

**LUCIANA MARIA BIGARAM ABRAHÃO**

**EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA AERÓBIA  
NO COMPLEXO VÁSCULO-ALVEOLAR NO  
PULMÃO DE RATOS**

**São Paulo**

**2009**

# Luciana Maria Bigaram Abrahão

## **Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vascular-alveolar no pulmão de ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

### **Departamento:**

Cirurgia

### **Área de Concentração:**

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

### **Orientador:**

Prof. Dr. Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro

São Paulo

2009

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2156  
FMVZ

Abrahão, Luciana Maria Bigaram

Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vasculo-alveolar no pulmão de ratos / Luciana Maria Bigaram Abrahão. – São Paulo : L. M. B. Abrahão, 2009.  
78 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2009.

Programa de Pós-Graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro.

1. Pulmão. 2. Alvéolos pulmonares. 3. Estereologia. 4. Treinamento físico aeróbio crônico. 5. Ratos I. Título.

---

**ERRATA**

	Parágrafo	Linha	Onde se lê	Leia-se
Folha Ficha catalográfica	3	1	78 f.	77 f.
Resumo	1	3	78 f.	77 f.
Abstract	1	3	78 f.	77 f.

---

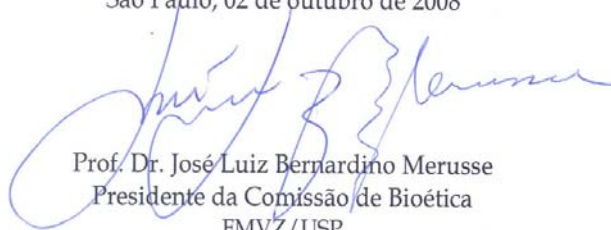


## CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vasculo-alveolar no pulmão de ratos", protocolado sob o nº1496/2008, utilizando 24 (vinte e quatro) ratos, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 01 de outubro de 2008.

We certify that the Research "effects of physical aerobic activity in the vacuole-alveolar complex of the lung of rats", utilizing 24 (twenty four) rats, protocol number 1496/2008, under the responsibility Prof. Dr. Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 10/01/08.

São Paulo, 02 de outubro de 2008



Prof. Dr. José Luiz Bernardino Merusse  
Presidente da Comissão de Bioética  
FMVZ/USP

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: ABRAHÃO, Luciana Maria Bigaram

Título: Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vaso-vascular no pulmão de ratos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEPOIS DE ALGUM TEMPO

*Depois de algum tempo você percebe a diferença,  
a sutil diferença entre dar a mão e acorrentar uma alma.*

*Começa a aceitar suas derrotas com a cabeça erguida e olhos adiante, com a graça de um adulto e não com a tristeza de uma criança.*

*E aprende a construir todas as suas estradas no hoje, porque o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, e o futuro tem o costume de cair em meio ao vão.*

*E aprende que não importa o quanto você se importe, algumas pessoas simplesmente não se importam...*

*E aceita que não importa o quão boa seja uma pessoa, ela vai feri-lo de vez em quando e você precisa perdoá-la por isso.*

*Aprende que falar pode aliviar dores emocionais.*

*Descobre que se levam anos para se construir confiança e apenas segundos para destruí-la, e que você pode fazer coisas em um instante, das quais se arrependerá pelo resto da vida.*

*Aprende que não temos que mudar de amigos se compreendemos que os amigos mudam, percebe que seu amigo e você podem fazer qualquer coisa, ou nada, e terem bons momentos juntos.*

*Descobre que as pessoas com quem você mais se importa na vida são tomadas de você muito depressa, por isso, sempre devemos deixar as pessoas que amamos com palavras amorosas, pode ser a última vez que as vejamos.*

*Aprende que as circunstâncias e os ambientes têm influência sobre nós, mas nós somos responsáveis por nós mesmos.*

*Aprende que não importa aonde já chegou, mas onde está indo, mas se você não sabe para onde está indo, qualquer lugar serve.*

*Aprende que, ou você controla seus atos, ou eles o controlarão, e que ser flexível não significa ser fraco ou não ter personalidade, pois não importa quão delicada e frágil seja uma situação, sempre existem dois lados.*

*Aprende que paciência requer muita prática.*

*Descobre que algumas vezes a pessoa que você espera que o chute quando você cai é uma das poucas que o ajudam a levantar-se.*

*Aprende que há mais dos seus pais em você do que você supunha.*

*Aprende que quando está com raiva tem o direito de estar com raiva, mas isso não te dá o direito de ser cruel.*

*Aprende que não importa em quantos pedaços seu coração foi partido, o mundo não pára para que você o conserte.*

*E você aprende que realmente pode suportar... que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais.*

*(William Shakespeare)*

## *FICO ASSIM SEM VOCÊ*

*Avião sem asa,  
Fogueira sem brasa,  
Sou eu assim, sem você  
Futebol sem bola,  
Piu-piu sem Frajola,  
Sou eu assim, sem você...*

*Porque é que tem que ser assim?  
Se o meu desejo não tem fim  
Eu te quero a todo instante  
Nem mil auto-falantes  
Vão poder falar por mim...*

*Eu não existo longe de você  
E a solidão é o meu pior castigo  
Eu conto as horas pra poder te ver,  
Mas o relógio tá de mal comigo...*

*Por que? Por que?  
Você...*

*(Composição: Abdullahi / Caca Moraes)*

*Este homem que eu admiro tanto, com todas as suas virtudes e também com seus defeitos.  
Este homem com olhar austero, sempre pronto e atento, mostrando-me o caminho da vida, que está pela  
frente.*

*Este homem alegre, mas também, às vezes, silencioso e pensativo.*

*Homem de fé, de grandes responsabilidades e lutas, generoso e amigo.*

*O abraço aconchegante a me acolher, este homem com quem aprendi a viver.*

*Este homem se chama João de Oliveira Abrahão, (in memoriam) e é você meu **PAI** a quem eu dedico mais  
essa etapa vencida e que só venci justamente porque tive um PAI que me ajudou a vencer e a viver.*

*Agradeço por todos os ensinamentos que me foi prestado.*

*Te amo!!!*



*Dedico este trabalho a Deus, pois sem Ele, nada seria possível, pois quando algumas vezes, sentindo-me desacreditada e perdida nos meus objetivos, ideais ou em minha pessoa, me fez vivenciar a delícia de alcançar esse título e de hoje estar aqui desfrutando desses momentos que são tão importantes.*

*A minha mãe Teresinnha Bigaram de Oliveira Abrahão que esteve comigo em todos os momentos de minha vida, me apoiando e me dando força para vencer cada obstáculo que surgia em minha vida, me fortalecendo a cada dia, me tornando hoje quem realmente sou. Pois tudo o que tenho e sou eu devo a ela. Mãe Te amo!*

*Aos meus irmãos Alessandro Ernani Bigaram Abrahão, João de Oliveira Abrahão Junior e Sergio Roberto Bigaram Abrahão que acreditaram em mim e de alguma forma, seja através de um conselho ou de uma briga me ensinaram a lutar, acreditar e vencer todos os objetivos que eu idealizei.*

*Ao meu namorado Leandro Roberto Frallonardo que esteve presente quase desde o início dessa minha batalha, me dando apoio, carinho, amor e compreensão em todos os momentos e dizer também que sem o seu amor eu não teria forças para continuar. Amo você!!*

## **AGRADECIMENTOS**

Considero que a elaboração de uma dissertação de mestrado é um produto coletivo, embora sua redação, responsabilidade, estresse e o dever, seja predominantemente individual, por esse motivo quero deixar registrada a minha imensa gratidão para todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para que esse trabalho fosse concretizado. Muito Obrigada a todos!

**À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, me dando oportunidade de fazer ciência de alta qualidade, aumentando ainda mais o meu conhecimento profissional e pessoal.

**A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES**, por financiar parte deste trabalho.

Ao meu orientador **Antonio Augusto Coppi Maciel Ribeiro**, pela dedicação, amizade, confiança e por me mostrar que com coragem e força tudo é possível. Agradeço imensamente a oportunidade que tive de trabalhar com uma pessoa que sabe o que é ciência de alta qualidade fazendo com que eu conhecesse os princípios da profissão e da pesquisa, me tornando assim uma pessoa profissionalmente melhor.

Ao Professor **Dr. Romeu Rodrigues de Souza** pela amizade, confiança e por me apresentar ao Laboratório de Estereologia Estocástica

e Anatomia Química (LSSCA), onde hoje realizo um grande sonho: De ser MESTRE!

A Professora **Julia Maria Matera** do Departamento de Cirurgia, pela amizade e auxílio nos momentos precisos.

As Professoras **Dr<sup>a</sup> Silvia Renata Gaido Cortopassi**, **Dr<sup>a</sup> Lisete Compagno Micheline** e **Dr<sup>a</sup> Zuleica Bruno Fortes** pela ajuda nas análises hemodinâmicas e bioquímicas, e pela confiança em meu trabalho.

Ao meu grande amigo **Silvio Pires Gomes** pela ajuda incondicional em todos os momentos, e da mais valiosa e verdadeira amizade que foi construída entre nós, e ainda quero dizer que nossa amizade será levada para todo o sempre em meu coração, pois para mim é mais que um amigo, é um IRMÃO. Conte sempre comigo para o que der e vier. TE ADORO MUITÃO!!

A minha amiga **Aliny Antunes Barbosa Lobo Ladd**, não quero agradecer apenas pela amizade e pela ajuda para a realização deste trabalho, mas pela FORÇA que me deu em todos os momentos difíceis (que não foram poucos) durante essa jornada que agora estamos terminando juntas.

Ao meu amigo **Fernando Vagner Lobo Ladd**, pelos momentos de descontração em um "boteco na esquina" e nas horas intelectuais deixando a minha carreira profissional ainda mais rica com os seus conhecimentos.

A minha amiga e companheira de trabalho **Andrea Almeida Pinto da Silva** pela amizade e pelo carinho, quero agradecer também pela ajuda especial, pois sem você a concretização desse trabalho seria mais difícil.

Ao meu amigo **Demilto Yamaguchi da Pureza** que mesmo distante sua ajuda foi de grande importância para a realização desse trabalho e nos momentos em que estava presente me proporcionou momentos de alegria e descontração.

Ao meu amigo **Felipe da Roza Oliveira** pelas ajudas específicas na parte de informática, pelas incansáveis caronas e pela amizade que nasceu na Universidade São Judas e cresceu e se fortaleceu aqui na USP.

