.A. The cross-talk between angiotensin and insulin differentially affects phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-mediated signaling in rat heart: implications for insulin resistance. **Endocrinology**, v. 144, p. 5604-5614, 2003.

CHALKLEY, S.M., HETTIARACHCHI, M., CHISHOLM, D.J., KRAEGEN, E.W. Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 282, n. 6, p. 1231-1238, 2002.

CICOGNA, A.C., OKOSHI, M.P., OKOSHI, K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. **Rev. Soc. Cardiol. Est. São Paulo**, v. 1, p. 8-16, 2000.

CICOGNA, A.C., MATSUBARA, B.B., MATSUBARA, L.S., OKOSHI, K., GUT, A.L., PADOVANI, C.R., MEYER, M.M., OKOSHI, M.P. Volume overload influence on hypertrophied myocardium function. **Jpn. Heart J.**, v. 43, n. 6, p. 689-695, 2002.

COHN, J.N., FERRARI, R., SHARPE N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 35, p. 569-582, 2000.

COMMERFORD, S.R., PAGLIASSOTI, M.J., MELBY, C.L., WEI, Y., GAYLES, E.C., HILL, J.O. Fat oxidation, lipolysis, and free fatty acid cycling in obesity-prone and obesity-resistant rats. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 279, n. 4, p. 875-885, 2000.

COMPAGNO, V., DI LIEGRO, I., CESTELLI, A., DONATELLI, M. Effect of aging and hypertension on beta-myosin heavy chain in heart of spontaneously hypertensive rats. **Int. J. Mol. Med.**, v. 7, n. 5, p. 507-508, 2001.

CONRAD, C.H., BROOKS, W.W., ROBINSON, K.G., BING, O.H. Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure. **Am. J. Physiol.**, v. 260, n. 1, p. 136-145, 1991.

CONTI, M., RENAUD, I.M., POIRIER, B., MICHEL, O., BELAIR, M.F., MANDET, C., BRUNEVAL, P., MYARA, I., CHEVALIER, J. High levels of myocardial antioxidant defense in aging nondiabetic normotensive Zucker obese rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 286, n. 4, p. 793-800, 2004.

CONTRERAS, R.J., WILLIAMS, V.L. Dietary obesity and weight cycling: effects on blood pressure and heart rate in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 256, n. 6, p. 1209-1219, 1989.

DAL PAI, V. **Histoenzimologia: teoria e prática**. Botucatu: Instituto de Biociências – Unesp, 1995.

DHALLA, N.S., LIU, X., PANAGIA, V., TAKEDA, N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. **Cardiovasc. Res.**, v. 40, n. 2, p. 239-247, 1998.

DIETSCHY, J.M. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. **J. Nutr.**, v. 128, n. 2, p. 444-448, 1998.

DÍEZ, J., PANÍZO, A., HERNÁNDEZ, M., PARDO, J. Is the regulation of apoptosis altered in smooth muscle cells of adult spontaneously hypertensive rats? **Hypertension**, v. 29, n. 3, p. 776-780, 1997.

DIMITRIOU, S.G., RICE, H.B., CORWIN, R.L. Effects of limited access to a fat option on food intake and body composition in female rats. **Int. J. Eat. Disord.**, v. 28, n. 4, p. 436-445, 2000.

DINIZ, Y.S., CICOGNA, A.C., PADOVANI, C.R., SANTANA, L.S., FAINE, L.A., NOVELLI, E.L.B. Diets rich in saturated and polyunsaturated fatty acids: metabolic shifting and cardiac health. **Nutrition**, v. 20, p. 230-234, 2004.

DINIZ, Y.S., BURNEIKO, R.M., SEIVA, F.R., ALMEIDA, F.Q., GALHARDI, C.M., FILHO, J.L., MANI, F., NOVELLI, E.L. Diet compounds, glycemic index and obesity-related cardiac effects. **Int. J. Cardiol.**, Epub ahead of print, 2007.

DONG, F., ZHANG, X., YANG, X., ESBERG, L.B., YANG, H., ZHANG, Z., CULVER, B., REN, J. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptin-deficient ob/ob obese mice. **J. Endocrinol.**, v. 188, n. 1, p. 25-36, 2006.

DORN, G.W., FORCE, T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. **J. Clin. Invest.**, v 115, n. 3, p. 527-537, 2005.

DOURMASHKIN, J.T., CHANG, G.Q., GAYLES, E.C., HILL, J.O., FRIED, S.K., JULIEN, C., LEIBOWITZ, S.F. Different forms of obesity as a function of diet composition. **Int. J. Obes.**, v. 29, n. 11, p. 1368-1378, 2005.

DRAPER, N.R., SMITH, H. **Applied regression analysis**. 3rd ed. New York: John Wiley; 1998.