A minha amiga **Eliane Muniz** que com sua esperteza e agilidade me ajudou na parte prática desse trabalho, e paralelo a isso nasceu uma amizade que respeito muito e quero levá-la comigo para sempre.

A minha amiga **Tais Harumi de Castro Sasahara** pela ajuda essencial e profissional neste trabalho e pela amizade que surgiu entre nós.

A minha amiga **Fernanda Pereira Vieira** pela amizade que nasceu aqui e hoje nos tornamos companheiras de trabalho.

A minha amiga **Ana Paula Frigo Moura** pela amizade e pela convivência que possa surgir.

A minha prima querida **Lucélia Henrique Ribeiro**, que apesar não parar de falar um só minuto, me ajudou na correção dos últimos detalhes dessa dissertação.

Aos meus amigos da Universidade São Judas Tadeu: **Mariana Papalardo, Ana Keyla de Lacerda Duran e Victor Yoshioca Salermo**, que mesmo em caminhos diferentes me deram apoio e a nossa amizade se tornou ainda mais forte, me mostrando que verdadeiras amizades não são temporárias.

## RESUMO

Abrahão, L.M.B. **Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vasculo-alveolar no pulmão de ratos.** [Effects of physical activity on the vasculo-alveolar complex of the rat's lung]. 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

O treinamento físico aeróbio crônico regular provoca importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que influenciam o sistema cardiovascular. O presente trabalho teve como objetivo estudar os efeitos do treinamento físico aeróbio crônico, na citoarquitetura alveolar dos pulmões de ratos Wistar, sob os aspectos morfoquantitativo e funcional, bem como avaliar o efeito do treinamento na modulação da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial (PA), no perfil bioquímico (lactato, hemogasometria, glicemia e perfil lipídico: triglicérides, colesterol total, colesterol fracionado). Desta forma foram utilizados quinze ratos Wistar machos, com idade de 60 dias, que receberam ração própria para roedores e água sem restrição, e foram divididos em três grupos, sendo eles: Controle etário (CE, n=5), saudável sedentário (SS, n=5) e saudável treinado (ST, n=5). Após os registros de todos os parâmetros hemodinâmicos supracitados, os animais foram eutanasiados e fixados por perfusão com solução de formoldeído (4%), sendo o mesmo fixador instilado pela traquéia e perfundido via tronco pulmonar. Métodos estereológicos foram empregados para estimar o número total de aberturas alveolares pulmonares, bem como o volume do pulmão (Princípio de Cavalieri). A pressão arterial sistólica (PAS) foi 140,87 mmHg para o CE, 146,70 mmHg para o SS e 149,53 mmHg para o ST ( $p = 0,137$ ) A pressão arterial diastólica (PAD) foi 115,83 mmHg para o CE, 107,00 mmHg para o SS e 105,39 mmHg para o ST ( $p = 0,0004$ ). A pressão arterial média (PAM) foi 128,93 mmHg para o CE, 125,22 mmHg para o SS e 125,34 mmHg para o ST ( $p = 0,332$ ). A FC foi 388,40 bpm para o CE, 379,83 bpm para o SS e 370,85 bpm para o ST ( $p = 0,381$ ). O volume do pulmão foi 1,05 cm<sup>3</sup> para o CE, 1,24 cm<sup>3</sup> para o SS e 0,95 cm<sup>3</sup> para o ST ( $p = 0,484$ ). O número de aberturas alveolares pulmonares foi 21x10<sup>6</sup> para o CE, 25x10<sup>6</sup> para o SS e 38x10<sup>6</sup> para o ST ( $p = 0,02$ ). Os resultados desse estudo

sugerem que o treinamento físico aeróbio crônico em ratos promove um melhor estado hemodinâmico e um aumento no número de aberturas alveolares do pulmão dos animais exercitados.

Palavras-chave: Pulmão. Alvéolos pulmonares. Estereologia. Treinamento físico aeróbio crônico. Ratos.

## ABSTRACT

Abrahão, L.M.B. **Effects of the physical activity on the vasculo-alveolar complex of the rat's lung.** [Efeitos da atividade física aeróbia no complexo vásculo-alveolar no pulmão de ratos] 2009. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The cardiovascular system is subject to important autonomic and haemodynamic adaptation by virtue of regular physical training. The aim of this study was to describe the effects of a treadmill physical training on the alveolar cytoarchitecture of the rat's lung from a morphoquantitative and functional point of view. Additional aims were to quantify the heart rate (HR), arterial pressure (AP), lactate, arterial blood gases, glucose, triglycerides, total and fractional cholesterol. For this purpose fifteen 60-day-old male Wistar rats were used. Animals were divided into three groups: age control (CE, n=5), sedentary (SS, n=5) and trained rats (ST, n=5). After recording the haemodynamic parameters, the animals were euthanised and perfusion-fixed with a 4 % formaldehyde solution, which was also intratracheally instilled. Design-based stereological methods were applied for estimating the total number of alveolar openings as well as the lung volume using Cavalieri's principle. The systolic arterial pressure (SAP) was 140.87 mmHg for the CE, 146.7 mmHg for the SS and 149.53 mmHg for the ST group ( $p=0.137$ ). The diastolic arterial pressure (DAP) was 115.83 mmHg for the CE, 107 mmHg for the SS and 105.39 mmHg for the ST group ( $p=0.0004$ ). The mean arterial pressure (MAP) was 128.93 mmHg for the CE, 125.22 mmHg for the SS and 125.34 mmHg for the ST group ( $p=0.332$ ). HR was 388.4 bpm for the CE, 379.83 bpm for the SS and 370.85 bpm for the ST group ( $p=0.381$ ). The lung volume was 1.05 cm<sup>3</sup> for the CE, 1.24 cm<sup>3</sup> for the SS and 0.95 cm<sup>3</sup> for the ST group ( $p=0.484$ ). The total number of alveolar openings alveolar was  $21 \times 10^6$  for the CE,  $25 \times 10^6$  for the SS and  $38 \times 10^6$  for the ST group ( $p=0.02$ ). The main findings of this research suggest that low-intensity treadmill physical training improves the haemodynamic parameters and increases the total number of alveolar openings of trained rats.

Keywords: Lung. Alveolar openings. Design-based stereology. Low-intensity physical training. Rats



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	23
2.1.1 Análise Hemodinâmica.....	23
2.1.2 Perfil Bioquímico.....	23
2.1.3 Sistema Alveolar.....	24
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	26
3.1 PULMÃO.....	26
3.1.1 Anatomia e Histofisiologia.....	26
3.1.2 Histologia dos Alvéolos.....	27
<b>3.2 ASPECTOS QUANTITATIVOS</b> .....	27
3.3 ATIVIDADE FÍSICA.....	29
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
4.1 MATERIAIS.....	33
4.1.1 ANIMAIS.....	33
4.2 MÉTODOS.....	34
<b>4.2.1 Treinamento físico</b> .....	34
<b>4.2.2 Análise hemodinâmica</b> .....	35
4.2.2.1 Canulação dos animais para registro da pressão arterial e da frequência cardíaca.....	35
4.2.2.2 Registro da pressão arterial e da frequência cardíaca.....	36
<b>4.2.3 Perfil Bioquímico</b> .....	37
4.2.3.1 Determinação da concentração do lactato sanguíneo durante o exercício.....	37
4.2.3.2 Hemogasometria.....	37
4.2.3.3 Glicose.....	38
4.2.3.4 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol fracionado, colesterol total).....	38
4.2.4 Estudo Histológico.....	38
4.2.4.1 Estudo Estereológico "Design Based".....	40
4.2.4.2 Volume do pulmão (Vp).....	40
4.2.4.3 Número total de aberturas alveolares (W).....	42
4.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
<b>5 RESULTADOS</b> .....	45
5.1 RESULTADOS ESPECÍFICOS.....	45
5.1.1 Avaliação do peso corporal.....	45
5.1.2 Avaliação do teste de esforço máximo TEM.....	46
5.1.3 Análise hemodinâmica.....	48
<b>5.1.4 Perfil bioquímico</b> .....	51
5.1.4.1 Lactato.....	51
5.1.4.2 Glicemia.....	52
5.1.4.3 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol fracionado, colesterol total).....	53
5.1.4.4 Hemogasometria.....	55
5.1.5 Sistema Alveolar.....	56
5.1.5.1 Volume Pulmonar.....	56
5.1.5.2 Número total de aberturas alveolares (W).....	57
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	60
6.1 PESO CORPORAL.....	60

6.2 ANÁLISE HEMODINÂMICA.....	60
6.3 PERFIL BIOQUÍMICO.....	62
<b>6.3.1 Lactato.....</b>	<b>62</b>
<b>6.3.2 Hemogasometria.....</b>	<b>63</b>
<b>6.3.3 Glicemia.....</b>	<b>63</b>
<b>6.3.4 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol fracionado, colesterol total)...</b>	<b>64</b>
6.4 ESTUDO ESTEREOLÓGICO DO SISTEMA ALVEOLAR.....	65
<b>6.4.1 Volume pulmonar.....</b>	<b>65</b>
<b>6.4.2 Número Total.....</b>	<b>66</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>70</b>

# Introdução

---

---

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

Os pulmões desempenham múltiplas funções, mas a principal delas é a de servir de encontro entre o ar fresco que é inalado e o sangue venoso misto, e esse encontro acontece nos alvéolos, que são estruturas muito delgadas (menos de 0,1  $\mu\text{m}$  de espessura) com vasta área de superfície (aproximadamente 70  $\text{m}^2$  no adulto), localizadas no final dos bronquíolos, onde se realiza a hematose pulmonar (trocas gasosas) (MANÇO, 1998).

Os alvéolos são formados para aumentar a densidade das trocas gasosas sobre a superfície das vias aéreas, facilitando assim a difusão do oxigênio para os capilares (WEIBEL, 2008).

Jung et al. (2005), realizaram um estudo quantitativo estereológico nos pulmões de ratos adultos deficientes de vitaminas A e D, com ênfase especial na arquitetura alveolar e nas células tipo II (que são dependentes das vitaminas A e D).

O número dos alvéolos é um determinante estrutural vital da arquitetura do pulmão. Embora a pergunta "quantos alvéolos estão presentes no pulmão humano?", parece ser muito simples, é certamente difícil de responder na prática. Isto é, devido ao fato que os alvéolos não são partículas discretas, separadas, mas constituem um grupo de estruturas saculares abertas ou conectadas contendo superfícies irregulares pronunciadas cujas aberturas e conexões impossibilitam sua caracterização como partículas individuais em seções histológicas (OCHS et al., 2004).

No entanto, o conhecimento do número total de alvéolos é de fundamental importância para a compreensão do desenvolvimento e da morfopatogênese das doenças pulmonares (OCHS et al., 2004).

Ochs et al. (2004), estimaram o número total de aberturas alveolares no pulmão humano utilizando métodos microscópicos com delineamento estereológico e forneceram dados de relevância para clínicos e cirurgiões cardiotorácicos. Foi a primeira vez que o número total de aberturas alveolares foi estimado de forma imparcial e confiável por métodos tridimensionais com delineamento estereológico.

---

---

Cheng et al. (2003) exploraram o papel da atividade física na manutenção da função cardíaca e respiratória em pessoas saudáveis e concluíram que a atividade física em indivíduos não-fumantes ou fumantes está associada com manutenção da aptidão cardiorrespiratória. A mudança nos hábitos de atividade física foi associada às mudanças na aptidão cardiorespiratória.

O treinamento físico pode provocar alterações neurovegetativas e cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada em ratos normotensos jovens (NEGRÃO et al., 1992) ou idosos (DE ANGELIS et al., 1997) e em humanos (FRICK, 1967; KATONA et al., 1982). As causas da redução da frequência cardíaca (FC), ainda permanecem controversas. Estudos em ratos jovens demonstram diminuição do tônus vagal, diminuição da atividade simpática e alteração nas células marca-passo (NEGRÃO et al., 1992), mas em ratos velhos estas alterações não foram evidenciadas, sendo sugeridos mecanismos como a diminuição do estresse oxidativo (DE ANGELIS et al., 1997) e a hipertrofia cardíaca (SIGVARDSSON et al., 1977) como possíveis mecanismos responsáveis pela bradicardia.

Uma série de ajustes acontece durante a execução da atividade física. Dentre eles, é essencial a regulação da função cardíaca, promovida, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo. Esse sistema regula o que chamamos de balanço simpático-vagal cardíaco, organizando a função cardíaca de acordo com as demandas orgânicas e teciduais, obedecendo às informações que partem dos centros superiores do sistema nervoso central e dos receptores periféricos. Assim é de supor que essa regulação cardíaca ocorra batimento a batimento, condição observada desde a situação de repouso, e ampliada durante a atividade física (PASCHOAL, 1999).

Várias adaptações fisiológicas ocorrem e, dentre elas, as relacionadas à função cardiovascular durante o exercício. Ao iniciarmos uma atividade física, um dos efeitos mais precoces sobre o sistema cardiovascular é o aumento da FC. Esse aumento ocorre de forma linear e proporcional ao aumento da intensidade de exercício. Assim, durante a atividade submáxima de treinamento físico, a FC aumenta até a intensidade-alvo e é mantido constante durante a execução do exercício. Já em uma atividade física progressiva máxima, como a que ocorre durante o teste de esforço máximo, a FC aumenta de forma linear e proporcional ao

---

---

aumento da potência executada, até a interrupção do esforço por exaustão do indivíduo. Basicamente, esse aumento na frequência cardíaca durante o exercício ocorre por dois mecanismos principais: 1) diminuição no tônus vagal sobre o coração, o que por si só já provoca aumento da FC; e 2) ativação do componente simpático sobre o coração. Essa intensificação simpática ocorre de forma progressiva, proporcional à potência executada (RONDON et al., 2005).

Sendo o alvéolo a unidade morfofuncional pulmonar e, podendo estar implicado nos eventos que caracterizam os distúrbios da homeostase respiratória, é possível observar que a literatura ainda é muito incipiente no que tange as adaptações morfoquantitativas que possam ocorrer no órgão durante a sobrecarga metabólica oriunda do treinamento físico aeróbio crônico, quer seja em indivíduos atletas, querem seja naqueles de vida sedentária. Ainda, no âmbito da medicina veterinária esportiva (equina e canina), não há qualquer informação de como os pulmões destes animais se adaptam aos diferentes tipos de treinamento a que são comumente submetidos, assim como, qual seria a resposta compensatória destes órgãos no advento de doenças respiratórias que acometem estes animais (OCHS et al., 2004).

Desta forma, a presente pesquisa teve como objetivo estudar os mecanismos de adaptação do sistema alveolar pulmonar quando submetido à sobrecarga funcional oriunda do treinamento exercício físico aeróbico crônico. Espera-se que esta pesquisa tenha gerado dados de relevância para pneumologistas e profissionais ligados a fisioterapia e fisiologia do exercício (em animais e em humanos).

# Objetivos

---

---

---

---

## 2 OBJETIVOS

Estudar os mecanismos de adaptação do sistema alveolar pulmonar quando submetido à sobrecarga funcional oriunda do treinamento exercício físico aeróbio crônico

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### 2.1.1 Análise Hemodinâmica

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- ✎ Pressão arterial: (diastólica (PAD), sistólica (PAS) e média (PAM))
- ✎ Frequência cardíaca média (FC)


#### 2.1.2 Perfil Bioquímico


Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- ✎ Lactato
- ✎ Hemogasometria: (Pressão parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), Pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), Saturação de oxihemoglobina (SatO<sub>2</sub>), Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) e pH sanguíneo)
- ✎ Glicemia
- ✎ Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, colesterol fracionado)



### 2.1.3 Sistema Alveolar

 Volume pulmonar ( $V_{REF}$ )

 Número total de aberturas alveolares ( $W$ )

Revisão de Literatura

---

---

---

---

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

As literaturas consultadas para embasamento científicos mais relevantes serão descritas a seguir:

#### 3.1 PULMÃO

##### 3.1.1 Anatomia e Histofisiologia

Os pulmões são órgãos pares e apresentam estruturas altamente organizadas, que consistem em ductos contendo ar, vasos sanguíneos e os tecidos elásticos e conjuntivos. Após emergirem da traquéia, os brônquios entram no hilo pulmonar, encontra-se com as artérias e veias pulmonares, tecido conjuntivo, linfonodos e nervos. Os brônquios vão subdividindo-se formando os bronquíolos terminais, bronquíolos alveolares, ductos alveolares e alvéolos pulmonares (NEVES et al., 2000).

A circulação sanguínea no pulmão compreende vasos nutridores e vasos funcionais ou regenerativos. A circulação funcional está representada pelas artérias e veias pulmonares. As artérias pulmonares são do tipo elástico e, dentro dos pulmões, estas artérias se ramificam, sendo seus ramos envolvidos pela adventícia dos brônquios e bronquíolos. Os vasos nutridores compreendem as artérias ramos da aorta torácica e as veias bronquiais, que desembocam na veia ázigos, hemiázigos e intercostais posteriores. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

---

---

### 3.1.2 Histologia dos Alvéolos

Os alvéolos constituem as últimas da porção respiratória dos pulmões, cujas paredes são constituídas por uma camada epitelial fina, associada a capilares sanguíneos. Essa parede alveolar é comum a dois alvéolos vizinhos e fala-se, portanto em parede ou septo interalveolar, que consiste em duas camadas de epitélio pavimentoso simples separado por capilares sanguíneos, fibras reticulares e elásticas, fibroblastos e outros elementos de tecido conjuntivo constituinte.

A parede interalveolar é formada por três tipos celulares principais: 1°) células endoteliais dos capilares que são as mais numerosas e têm o núcleo um pouco menor e mais alongado sendo o endotélio do tipo contínuo não fenestrado, 2°) pneumócitos do tipo I: tem o núcleo achatado e são muito separados uns dos outros, o citoplasma é muito delgado e apresenta desmossomos, conectando células vizinhas e 3°) pneumócitos do tipo II apresentando núcleos maiores e mais vesiculosos em relação as demais células da parede interalveolar. O citoplasma não se adelgaça e aparece vacuolizado à microscopia de luz óptica apresentam retículo endoplasmático rugoso e desenvolvido e destacam-se microvilos na sua superfície livre, os corpos multilamelares, que contêm fosfolipídios, proteínas, glicosaminoglicanas e são continuamente sintetizados e liberados pelos pneumócitos tipo II (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

O líquido surfactante pulmonar (LSP) é uma mistura complexa de lipídios, predominantemente fosfolipídios, e proteínas surfactantes (SP). Tem como função diminuir a tensão superficial impedindo o colapso alveolar durante o processo da respiração. Os componentes do LSP são armazenados, secretados, e reciclados principalmente pelos pneumócitos tipo II (SCHMIEDL et al., 2005).

### 3.2 ASPECTOS QUANTITATIVOS

Uma quantificação da cavidade nasal, da laringe e da traqueobronquial foi realizada após a inalação de agentes tóxicos pelas vias aéreas condutoras.

---

---

Processamento *in vivo* de imagens da cavidade nasal, laringe das vias aéreas fornece detalhes anatômicos de toda via aérea. Comprimentos, diâmetros e áreas de superfície podem ser diretamente medidas em espécimes fixados usando um estereomicroscópio. As vias aéreas selecionadas são cortadas em pedaços pequenos usando um "fracionador" para amostragem uniforme. O número de células é estimado usando um "disector". Volumes são estimados usando medidas experimentais, enquanto áreas de comprimento e superfície são estimadas isotropicamente. A discrepância biológica verdadeira e a discrepância de amostragem média da medida estereológica definem a amostragem mínima exigida para alcançar estimativas precisas da cavidade nasal, laringe e nas vias aéreas condutoras (HYDE et al., 2006).

Os estudos morfoquantitativos do pulmão foram conduzidos por meio de métodos estereológicos que estimaram os parâmetros tridimensionais, obtidos em seções histológicas bidimensionais. (WEIBEL et al., 2006).

Do Ponto de vista prático, estereologia é um conjunto de métodos de amostragem e estimativas imparciais utilizando geometria espacial e tendo uma robusta fundamentação matemática e estatística. Isto é demonstrado em vários exemplos. Os métodos estereológicos são precisos, eficientes e imparciais, sendo que a precisão das estimativas depende principalmente do tipo de amostragem e da aplicação de métodos estereológicos (WEIBEL et al., 2006).