DUARTE, A.C.G.O., FONSECA, D.F., MANZONI, M.S.J., SOAVE, C.F., SENE-FIORESE, M., DÂMASO, A.R., CHEIK, N.C. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. **Rev. Nutr.**, v. 19, n. 3, p. 341-348, 2006.

DU TOIT, E.F., NABBEN, M., LOCHNER, A. A potential role for angiotensin II in obesity induced cardiac hypertrophy and ischaemic/ reperfusion injury. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 100, p. 346-354, 2005.

ECKEL, R.H., BAROUCH, W.W., ERSHOW, A.G. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the pathophysiology of obesity-associated cardiovascular disease. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2923-2928, 2002.

EMDIN, M., GASTALDELLI, A., MUSCELLI, E., MACERATA, A., NATALI, A., CAMASTRA, S., FERRANNINI, E. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. **Circulation**, v. 103, n. 4, p. 513-519, 2001.

EMTER, C.A., McCUNE, S.A., SPARAGNA, G.C., RADIN, M.J., MOORE, R.L. Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 289, n. 5, p. 2030-2038, 2005.

ESTADELLA, D., OYAMA, L.M., DÂMASO, A.R., RIBEIRO, E.B., NASCIMENTO, C.M.O. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004.

FIELDING, C.J., HAVEL, R.J., TODD, K.M., YEO, K.E., SCHOLETTER, M.C., WEINBERG, V., FROST, P.H. Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. **J. Clin. Invest.**, v. 95, n. 2, p. 611-618, 1995.

FITZGERALD, S.M., HENEGAR, J.R., BRANDS, M.W., HENEGAR, L.K., HALL, J.E. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 281, n. 2, p. 547-552, 2001.

FORMAN, D.E., CITTADINI, A., AZHAR, G., DOUGLAS, P.S., WEI, J.Y. Cardiac morphology and function in senescent rats: gender-related differences. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 30, n. 7, p. 1872-1877, 1997.

FRIEDMAN, J. E., ISHIZUKA, T., LIU, S., FARRELL, C.J., BEDOL, D., KOLETSKY, R.J., KAUNG, H.L., ERNSBERGER, P. Reduced insulin receptor signaling in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 5, p. 1014-1023, 1997.

FUKUDA, S., TSUCHIKURA, S., IIDA, H. Age-related changes in blood pressure, hematological values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/Izm, SHRSP/Izm and WKY/Izm. **Exp. Anim.**, v. 53, n. 1, p. 67-72, 2004.

FURUKAWA, L.N., KUSHIRO, T., ASAGAMI, T., TAKAHASHI, A., KANMATSUSE, K., ISHIKAWA, K. Variations in insulin sensitivity in spontaneously hypertensive rats from different sources. **Metabolism**, v. 47, n. 5, p. 493-496, 1998.

GERDES, A.M. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. **J. Card. Fail.**, v. 8, n. 6, p. 264-268, 2002.

GOLDSMITH, E.C., BORG, T.K. The dynamic interaction of the extracellular matrix in cardiac remodeling. **J. Card. Fail.**, v. 8, n. 6, p. 314-318, 2002.

HADDAD, F., BODELL, P., McCUE, S.A., HERRICK, R.E., BALDWIN, K.M. Food restriction-induced transformations in cardiac functional and biochemical properties in rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 74, n. 2, p. 606-612, 1993.

HADDAD, F., BODELL, P.W., BALDWIN, K.M. Pressure-induced regulation of myosin expression in rodent heart. **J. Appl. Physiol.**, v. 78, n. 4, p. 1489-1495, 1995.

HAJRI, T., IBRAHIMI, A., COBURN, C.T., KNAPP, F.F.Jr., KURTZ, T., PRAVENEC, M., ABUMRAD, N.A. Defective fatty acid uptake in the spontaneously hypertensive rat is a primary determinant of altered glucose metabolism, hyperinsulinemia, and myocardial hypertrophy. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 26, p. 23661-23666, 2001.

HALL, J.E., BRANDS, M.W., HENEGAR, J.R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 892, p. 91-107, 1999.

HAMANO, M., MASHIKO, S., ONDA, T., TOMITA, I., TOMITA, T. Correlation analysis of blood pressure and platelet aggregation/vascular reactivity in SHRSP, WKY, F1 and backcross generations. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.**, v. 22, n. 1, p. 107-108, 1995.

HAN, D.H., HANSEN, P.A., HOST, H.H., HOLLOSZY, J.O. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. **Diabetes**, v. 46, n. 11, p. 1761-1767, 1997.

HAYNES, W.G., MORGAN, D.A., WALSH, S.A., SIVITZ, W.I., MARK, A.L. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 25, n. 1, p. 65-69, 1998.

HEGARTY, B.D., FURLER, S.M., YE, J., COONEY, G.J., KRAEGEN, E.W. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. **Acta Physiol. Scand.**, v. 178, n. 4, p. 373-383, 2003.

HILL, J.O., MELANSON, E.L., WYATT, H.T. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. **J. Nutr.**, v. 130, n. 2, p. 284-288, 2000.

HOTAMISLIGIL, G.S., ARNER, P., CARO, J.F., ATKINSON, R.L., SPIEGELMAN, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, 1995.

IACOBELLIS, G., RIBAUDO, M.C., LETO, G., ZAPPATERRENO, A., VECCI, E., DI MARIO, U., LEONETTI, F. Influence of excess fat on cardiac

morphology and function: study in uncomplicated obesity. **Obes. Res.**, v. 10, n. 8, p. 767-773, 2002.

JALOWY, A., SCHULZ, R., HEUSCH, G. AT1 receptor blockade in experimental myocardial ischemia/ reperfusion. **Basic Res. Cardiol.**, v. 93, n. 2, p. 82-91, 1998.

JAMES, D.J., CAIRNS, F., SALT, I.P., MURPHY, G.J., DOMINICZAK, A.F., CONNELL, J.M., GOULD, G.W. Skeletal muscle of stroke-prone spontaneously hypertensive rats exhibits reduced insulin-stimulated glucose transport and elevated levels of caveolin and flotillin. **Diabetes**, v. 50, n. 9, p. 2148-2156, 2001.

JANG, I., HWANG, D., LEE, J., CHAE, K., KIM, Y., KANG, T., KIM, C., SHIN, D., HWANG, J., HUH, Y., CHO, J. Physiological difference between dietary obesity-susceptible and obesity-resistant Sprague dawley rats in response to moderate high fat diet. **Exp. Anim.**, v. 52, n. 2, p. 99-107, 2003.

JANUS, E.D., WAT, N.M.S., LAM, K.S.L., COCKRAM, C.S., SIU, S.T.S., LIU, L.J., LAM, T.H. The prevalence of diabetes, association with cardiovascular risk factors and implications of diagnostic criteria (ADA 1997 and WHO 1998) in a 1996 in a community-based population study in Hong Kong Chinese. **Diabetes**, v. 17, p. 741-745, 2000.

JOHNSON, R.A., WICHERN, D.W. **Applied multivariate statistical analysis**. 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 2002.

KACIMI, R., GERDES, A.M. Alterations in G protein and MAP kinase signaling pathways during cardiac remodeling in hypertension and heart failure. **Hypertension**, v. 41, n. 4, p. 968-977, 2003.

KAMGANG, R., MBOUNI, R.Y., N'DILLÉ, G.P., YONKEU, J.N. Cameroon local diet-induced glucose intolerance and dyslipidemia in adult Wistar rat. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 69, n. 3, p. 224-230, 2005.

KATZ, A.M. **Physiology of the Heart**. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 644p.

KAWANO, H., CODY, R.J., GRAF, K., GOETZE, S., KAWANO, Y., SCHNEE, J., LAW, R.E., HSUEH, W.A. Angiotensin II enhances integrin and alpha-actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts. **Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 273-279, 2000.

KERSHAW, E.E., FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.

KIM, B.H., SANDOCK, K.D., ROBERTSON, T.P., LEWIS, S.J., AKOH, C.C. Dietary structured lipids and phytosteryl esters: blood lipids and cardiovascular status in spontaneously hypertensive rats. **Lipids**, v. 43, n. 1, p. 55-64, 2008.

KITTS, D.D., YUAN, Y.V., GODIN, D.V. Plasma and lipoprotein lipid composition and hepatic antioxidant status in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 76, n. 2, p. 202-209, 1998.

KLESGES, R.C., ISBELL, T.R., KLESGES, L.M. Relationship between dietary restraint, energy intake, physical activity, and body weight: a prospective analysis. **J. Abnorm. Psychol.**, v. 101, n. 4, p. 668-674, 1992.

KLÖTING, I., BERG, S., KOVÁCS, P., VOIGT, B., VOGT, L., SCHMIDT, S. Diabetes and hypertension in rodent models. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 20, n. 827, p. 64-84, 1997.

KNIGHT, S.F., QUIGLEY, J.E., YUAN, J., ROY, S.S., ELMARAKBY, A., IMIG, J.D. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. **Hypertension**, v. 51, n. 2, p. 352-359, 2007.

LATRONICO, M.V., COSTINEAN, S., LAVITRANO, M.L., PESCHLE, C., CONDORELLI, G. Regulation of cell size and contractile function by AKT in cardiomyocytes. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1015, p. 250-260, 2004.