A análise de métodos quantitativos do pulmão é de longa e bem sucedida tradição. A aplicação de novos métodos estereológicos vem sendo utilizada em diferentes estruturas, como por exemplo: alvéolos, células do parênquima, organelas e proteínas. Os números de Euler das aberturas alveolares são obtidos usando disector físico à microscopia de luz, é uma estimativa imparcial e direta do número alveolar. Por meio de imunocitoquímica e estereologia acurada, pode analisar a proteína surfactante. Com desenvolvimento de novos métodos estereológicos pode-se atualmente proceder uma análise pulmonar quantitativa, assim como, acompanhar o desenvolvimento de doenças pulmonares (OCHS, 2006).

BOLLÉ et al. (1999) estudaram o número e o volume de corpos neuropiteliais pulmonares (NEB) em ratos com idade de 1 e 4 semanas, usando princípios estereológicos e técnicas sistemáticas de amostragem. Uma diminuição significativa

---

---

foi encontrada no número de corpos neuroepiteliais entre os ratos de 1 e 4 semanas e dentro de cada grupo etário.

### 3.3 ATIVIDADE FÍSICA

Pitta et al. (2005) observaram que a avaliação quantificação da atividade física na vida diária em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem aumentado o interesse clínico. Porém, uma comparação detalhada com pacientes saudáveis não está disponível. O tempo gasto ativamente durante a vida diária é relacionado à função pulmonar, força muscular máxima, e a capacidade de exercício funcional. Os autores avaliaram intensidade de movimento em 50 pacientes com idade média de 64 anos e 25 indivíduos saudáveis de idade média de 66 anos, e foi observado que pacientes com DPOC são notadamente inativos na vida diária.

Cheng et al. (2003) exploraram o papel da atividade física na manutenção da função cardíaca e respiratória em pessoas saudáveis e concluíram que a atividade física em indivíduos não-fumantes ou fumantes é associada com manutenção da aptidão cardiorespiratória. A mudança nos hábitos de atividade física foi associada à mudanças na aptidão cardiorespiratória.

O treinamento físico pode provocar alterações neurovegetativas e cardiovasculares importantes. Bradicardia de repouso foi verificada em ratos normotensos jovens (Negrão et al., 1992), ou velhos (De Angelis et al., 1997) e em humanos (FRICK, 1967; KATONA et al., 1982). As razões da redução da FC ainda permanecem controversas. Estudos em jovens demonstram diminuição do tônus vagal, diminuição da atividade simpática e alteração nas células marca-passo (NEGRÃO et al., 1992), mas em ratos velhos estas alterações não foram evidenciadas, sendo sugeridos mecanismos como a diminuição do estresse oxidativo (DE ANGELIS et al., 1997) e a hipertrofia cardíaca (SIGVARDSSON et al., 1977) como possível mecanismo responsável pela bradicardia.

---

---

Durante os exercícios dinâmicos observa-se aumento da PAS e manutenção ou redução da PAD (FORJAZ et al., 1998). Essas respostas são tanto maiores quanto maior for a intensidade do exercício, mas não se alteram com a duração do exercício, caso ele seja realizado numa intensidade inferior ao limiar anaeróbio.

Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não-farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias entre os quais o diabetes (JENNINGS et al., 1986, WALLBERG et al., 1988, TIPTON et al., 1991).

Durante o exercício ocorre considerável aumento das funções de bioenergia muscular, elevando as reações necessárias à resposta ao aumento das trocas gasosas pelos sistemas cardiovascular e respiratório (HODGSON; ROSE, 1994).

Existem fortes e consistentes evidências de que uma única sessão de exercício pode, agudamente, reduzir triglicérides e aumentar o HDL, reduzir a pressão arterial, melhorar a sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose. Tais observações sugerem que ao menos alguns dos efeitos do treinamento físico nos fatores de risco de doenças cardiovasculares podem ser o resultado do exercício recente (THOMPSON et al., 2001).

No que tange ao sexo, nos últimos 20 anos, diferenças determinantes têm sido encontradas entre homens e mulheres para o exercício dinâmico (atividades recreativas e dinâmicas). A participação de mulheres nas atividades esportivas competitivas e recreativas tem aumentado mundialmente e está universalmente comprovado que a prática de atividade física regular é benéfica para a saúde, independentemente do sexo. As mulheres têm tipicamente menor volume pulmonar e fluxo expiratório máximo (SHEEL et al., 2004).

Diferenças no ciclo ventilatório ligadas ao ciclo menstrual e ao sexo masculino tem sido também reportadas, embora de significado funcional ainda obscuro. A limitação de fluxo expiratório tem sido também reportada em mulheres. Limitação do sistema pulmonar, em particular exercício-induzido, hipóxia arterial, tem sido reportadas tanto em homens quanto em mulheres; porém, uma prevalência sexual não é conhecida. A literatura sugere que há diferenças respiratórias ligadas ao sexo durante a atividade física. Porém, os estudos comparativos entre sexos são

incomuns, pois necessitam de critérios de avaliação mais objetivos (SHEEL et al., 2004).



## Materiais e Métodos

---

---

---

---

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados e os métodos empregados neste trabalho serão apresentados como se segue:

### 4.1 MATERIAIS

#### 4.1.1 ANIMAIS

Foram utilizados 15 ratos machos adultos da linhagem Wistar com idades de 60 dias e com peso corporal de 280 gramas, provenientes do Biotério do Departamento de Patologia (VPT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), Brasil. Os ratos foram mantidos em caixas de polietileno com dimensões de 41cm x 34cm x 16cm, contendo no máximo quatro animais por caixa, em local com temperatura ambiente controlada entre 22 - 24 C e com ciclo de alternância claro/escuro de 12 horas. A ração padrão para roedores AIN-93G dieta normal de proteína - Rhostrer Indústria e Comércio Ltda<sup>®</sup> e a água foi administrada "*ad libitum*".

Os animais foram subdivididos aleatória e sistematicamente em três grupos:

Grupo I (controle etário) – 5 animais: Constituído de ratos saudáveis com idade de 60 dias, peso entre 220 a 230 gramas, que não foram submetidos ao protocolo de treinamento físico aeróbio crônico. A finalidade desse grupo foi verificar se as alterações no sistema alveolar pulmonar foram devido à idade ou ao treinamento físico.

Grupo II (sedentários) – 5 animais: Constituído de ratos saudáveis com idade de 60 dias, com peso inicial entre 220 a 230 gramas, que não foram submetidos ao protocolo de treinamento físico aeróbio crônico.

---

---

Grupo III (treinados) – 5 animais: Constituídos de ratos saudáveis com idade de 60 dias, com peso entre 220 a 230 gramas, que foram submetidos ao protocolo de treinamento físico aeróbio crônico durante 10 semanas.

## 4.2 MÉTODOS

Todo o procedimento foi aprovado pela comissão bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo nº 1496/2008.

### 4.2.1 Treinamento físico

Antes do início do treinamento físico aeróbio crônico, todos os animais de todos os grupos foram submetidos a um protocolo de teste de esforço máximo (TEM) em esteira ergométrica INBARSPORT<sup>®</sup> no início (60 dias de vida), na quinta semana e no final do programa de treinamento físico aeróbio crônico. Antes da realização do TEM inicial, todos os grupos foram adaptados na esteira ergométrica (10 minutos a 0,3 Km/h) durante 5 dias. O TEM serviu de base para prescrição do treinamento físico aeróbio crônico para os grupos treinados bem como para evidenciar melhora na capacidade física após o período de treinamento físico aeróbio crônico. O TEM consiste em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atinja a exaustão. O tempo do TEM e a velocidade da última carga de exercício foi utilizada para avaliar a capacidade do treinamento físico aeróbio crônico de cada grupo nos diferentes momentos do protocolo.

Os ratos treinados foram submetidos a um protocolo de treinamento físico aeróbio crônico em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 10 semanas (5 dias por semana) e intensidade de 50 a 60% da velocidade máxima no teste de esforço inicial, conforme previamente descrito. Durante o programa de treinamento, os animais do grupo saudável sedentário correriam na esteira por 5

minutos, uma vez por semana, na velocidade de 0,4 km, para mantê-los adaptados à esteira. (Figura 1) (DE ANGELIS et al., 1997, 1999 ; CAVALCANTI et al., 2009).



Figura 1- Animais submetidos ao protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica

## 4.2.2 Análise hemodinâmica

### 4.2.2.1 Canulação dos animais para registro da pressão arterial e da frequência cardíaca

No dia anterior aos registros diretos de pressão arterial e de frequência cardíaca, os ratos foram anestesiados com cloridrato de ketamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis®) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer®) e colocados em decúbito dorsal. Foi realizada uma pequena incisão na região interna da coxa para implantação de uma cânula na artéria femoral, para registro direto da

pressão arterial. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria femoral, a cânula foi exteriorizada no dorso do animal, na região cervical e fixadas com fio de algodão na pele (Figura 2). As cânulas foram confeccionadas com tubos de Policloreto de Vinila (Abbott®) equivalente ao polietileno PE10 e PE50. Estes foram soldados por aquecimento e logo após, as cânulas foram preenchidas com solução fisiológica e mantidas ocluídas com pinos de aço inoxidável (MAEDA et al., 1995; DE ANGELIS et al., 1999, 2000).



Figura – 2 (A) Animais anestesiados e colocados em decúbito dorsal; (B) incisão na região interna da coxa para implantação da cânula na artéria femoral; (C) cânula exteriorizada na região cervical.

#### 4.2.2.2 Registro da pressão arterial e da frequência cardíaca

Vinte e quatro horas após a canulação e estando o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 30 cm (PE-50), permitindo livre movimentação do animal na caixa (repouso) e pela esteira (exercício), durante todo o período do experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético (Blood Pressure XDCR, Kent© Scientific, Litchfield, CT, EUA®) que, por sua vez, estará conectada a um pré-amplificador (STEMTECH BPMT- 2, Quintron Instrument© Inc, Milwaukee, EUA®). O sinal analógico da pressão arterial pulsátil foi convertido para digital e, em seguida, gravado em um computador (Dell,

---

---

Pentium III 866MHz<sup>®</sup>). A frequência cardíaca e a pressão arterial foram analisadas batimento a batimento no programa AT/CODAS<sup>®</sup> numa frequência de amostragem de 2 kHz por canal. Este programa permite a detecção de máximos e mínimos da curva de pressão batimento a batimento, fornecendo os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). A pressão arterial média (PAM) foi obtida a partir do cálculo da área sob a curva. A frequência cardíaca (FC) foi determinada a partir do intervalo entre dois picos sistólicos (MAEDA et al., 1995; DE ANGELIS et al., 1999, 2000).