LEE, R.T., LAMMERDING, J. Signaling pathways that influence extracellular remodeling. **J. Card. Fail.**, v. 8, n. 6, p. 339-343, 2002.

LEOPOLDO, A.S. **Avaliação da função miocárdica de ratos obesos**. Botucatu, 2007. 46f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

LEVINE, T.B., LEVINE, A.B. **Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease**. Saunders Elsevier. Philadelphia, USA. 488p.

LI, S.Y., YANG, X., CEYLAN-ISIK, A.F., DU, M., SREEJAYAN, N., REN, J. Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH

oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and myosin heavy chain isozyme switch. **Diabetologia**, v. 49, p. 1434-1446, 2006.

LING, W.H., JONES, P.J.H. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. **Life Sci.**, v. 57, n. 3, p. 195-206, 1995.

LISSNER, L., HEITMANN, B.L. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 49, n. 2, p. 79-90, 1995.

LIJNEN, P.J., PETROV, V.V., FAGARD, R.H. Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. **Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.**, v. 22, n. 10, p. 709-723, 2000.

LIU, L.Q., LI, Y.X. Changes in myosin isoenzymes composition and the maximum shortening velocity in hypertrophic left ventricular muscle of rats. **Sheng Li Xue Bao**, v. 48, n. 4, p. 377-384, 1998.

LOPASCHUK, G.D., FOLMES, C.D., STANLEY, W.C. Cardiac energy metabolism in obesity. **Circ. Res.**, v. 101, n. 4, p. 335-347, 2007.

LORELL, B.H., CARABELLO, B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v. 102, n. 4, p. 470-479, 2000.

LUVARÀ, G., PUEYO, M.E., PHILIPPE, M., MANDET, C., SAVOIE, F., HENRION, D., MICHEL, J.B. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by

angiotensin II antagonism. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 18, n. 9, p. 1408-1416, 1998.

LUVIZOTTO, R.A.M. **Inter-relação da leptina e dos hormônios tireoidianos na perda de peso de ratos obesos**. Botucatu, 2007. 83f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

MALNICK, S.D., KNOBLER, H. The medical complications of obesity. **Q.J.M.**, v. 99, n. 9, p. 565-579, 2006.

MATSUBARA, L.S., MATSUBARA, B.B., OKOSHI, M.P., FRANCO, M., CICOGNA, A.C. Myocardial fibrosis rather than hypertrophy induces diastolic dysfunction in renovascular hypertensive rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 75, p. 1328-1334, 1997.

MATSUBARA, L.S., MATSUBARA, B.B., OKOSHI, M.P., CICOGNA, A.C., JANICKI, J.S. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 279, n. 4, p. 1534-1539, 2000.

MATSUBARA, L.S., NARIKAWA, S., FERREIRA, A.L.A., PAIVA, S.A.R., ZORNOFF, L.A.M., MATSUBARA, B.B. Myocardial remodeling in chronic pressure or volume overload in the rat heart. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 86, p. 126-130, 2006.

MATSUI, T., ROSENZWEIG, A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI 3-kinase and Akt. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 38, n. 1, p. 63-71, 2005.

MAZUMDER, P.K., O'NEILL, B.T., ROBERTS, M.W., BUCHANAN, J., YUN, U.J., COOKSEY, R.C., BOUDINA, S., ABEL, E.D. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts. **Diabetes**, v. 53, n. 9, p. 2366-2374, 2004.

McCROSSAN, Z.A., BILLETER, R., WHITE, E. Transmural changes in size, contractile and electrical properties of SHR left ventricular myocytes during compensated hypertrophy. **Cardiovasc. Res.**, v. 63, n. 2, p. 283-292, 2004.

MILLER, W.C., LINDEMAN, A.K., WALLACE, J., NIEDERPRUEM, M. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 52, n. 3, p. 426-430, 1990.

MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1991.

MULLINS, M.M., BANKS, R.O. Age-related changes in Na⁺ excretion in saline-loaded spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol.**, v. 231, n. 5, p. 1364-1370, 1976.

NAITO, Y., YOSHIDA, H., NAGATA, T., TANAKA, A., ONO, H., OHARA, N. Dietary intake of rapeseed oil or soybean oil as the only fat nutrient in spontaneously hypertensive rats and Wistar Kyoto rats – blood pressure and pathophysiology. **Toxicology**, v. 146, n. 2-3, p. 197-208, 2000.

NASCIMENTO, A.F. **Influência das dietas padrão e hipercalórica sobre o comportamento corporal e bioquímico de ratos Wistar**. Botucatu, 2006. 38f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

NICOL, R.L., FREY, N., OLSON, E.N. From the sarcomere to the nucleus: role of genetics and signaling in structural heart disease. **Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.**, v. 1, p. 179-223, 2000.