### **4.2.3 Perfil Bioquímico**

#### **4.2.3.1 Determinação da concentração de lactado sanguíneo durante o exercício**

A concentração de lactato sanguínea foi determinada durante o repouso e ao final do teste de esforço, no final do protocolo de treinamento físico, utilizando uma gota de sangue obtida a partir de um pequeno corte feito com uma agulha com dimensões 0.70 x 25 mm (BD Precison Glide<sup>®</sup>), na cauda do animal que foi colocada no lactímetro (Accutrend Lactate, Roche<sup>®</sup>) (SOUZA et al., 2006).

#### **4.2.3.2 Hemogasometria**

As variáveis hemogasométricas pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>); pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial (PaCO<sub>2</sub>); saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SatO<sub>2</sub>); bicarbonato(HCO<sub>3</sub>) e pH do sangue arterial foram obtidas empregando-se equipamento Radiometer, ABL5, por meio de colheita de amostra de sangue, no volume de 0,1mL, obtida por meio de cânula inserida para a mensuração das pressões arteriais e frequência cardíaca (FILHO et al., 2008).

---

---

#### 4.2.3.3 Glicose

Foram colhidas amostras de sangue provenientes da artéria femoral dos animais de todos os grupos, na 10<sup>a</sup> semana de treinamento para a determinação da glicose sérica que foi estimada pelo método enzimático-colorimétrico, utilizando-se kits comerciais Laborlab<sup>®</sup> n°02200 (CUNHA et al, 2005).

#### 4.2.3.4 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, colesterol fracionado)

Foram colhidas amostras de sangue provenientes da artéria femoral dos animais de todos os grupos, na 10<sup>a</sup> semana de treinamento para a mensuração do perfil lipídico (triglicérides, colesterol total e colesterol fracionado). As dosagens foram realizadas por métodos colorimétricos específicos utilizando-se Kit CELM<sup>®</sup> (CHEIK, et. al, 2006).

#### 4.2.4 Estudo Histológico

Os animais foram eutanaziados com uma overdose intraperitoneal de Tiopental (100mg/Kg peso corporal). Em seguida, uma solução de lavagem (PBS 0.1 M, pH 7.4 e heparina 1%) foi instilada na traquéia sob pressão constante de 15-20 cm de água e fluxo de 8 ml/ minuto, sendo que, posteriormente, o fixador (200 ml de solução de formoldeído 4% em PBS (0.1M; PH 7.4) foi instilado na traquéia sob mesma pressão e fluxo.

Após 24 horas foi introduzida uma cânula bulbada no tronco pulmonar, sendo feita uma abertura na aurícula esquerda para o extravasamento do sangue e a mesma solução de lavagem (PBS 0.1 M pH 7.4 e heparina 1%) foi perfundida via tronco pulmonar sob a pressão e fluxo supracitados para instilação.

---

---

Subseqüentemente, foi realizada a perfusão de cerca de 200 ml de solução fixadora de formoldeído 4% em PBS (O.1M; PH 7.4) também via tronco pulmonar sob mesma pressão e fluxo e com a laqueadura das veias pulmonares. Após duas horas decorridas do último procedimento os pulmões foram isolados por dissecação e removidos da cavidade torácica junto com a traquéia e coração. A seguir os pulmões foram isolados do coração por meio de dissecação sob estereomicroscópio com aumento de 0.73x e a seguir transferidos para a mesma a solução de formoldeído 4% em (PBS O.1M; PH 7.4), na qual permaneceram imersos por um período mínimo de 72 horas.

Subseqüentes ao período de fixação, foram geradas fatias do tecido pulmonar (estas foram geradas pelo tissue slider) foram amostradas sistemática, uniforme e aleatória (SURS), a partir destas fatias foram geradas barras e das barras foram geradas "strips", sendo que as "strips" foram separadas em conjuntos de forma sistemática, uniforme e aleatória, e cada conjunto gerado foi utilizado para análise de um parâmetro esterológico específico, sendo que essa amostragem foi realizada em apenas um pulmão (Figura 3) (BRUEL; NYENGAARD, 2005).

Em seguida um destes conjuntos contendo tecido pulmonar foi separado para a quantificação do número total de aberturas alveolares, esse material foi lavado com cacodilato, pós-fixado em solução de tetróxido de Ósmio (2%).

O material foi lavado em água destilada e a seguir desidratado em série crescentes de etanóis (50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100%) dez minutos cada e óxido de propileno (MERCK®) por quinze minutos. Depois da desidratação, realizou-se a embebição do material em solução de oxido de propileno e resina Araldite® (502 Polyscience Inc®) por 1 hora e foram embebidos em resina Araldite® pura (por 2 horas) e, finalmente, reembebidos em resina Araldite® pura e polimerizada em estufa (60-70<sup>0</sup>C) por dois dias.

A partir de cada bloco, foram feitos cortes uniformes e sistematicamente aleatórios e, espaçados de 800 nm de espessura (OCHS et al., 2004) no Ultramicrótomo (RMC – Modelo MTXL®) os cortes histológicos foram coletados lâminas de vidro e corados com Solução de Azul de Toluidina (Synth®) e posteriormente foi feita a quantificação das aberturas alveolares usando o software esterológico New Cast da Visiopharm™(versão 3.0.8.0).



A amostragem de cada pulmão foi sistematicamente e uniformemente aleatória (SURS) ao longo de todo o material (GUNDERSEN et al., 1999; NYENGAARD, 1999).

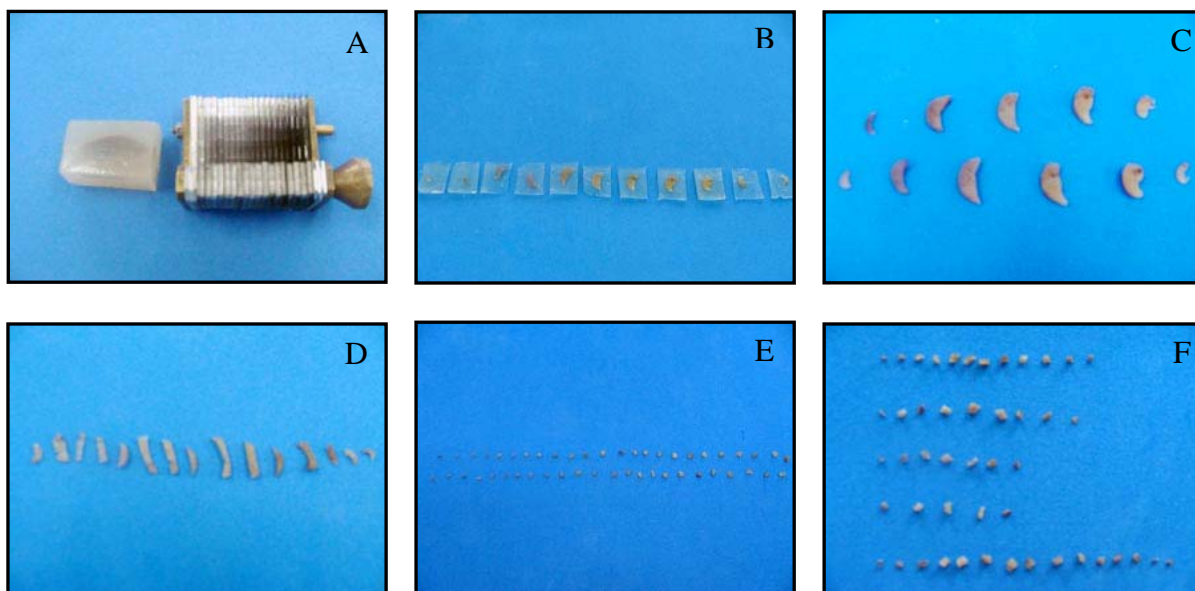


Figura 3 - (A) O pulmão embebido em solução de ágar 5%; (B) Foram realizados cortes do tecido com tissue-slider com espessura de 2 mm; (C) Foram amostradas fração de seções do tecido; (D) Foram geradas barras perpendiculares do tecido cortado perpendicularmente; (E); Uma amostragem foi feita através do "smooth" fractionator; (F) O tecido amostrado formaram 4 conjuntos.

#### 4.2.4.1 Estudo Estereológico “Design-Based”

Os seguintes parâmetros foram estimados por meio de métodos estereológicos:

#### 4.2.4.2 Volume do pulmão (Princípio de Cavalieri) – ( $V_P$ )

Para estimar o volume dos pulmões foi usado o Princípio de Cavalieri (OCHS et al., 2004; HOWARD; REED, 2005) que foi aplicado em seções do pulmão. A amostragem de cada pulmão foi sistematicamente e uniformemente aleatória (SURS) ao longo de todo o material (GUNDERSEN et al, 1999; NYENGAARD,

1999). Após a amostragem os pulmões foram embebidos em solução de ágar (5%) e seccionados na sua totalidade utilizando-se “tissue slider”. Este procedimento gerou um conjunto de fatias com espessura média de 2 mm. A localização da primeira fatia foi nomeada por um número aleatório entre 1-T, de forma similar ao procedimento adotado por Ribeiro et al. (2004) e Ribeiro (2006).

A seguinte fórmula foi usada para estimar o volume do pulmão:

$$V_P = T \cdot \Sigma P \cdot a/p \cdot 2$$

onde,

$V_P$ : volume do pulmão


T: espessura média das secções do pulmão

$\Sigma P$ : somatória dos pontos que tocam o parênquima pulmonar

a/p: área associada a cada ponto do sistema teste

2: Fatias de um dado pulmão considerado para estimativa do volume

O coeficiente de erro (CE) para a estimativa de volume pelo Princípio de Cavalieri foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Gundersen et al. (1999). O coeficiente de erro (CE) é expresso geralmente em porcentagem. A fórmula utilizada foi:

 Variação (noise) da contagem dos pontos:

$$\text{Var}[\text{noise}] = c \cdot (b/\sqrt{a} \cdot \sqrt{n} \cdot \Sigma P)$$

onde,

c: constante = 0.0724

$b/\sqrt{a}$ : = expressa à forma ou complexidade dos perfis analisados = 26

n: número de secções

$\Sigma P$ : número total de pontos que atingem o parênquima pulmonar

✎ Variação devido à amostragem sistemática e uniformemente aleatória (SURS):

$$\text{Var [surs]} = (3(A - \text{noise}) - 4B + C) / 240$$

✎ Variação total e precisão:

$$\text{Var [total]} = \text{Noise} + \text{var[surs]}$$

✎ Coeficiente de erro (CE):

$$\text{CE} = \sqrt{\text{var[total]} / \Sigma P}$$

O CE do volume pulmonar médio foi de 7,2% para o grupo controle etário, 6,4% para o grupo saudável sedentário e 6,6% para o grupo saudável treinado.