NORMAN, G.R., STREINER, D.I. **Biostatistics: the bare essentials**. St. Louis: Mosby; 1994.

NOVELLI, E.L., DINIZ, Y.S., GALHARDI, C.M., EBAID, G.M., RODRIGUES, H.G., MANI, F., FERNANDES, A.A., CICOONA, A.C., NOVELLI FILHO, J.L. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Lab. Anim.**, v. 41, n. 1, p. 111-119, 2007.

OKAMOTO, K., AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jpn. Circ. J.**, v. 27, p. 282-293, 1963.

OKAMOTO, K. Development and course of studies on spontaneously hypertensive rats. **Saishin Igaku**, v. 21, n. 8, p. 1878-1881, 1966.

OKAMOTO, K. Experimental hypertension, especially on spontaneously hypertensive rats. **Iryo**, v. 23, n. 3, p. 293-305, 1969.

OKERE, I.C., YOUNG, M.E., McELFRESH, T.A., CHESS, D.J., SHAROV, V.G., SABBAH, H.N., HOIT, B.D., ERNSBERGER, P., CHANDLER, M.P., STANLEY, W.C. Low carbohydrate/ high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension. **Hypertension**, v. 48, n. 6, p. 1116-1123, 2006.

OKOSHI, M.P., MATSUBARA, L.S., FRANCO, M., CICOONA, A.C., MATSUBARA, B.B. Myocyte necrosis is the basis for fibrosis in renovascular hypertensive rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 30, p. 1135-1144, 1997.

OKOSHI, K. **Estrutura e função do coração de ratos normotensos e hipertensos submetidos à restrição da ingestão alimentar: estudo *in vivo* pelo ecocardiograma e *in vitro* do coração isolado.** Botucatu, 2000. 106f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

OPARIL, S., ZAMAN, M.A., CALHOUN, D.A. Pathogenesis of hypertension. **Ann. Intern. Med.**, v. 139, n. 9, p. 761-776, 2003.

OPIE, L.H., COMMERFORD, P.J., GERSH, B.J., PFEFFER, M.A. Controversies in ventricular remodeling. **Lancet**, v. 367, n. 9507, p. 356-367, 2006.

OUWENS, D.M., BOER, C., FODOR, M., DE GALAN, P., HEINE, R.J., MAASSEN, J.A., DIAMANT, M. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signaling in rats. **Diabetologia**, v. 48, n. 6, p. 1229-1237, 2005.

PAGLIASSOTTI, M.J., HORTON, T.J., GAYLES, E.C., KOPPENHAFFER, T.A., ROSENZWEIG, T.D., HILL, J.O. Reduced insulin suppression of glucose appearance is related to susceptibility to dietary obesity in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 272, n. 4.2, p. 1264-1270, 1997.

PASCUAL, M., PASCUAL, D.A., SORIA, F., VICENTE, T., HERNANDEZ, A.M., TEBAR, F.J., VALDES, M. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. **Heart**, v. 89, n. 10, p. 1127-1129, 2003.

PAUSOVA, Z., SEDOVA, L., BERUBE, J., HAMET, P., TREMBLAY, J., DUMONT, M., GAUDET, D., PRAVENEC, M., KREN, V., KUNES, J. Segment of rat chromosome 20 regulates diet-induced augmentations in adiposity, glucose intolerance, and blood pressure. **Hypertension**, v. 41, n. 5, p. 1047-1055, 2003.

PAUSOVA, Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 15, n. 2, p. 173-178, 2006.

PERSEGHIN, G., PETERSEN, K., SHULMAN, G.I. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 27, n. 3, p. 6-11, 2003.

PETTE, D., STARON, R.S. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. **Histochem. Cell. Biol.**, v. 115, n. 5, p. 359-372, 2001.

PFEFFER, J.M., PFEFFER, M.A., FROHLICH, E.D. Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 78, n. 6, p. 957-962, 1971.

PREWITT, T.E., SCHMEISSER, D., BOWEN, P.E., AYE, P., DOLECEK, T.A., LANGENBERG, P., COLE, T., BRACE, L. Changes in body weight, body composition, and energy intake in women fed high- and low-fat diets. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 54, n. 2, p. 304-310, 1991.

RADIN, M.J., HOLYCROSS, B.J., SHARKEY, L.C., SHIRY, L., McCUNE, S.A. Gender modulates activation of renin-angiotensin and endothelin systems

in hypertension and heart failure. **J. Appl. Physiol.**, v. 92, n. 3, p. 935-940, 2002.

RATNAYAKE, W.M., L'ABBÉ, M.R., MUELLER, R., HAYWARD, S., PLOUFFE, L., HOLLYWOOD, R., TRICK, K. Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J. Nutr.**, v. 130, n. 5, p. 1166-1678, 2000.

RATTIGAN, S., HOWE, P.R., CLARK, M.G. The effect of a high-fat diet and sucrose drinking option on the development of obesity in spontaneously hypertensive rats. **Br. J. Nutr.**, v. 56, n. 1, p. 73-80, 1986.

REISER, P.J., KLINE, W.O. Electrophoretic separation and quantitation of cardiac myosin heavy chain isoforms in eight mammalian species. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. 1048-1053, 1998.

RELLING, D.P., ESBERG, L.B., FRANG, C.X., JOHSON, W.T., MURPHY, J., CARLSON, E.C., SAARI, J.T., REN, J. High-fat-diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. **J. Hypertens.**, v. 24, p. 549-561, 2006.

ROCKMAN, H.A., KOCH, W.J., LEFKOWITZ, R.J. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. **Nature**, v. 415, n. 6868, p. 206-212, 2002.

RUNDELL, V.L., MANAVES, V., MARTIN, A.F., DE TOMBE, P.P. Impact of beta-myosin heavy chain isoform expression on cross-bridge cycling kinetics. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 288, n. 2, p. 896-903, 2005.

RUSSELL, B., MOTLAGH, D., ASHLEY, W.W. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. **J. Appl. Physiol.**, v. 88, n. 3, p. 1127-1132, 2000.

SCHMITZ-PEIFFER, C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. **Cell. Signal**, v. 12, n. 9, p. 583-594, 2000.

SCHORK, N.J. Genetics of complex disease: approaches, problems, and solutions. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.**, v. 156, n. 4.2, p. 103-109, 1997.

SCHRAUWEN, P. WESTERTERP, K.R. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. **Br. J. Nutr.**, v. 84, n. 4, p. 417-427, 2000.

SCHULZE, P. C., KRATZSCH, J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. **Clin. Chim. Acta.**, v. 362, n. 1-2, p. 1-11, 2005.

SCLAFANI, A. Conditioned food preferences and appetite. **Appetite**, v. 17, n. 1, p. 71-72, 1991.

SCLAFANI, A., WEISS, K., CARDIERI, C., ACKROFF, K. Feeding response of rats to no-fat and high-fat cakes. **Obes. Res.**, v. 1, n. 3, p. 173-178, 1993.

SEDOVÁ, L., BÉRUBÉ, J., GAUDET, D., DUMONT, M., TREMBLAY, J., HAMET, P., PAUSOVÁ, Z. Diet-induced obesity delays cardiovascular recovery from stress in spontaneously hypertensive rats. **Obes. Res.**, v. 12, n. 12, p. 1951-1958, 2004.

SEGUÉS, T., SALVADÓ, J., AROLA, L., ALEMANY, M. Long-term effects of cafeteria diet feeding on Young Wistar rats. **Biochem. Mol. Biol. Int.**, v. 33, n. 2, p. 321-328, 1994.

SELVETELLA, G., HIRSCH, E., NOTTE, A., TARONE, G., LEMBO, G. Adaptative and maladaptative hypertrophic pathways: points of convergence and divergence. **Cardiovasc. Res.**, v. 63, n. 3, p. 373-380, 2004.

SETHI, J.K., HOTAMISLIGIL, G.S. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. **Semin. Cell. Dev. Biol.**, v. 10, n. 1, p. 19-29, 1999.

SEXTON, W.L., KORTHUIS, R.J., LAUGHLIN, M.H. Vascular flow capacity of hindlimb skeletal muscles in spontaneously hypertensive rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 69, n. 3, p. 1073-1079, 1990.

SHANG, W., YASUDA, K., TAKAHASHI, A., HAMASAKI, A., TAKENIRO, M., NABE, K., ZHOU, H., NAITO, R., FUJIWARA, H., SHIMORO, D., UENO, H., IKEDA, H., TOYODA, K., YAMADA, Y., KUROSE, T. Effect of high dietary fat on insulin secretion in genetically diabetic Goto-Kakizaki rats. **Pancreas**, v. 25, n. 4, p. 393-399, 2002.

SHARMA, N., OKERE, I.C., DUDA, M.K., JOHNSON, J., YUAN, C.L., CHANDLER, M.P., ERNSBERGER, P., HOIT, B.D., STANLEY, W.C. High

fructose diet increases mortality in hypertensive rats compared to a complex carbohydrate or high fat diet. **Am. J. Hypertens.**, v. 20, n. 4, p. 403-409, 2007.

SHEK, E.W., BRANDS, M.W., HALL, J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. **Hypertension**, v. 31, n. 1-2, p. 409-414, 1998.