#### 4.2.4.3 Número total de aberturas alveolares (W)

Como uma extensão do método do disector para a estimação do número total de partículas, este método é baseado em alterações topológicas tridimensionais e está livre de suposições de forma, tamanho, ou orientação espacial dos alvéolos. O número total de aberturas alveolares foi estimado microscopicamente (OCHS et al., 2004) e foi obtida empregando-se a seguinte fórmula:

$$\Delta X_3 := (\Sigma I - \Sigma B) / 2$$

(OCHS, 2004)

onde,

$\Delta X_3$ : número de aberturas alveolares analisadas em um espaço tridimensional

$\Sigma I$ : Somatória total dos eventos em que foram contadas ilhas

$\Sigma B$ : Somatória total dos eventos em que foram contadas pontes

De acordo com o "smooth fractionador" o número total de aberturas alveolares (W) foi estimado multiplicando-se o número total de partículas contadas pelo inverso das frações amostradas (GUNDERSEN 1998; GUNDERSEN 2002; ANDERSEN, 2004), utilizando-se a seguinte fórmula:

$$W = 1/bsf \cdot 1/ssf \cdot 1/asf \cdot \Delta X^3$$

onde,

W: número de aberturas alveolares

1/bsf: fração de barras amostradas

1/ssf: fração das secções amostradas

1/asf: fração da área das secções amostradas

$\Delta X^3$ : número de aberturas alveolares analisadas em um espaço tridimensional

#### 4.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As distribuições das frequências dos parâmetros estimados foram analisadas pelo teste da one-way – ANOVA, desde que asseguradas normalidades de distribuição e homoscedasticidade. No caso de diferenças significativas entre os grupos de estudo ( $p < 0.05$ ) foi usado o teste de Tukey como "post-hoc test" (MINITAB, 15 2007).

No capítulo de resultados as variáveis serão apresentadas como média (CV) onde CV refere-se ao coeficiente de variação, sendo este o quociente entre o desvio padrão e a média.

# Resultados

---

---

## 5 RESULTADOS

Os resultados foram obtidos através de três grupos (controle etário (CE), saudável sedentário (SS) e saudável treinado (ST)) e de apenas um pulmão que foi amostrado sistemático, uniforme e aleatório (SURS).

### 5.1 RESULTADOS ESPECÍFICOS

#### 5.1.1 Avaliação do peso corporal

No início do protocolo de treinamento o peso corporal foi entre 220 e 230 gramas em todos os grupos estudados, mostrando que todos os grupos eram compostos de animais com a mesma faixa de peso. Durante as dez semanas de treinamento físico aeróbio crônico, os animais dos grupos saudável sedentário e saudável treinado, eram pesados semanalmente (Figura 4).

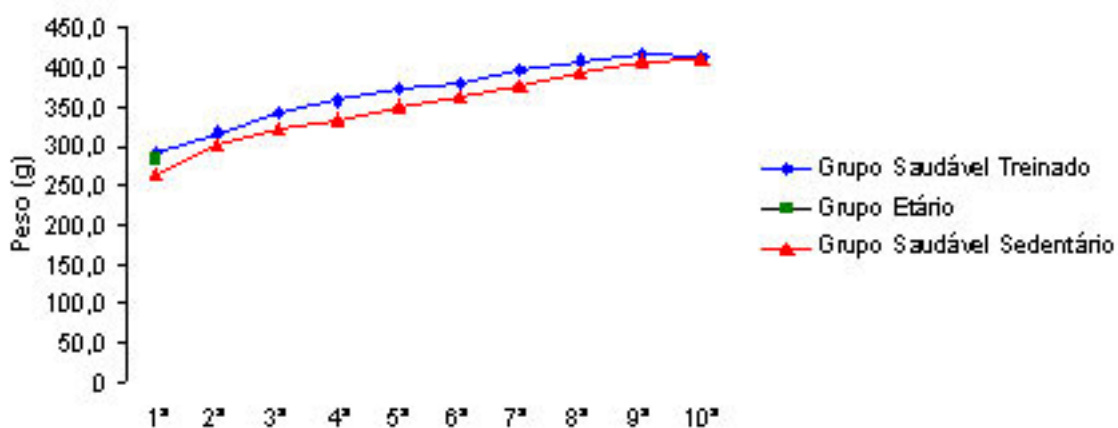
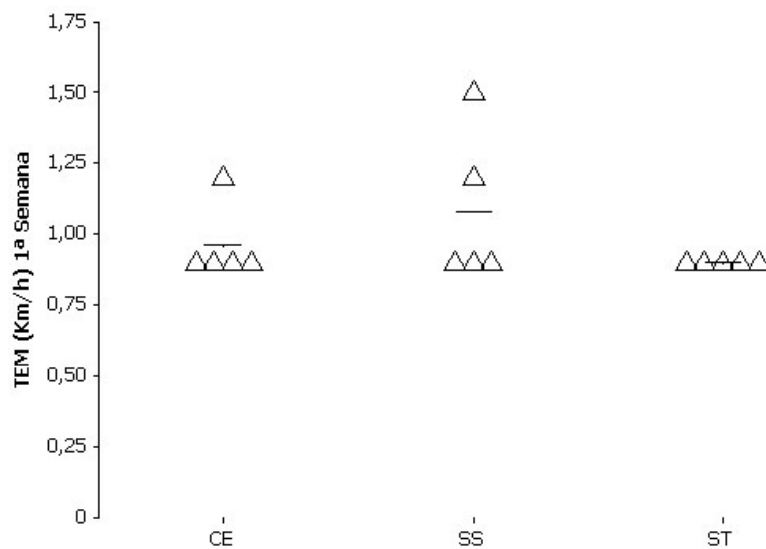


Figura 4 - Peso corporal (gramas) durante o protocolo de treinamento, no período de dez semanas

### 5.1.2 Avaliação do teste de esforço máximo (TEM)

Todos os grupos realizaram TEM na primeira, quinta e décima semana de treinamento, para verificar a eficácia do treinamento físico aeróbio crônico. Houve diferença estatística significativa  $p= 0,01$  entre os grupos estudados. Os grupos estudados apresentaram as seguintes médias: Na primeira semana: 0,96 Km/h (0,14) para o grupo controle etário, 1,08 Km/h (0,25) para o grupo saudável sedentário e 0,90 (0,00) Km/h para o grupo saudável treinado. Na quinta semana 1,02 Km/h (0,26) para o grupo saudável sedentário e 1,32 Km/h (0,20) para o saudável treinado. Na décima semana: 1,20 Km/h (0,00) para o grupo saudável sedentário e 1,74 Km/h (0,22) para o grupo saudável treinado. (Figura 5).



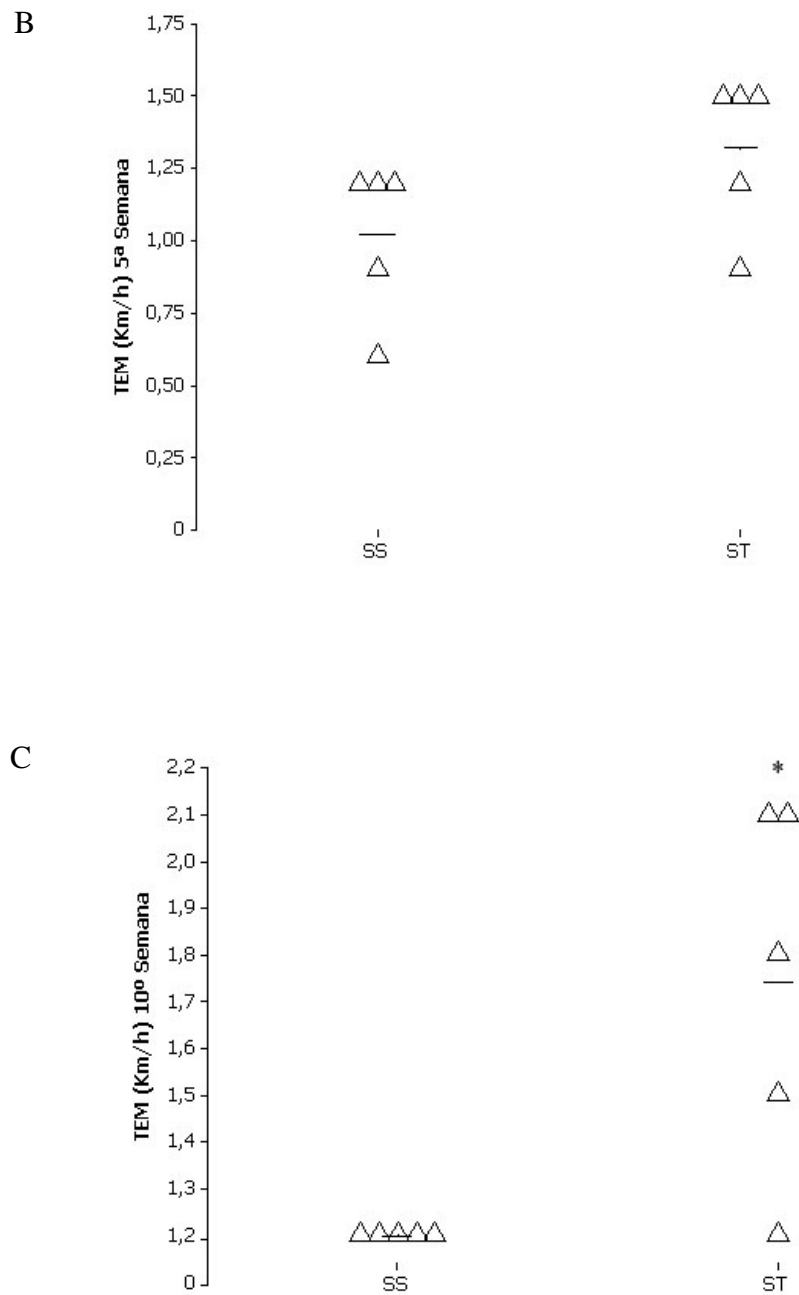


Figura 5 - A. Teste de esforço máximo na 1ª semana (Km/h), B. Teste de esforço máximo na 5ª semana (Km/h) e C. Teste de esforço máximo na 10ª semana (Km/h) ( $p < 0,01$ ). Diferenças entre os grupos estão indicadas por asterisco (\*). Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias de grupos. (one-way - ANOVA)