SINAIKO, A.R., MIRKIN, B.L. Isoproterenol-evoked renin release from the in situ perfused kidney. Dose-response characteristics in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar rats. **Circ. Res.**, v. 42, n. 3, p. 381-385, 1978.

SINGH, R., ALAVI, N., SINGH, A.K., LEEHEY, D.J. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. **Diabetes**, v. 48, n. 10, p. 2066-2073, 1999.

SLAMA, M., AHN, J., VARAGIC, J., SUSIC, D., FROHLICH, E.D. Long-term left ventricular echocardiographic follow-up of SHR and WKY rats: effects of hypertension and age. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 286, n. 1, p. 181-185, 2004.

SMITH, B.K., KELLY, L.A., PIÑA, R., YORK, D.A., BRAY, G.A. Preferential fat intake increases adiposity but not body weight in Sprague-Dawley rats. **Appetite**, v. 31, n. 2, p. 127-139, 1998.

SPADY, D.K., DIETSCHY, J.M. Interaction of dietary cholesterol and triglycerides in the regulation of hepatic low density lipoprotein transport in the hamster. **J. Clin. Invest.**, v. 81, n. 2, p. 300-309, 1988.

STRACZKOWSKI, M., KOWALSKA, I., DZIENIS-STRACZKOWZKA, S., KINALSKI, M., GÓRSKI, J., KINALSKA, I. The effect of exercise training on glucose tolerance and skeletal muscle triacylglycerol content in rats fed with a high-fat diet. **Diabetes Metab.**, v. 27, n. 1, p. 19-23, 2001.

SUGDEN, P.H., CLERK, A. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. **J. Mol. Med.**, v. 76, p. 725-746, 1998.

SUN, Y., WEBER, K.T. Cardiac remodeling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. **Ann. Med.**, v. 30, n. 1, p. 3-8, 1998.

SWOAP, S.J., HADDAD, F., BODELL, P., BALDWIN, K.M. Effect of chronic deprivation on cardiac thyroid hormone receptor and myosin isoform expression. **Am. J. Physiol.**, v. 266, n. 2, p. 254-260, 1994.

SWOAP, S.J., GASTELLUM, C., BODELL, P., BALDWIN, K.M. Immunolocalization of rat cardiac beta-MHC protein expression in systemic hypertension and caloric restriction. **Am. J. Physiol.**, v. 269, n. 4 (Pt 1), p. C1034-C1041, 1995.

SWYNGHEDAUW, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiol. Rev.**, v. 79, p. 215-262, 1999.

TALMADGE, R.J., ROY, R.R. Electrophoretic separation of rat skeletal muscle myosin heavy-chain isoforms. **J. Appl. Physiol.**, v. 75, p. 2337-2340, 1993.

TARDIFF, J.C., HEWETT, T.E., FACTOR, S.M., VIKSTROM, K.L., ROBBINS, J., LEINWARD, L.A. Expression of the β (slow) -isoform of MHC

in the adult mouse heart causes dominant-negative functional effects. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 278, p. 412-419, 2000.

TEMSAH, R., NEMER, M. GATA factors and transcriptional regulation of cardiac natriuretic peptide genes. **Regul. Pept.**, v. 128, p. 177-185, 2005.

The National Academy of Sciences. Nutrient requirements of the laboratory rat. In: Nutrient requirements of laboratory animals. 4thed. Washington;1995. Available from: [http:// www.nap.edu](http://www.nap.edu). Accessed 20/08/2005.

TOU, J.C., WADE, C.E. Determinants affecting physical activity levels in animal models. **Exp. Biol. Med.**, v. 227, n. 8, p. 587-600, 2002.

TRIPPODO, N.C., FROLICH, E.D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circ. Res.**, v. 48, n. 3, p. 309-319, 1981.

VERBOEKET-VAN DE VENNE, W.P., WESTERTERP, K.R., HERMANS-LIMPENS, T.J., DE GRAAF, C., VAN HET HOF, K.H., WESTSTRATE, J.A. Long-term effects of consumption of full-fat or reduced-fat products in healthy non-obese volunteers: assessment of energy expenditure and substrate oxidation. **Metabolism**, v. 45, n. 8, p. 1004-1010, 1996.

VESCOVO, G., CECONI, C., BERNOCCHI, P., FERRARI, R., CARRARO, U., AMBROSIO, G.B., LIBERA, L.D. Skeletal muscle myosin heavy chain expression in rats with monocrotaline-induced cardiac hypertrophy and failure. Relation to blood flow and degree of muscle atrophy. **Cardiovasc. Res.**, v. 39, p. 233-241, 1998.

VULPIS, V., RICCI, S., SECCIA, T.M., LOGRANO, M., DANIELE, E., PIRRELLI, A. Aging and isomyosin pattern of the left ventricle in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. **Card.**, v. 41, n. 9, p. 877-882, 1996.

WARREN, C.M., GREASER, M.L. Method for cardiac myosin heavy chain separation by sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. **Anal. Biochem.**, v. 320, p. 149-151, 2003.

WEBER, K.T., SUN, Y., GUNTAKA, R.V. Rebuilding and remodeling following myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly of tissue repair. **Dial. Cardiovasc. Med.**, v. 4, p. 3-19, 1999.

WEBER, K.T. Fibrosis and hypertensive heart disease. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 15, n. 4, p. 264-272, 2000.

WEBER, K.T. Cardioreparation in hypertensive heart disease. **Hypertension**, v. 38, n.3, p. 588-591, 2001.

WEST, D.B., BOOZER, C.N., MOODY, D.L., ATKINSON, R.L. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. **Am. J. Physiol.**, v. 262, n. 6, p. 1025-1032, 1992.

WEST, D.B., YORK, B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 67, n. 3, p. 505-512, 1998.

WESTERTERP, K.R., VERBOEKET-VAN de VENNE, W.P., BOUTEN, C.V., de GRAAF, C., VAN HET HOF, K.H., WESTSTRATE, J.A. Energy

expenditure and physical activity in subjects consuming full-or reduced-fat products as part of their normal diet. **Br. J. Nutr.**, v. 76, n. 6, p. 785-795, 1996.

WESTERTERP, K.R., VERBOEKET-VAN de VENNE, W.P., WESTERTERP-PLATENGA, M.S., VELTHUIS-TE WIERIK, E.J., DE GRAAF, C., WESTSTRATE, J.A. Dietary fat and body fat: an intervention study. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 20, n. 11, p. 1022-1026, 1996.

WILSON, C.R., TRAN, M.K., SALAZAR, K.L., YOUNG, M.E., TAEGTMEYER, H. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats. **Biochem. J.**, v. 406, n. 3, p. 457-467, 2007.

WOODS, S.C., SEELEY, R.J., RUSHING, P.A., D'ALESIO, D.A., TSO, P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. **J. Nutr.**, v. 133, p. 1081-1087, 2003.

YACH, D., STUCKLER, D., BROWNELL, K.D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. **Nat. Med.**, v. 12, n. 1, p. 62-66, 2006.

YAMAZAKI, T., KOMURO, I., YAZAKI, Y. Signalling pathways for cardiac hypertrophy. **Cell. Signal.**, v. 10, n. 10, p. 693-698, 1998.

YE, J.M., COLQUHOUN, E.Q. Altered muscle metabolism associated with vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 275, p. 1007-1015, 1998.

YUAN, Y.V., KITTS, D.D., GODIN, D.V. Heart and red blood cell antioxidant status and plasma lipid levels in the spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rat. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 74, n. 3, p. 290-297, 1996.

YUAN, Y.V., KITTS, D.D., GODIN, D.V. Variations in dietary fat and cholesterol intakes modify antioxidant status of SHR and WKY rats. **J. Nutr.**, v. 128, n. 10, p. 1620-1630, 1998.

YUAN, Y.V., KITTS, D.D. Dietary fat source and cholesterol interactions alter plasma lipids and tissue susceptibility to oxidation in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar Kyoto (WKY) rats. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 232, n. 1-2, p. 33-47, 2002.

YUAN, Y.V., KITTS, D.D. Dietary (n-3) fat and cholesterol alter tissue antioxidant enzymes and susceptibility to oxidation in SHR and WKY rats. **J. Nutr.**, v. 133, n. 3, p. 679-688, 2003.

ZAMAN, A.K.M.T., FUJII, S., GOTO, D., FURUMOTO, T., MISHIMA, T., NAKAI, Y., DONG, J., IMAGAWA, S., SOBEL, B.E., KITABATAKE, A. Salutory effects of attenuation of angiotensin II on coronary perivascular fibrosis associated with insulin resistance and obesity. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 37, p. 525-535, 2004.

ZHANG, T., REID, K., ACUFF, C.G., JIN, C.B., ROCKHOLD, R.W. Cardiovascular and analgesic effects of a highly palatable diet in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 48, n. 1, p. 57-61, 1994.

ZORNOFF, L.A.M., CICOGNA, A.C., PAIVA, S.A., SPADARO, J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. **Rev. Soc. Cardiol. Est. São Paulo**, v. 12, n. 3, p. 371-378, 2002.

ZORNOFF, L.A.M., MATSUBARA, B.B., MATSUBARA, L.S., MINICUCCI, M.F., AZEVEDO, P.S., CAMPANA, A.O., PAIVA, S.A.R. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 86, p. 276-281, 2006.