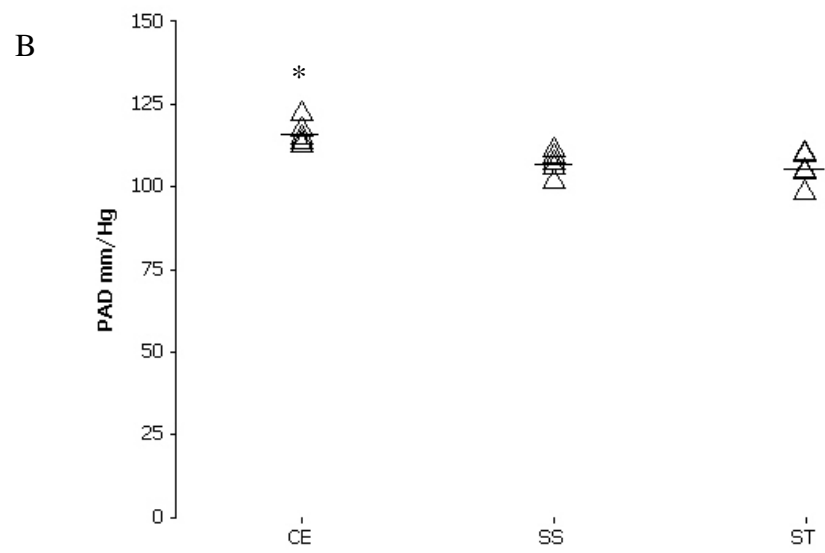
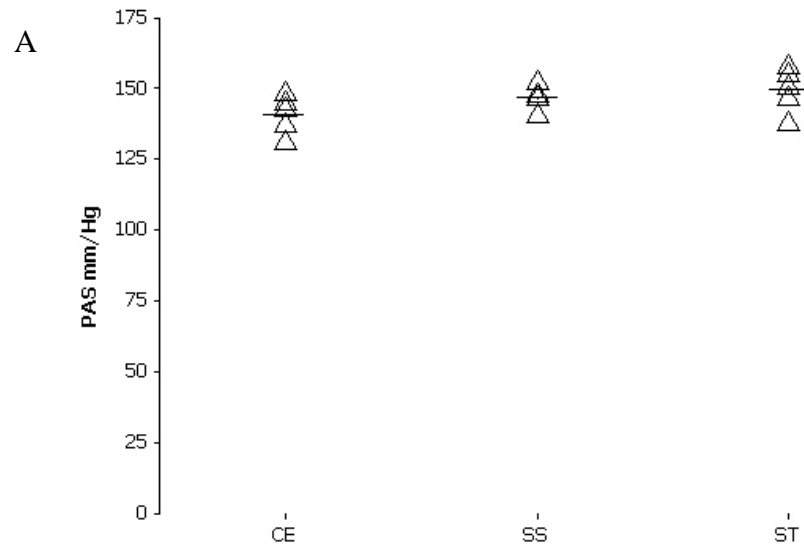


### 5.1.3 Análise Hemodinâmica

Os valores de PAS, PAM e FC não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, apenas a PAD teve diferença significativa entre os grupos estudados, ( $p = 0,004$ ). Na tabela 1 e figura 6 estão representados os valores médios da PAS, PAD, PAM e FC nos grupos de estudo.

Tabela 1 - Pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), pressão arterial diastólica (PAD, mmHg) \* $p=0,004$  vs SS e ST, pressão arterial média (PAM, mmHg), frequência cardíaca (FC, bpm).(one-way – ANOVA) - São Paulo - 2009

Parâmetro Hemodinâmico	Grupo		
	CE	SS	ST
PAS	140,87 (0,05)	146,70 (0,03)	149,53 (0,05)
PAD	115,83 * (0,03)	107,00 (0,03)	105,39 (0,05)
PAM	128,93 (0,04)	125,22 (0,03)	125,34 (0,03)
FC	388,40 (0,06)	379,83 (0,03)	370,85 (0,04)



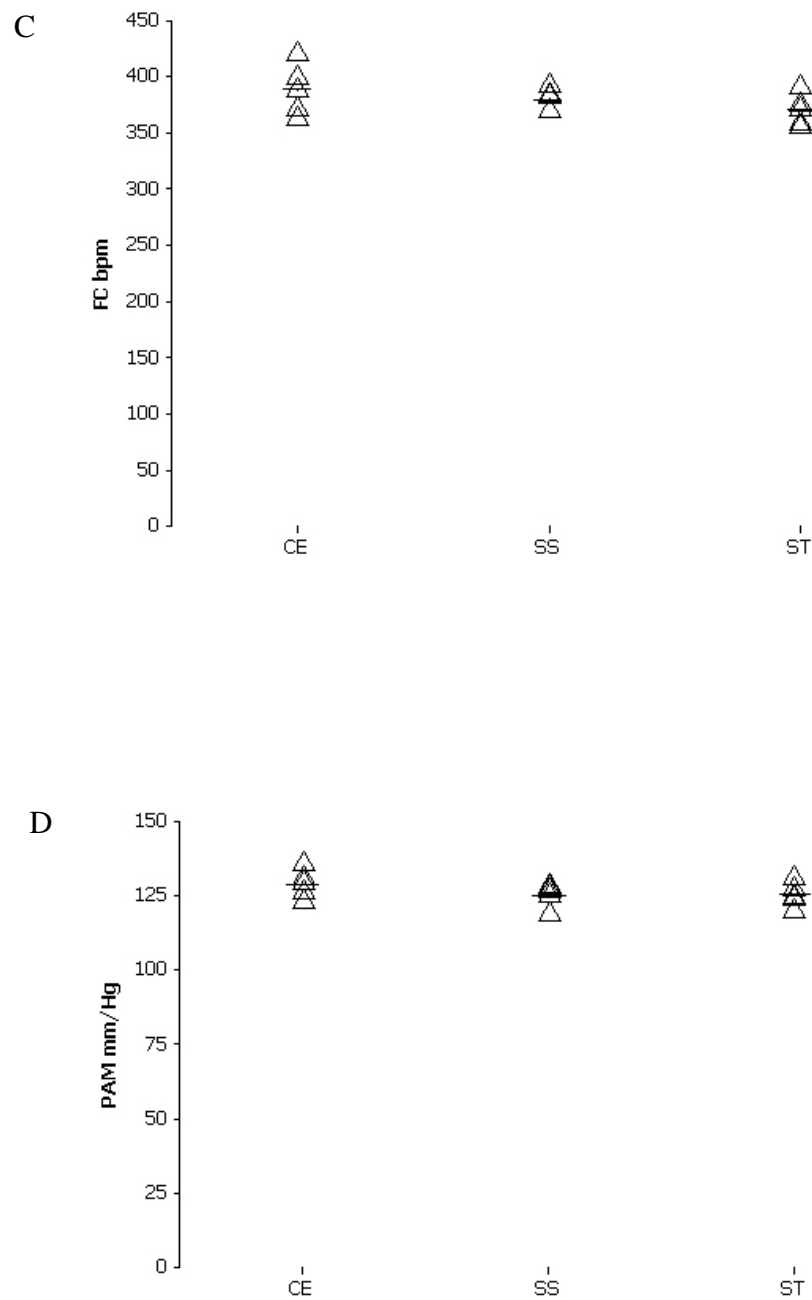
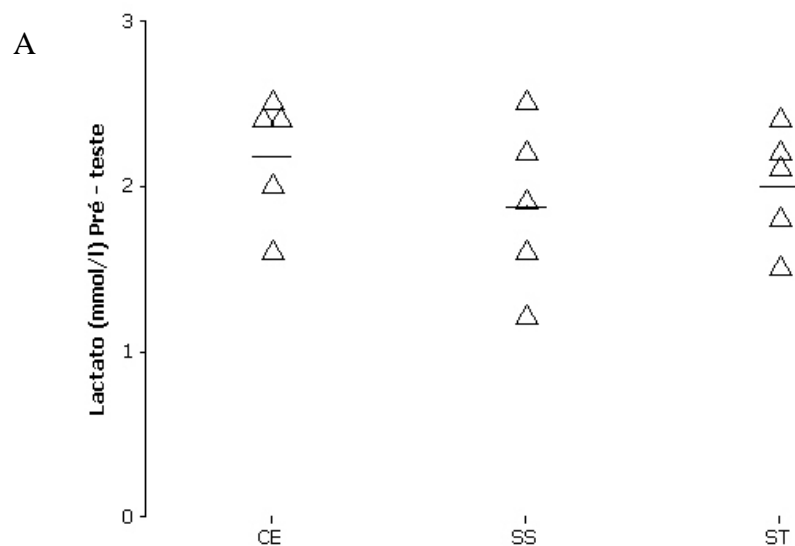


Figura 6 - A. Pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) ( $p = 0,137$ ), B. Pressão arterial diastólica (PAD, mmHg) ( $p = 0,004$ ), C. Pressão arterial média (PAM, mmHg) ( $p = 0,337$ ) e D. Frequência cardíaca (FC, bpm) ( $p = 0,281$ ). Diferenças entre os grupos estão indicadas por asterisco (\*). Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias dos grupos e triângulos. (one-way - ANOVA)

## 5.1.4 Perfil Bioquímico

### 5.1.4.1 Lactato

O lactato sangüíneo foi analisado no terceiro TEM e não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Os grupos estudados apresentaram as seguintes médias: no pré-teste de esforço de 2,18mmol/l (0,17) no grupo controle etário, 1,88mmol/l (0,27) no grupo saudável sedentário e 2,00 mmol/l (0,18) no grupo saudável treinado, quando os grupos estudados foram comparados na situação pós-teste de esforço, apresentaram as seguintes médias: 2,86 mmol/l (0,09) no grupo controle etário, 2,54 mmol/l (0,41) no grupo saudável sedentário e 3,6 mmol/l (0,29) no grupo saudável treinado (Figura 7).



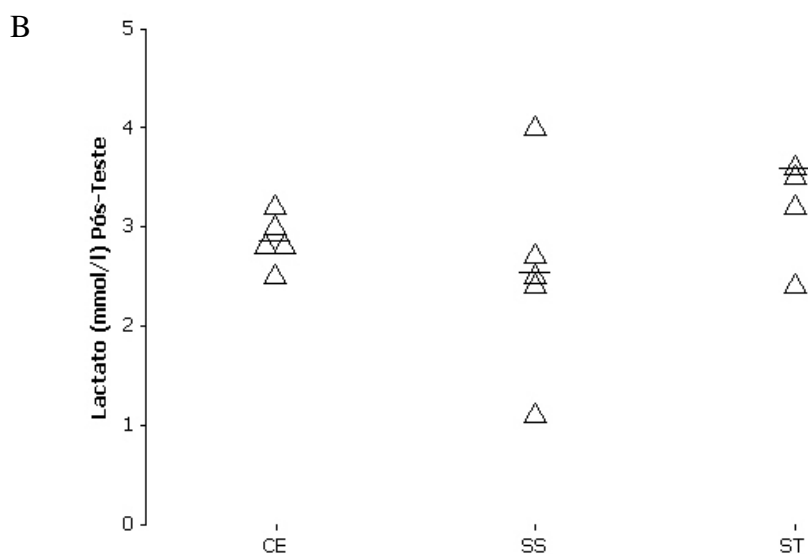


Figura 7 - A. Pré-Teste lactato sanguíneo (mmol/l) do último TEM ( $p = 0,538$ ) e B. Pós-Teste lactato sanguíneo (mmol/l) do último TEM ( $p = 0,183$ ) nos grupos controle etário, saudável sedentário e saudável treinado (CE, SS e ST), não houve diferença significativa entre os grupos. Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias dos grupos. (one-way – ANOVA)

#### 5.1.4.2 Glicemia

Os testes glicêmicos foram avaliados na primeira, na quinta e na décima semana de treinamento e não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Os grupos apresentaram os seguintes resultados expressos em médias: na primeira semana 100,00 mg/dl (0,07) para o grupo controle etário, 100,60 mg/dl (0,03) para o grupo saudável sedentário e 101,60 mg/dl (0,04) para o grupo saudável treinado, na quinta semana apresentaram as seguintes médias: 101,00 mg/dl (0,07) para o grupo saudável sedentário e 99,80 mg/dl (0,04) para o grupo saudável treinado, na décima semana apresentaram as seguintes médias: 101,60 mg/dl (0,09) para o grupo saudável sedentário e 103,60 mg/dl (0,07) para o grupo saudável treinado (Figura 8).

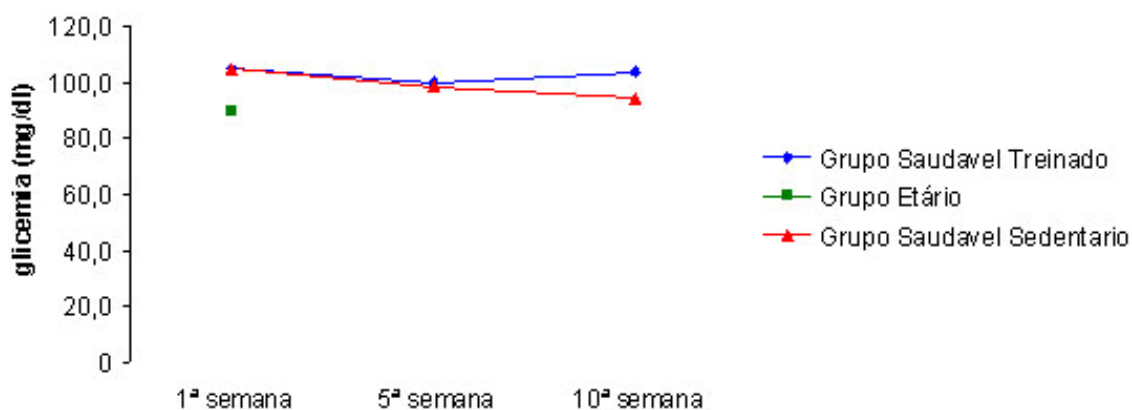
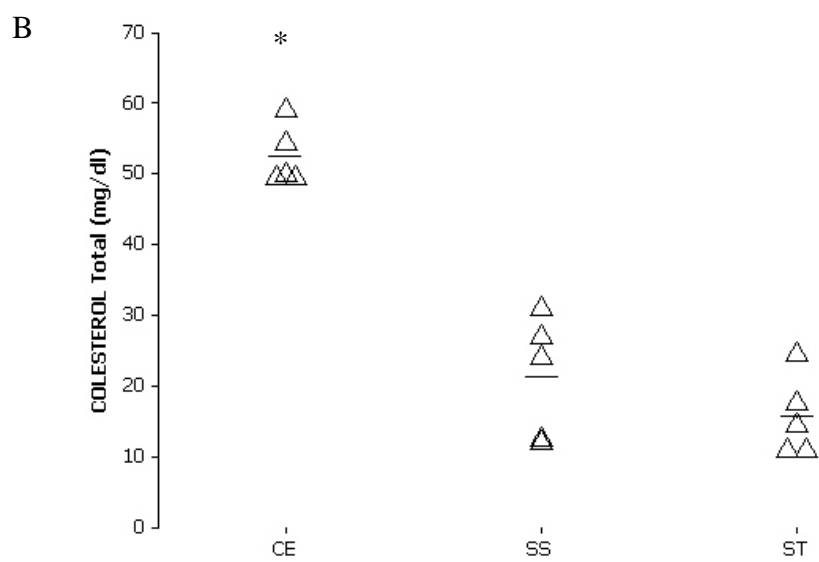
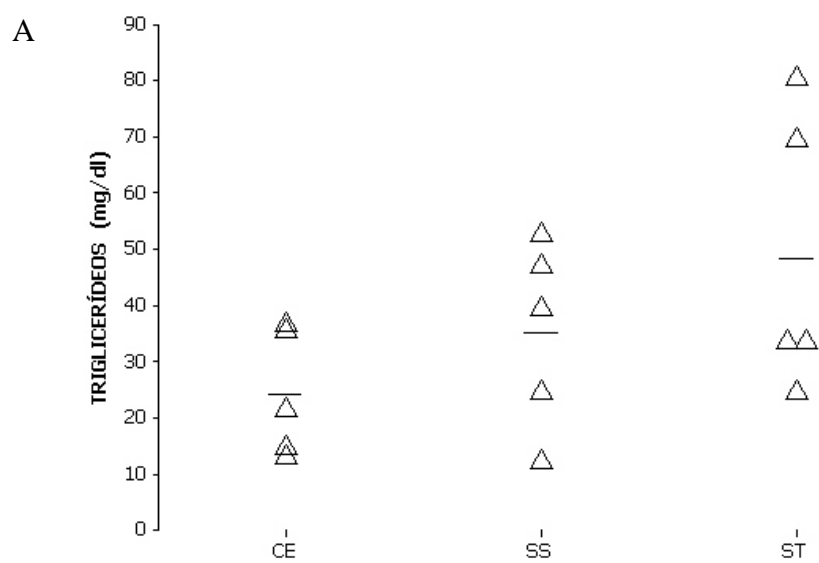


Figura 8 - Testes glicêmicos foram realizados na primeira ( $p = 0,289$ ), quinta ( $p = 0,425$ ) e décima semana ( $p = 0,353$ ) de treinamento nos grupos controle etário, saudável sedentário e saudável treinado, não houve diferença significativa entre os grupos. (one-way – ANOVA)

#### 5.1.4.3 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total e colesterol fracionado (HDL))

Todos os grupos realizaram exame sangüíneo para triglicerídeos, colesterol total e colesterol fracionado (HDL), apresentando as seguintes médias: para o triglicerídeos: 24,20 mg/dl (0,44) para o grupo controle etário, 35,10 mg/dl (0,46) para o grupo saudável sedentário e 48,30 mg/dl (0,49) para o grupo saudável treinado. Colesterol total: 52,50 mg/dl (0,10) para o grupo controle etário, 21,30 mg/dl (0,41) para o grupo saudável sedentário e 15,70 mg/dl (0,46) para o grupo saudável treinado e para o colesterol fracionado (HDL): 51,35 mg/dl (0,38) para o grupo controle etário, 30,99 mg/dl (0,14) para o grupo saudável sedentário e 31,58 mg/dl (0,38) para o grupo saudável treinado. Sendo que o colesterol total ( $p = 0,000$ ) e o HDL ( $p = 0,017$ ) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (Figura 9).



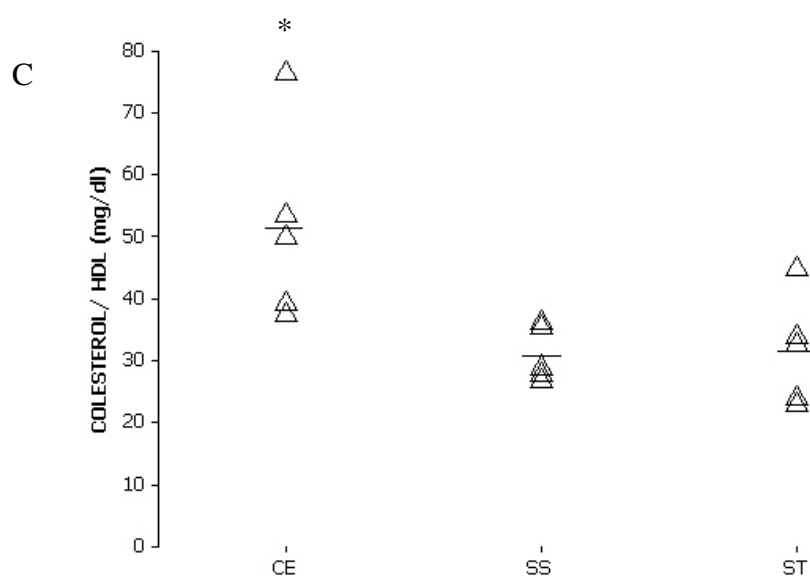


Figura 9 - A. Triglicérides (mg/dl) ( $p = 0,162$ ), B. Colesterol Total (mg/dl) ( $p = 0,000$ ) e Colesterol HDL (mg/dl) ( $0,017$ ). Diferenças entre os grupos estão indicadas por asterisco (\*). Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias de grupos (one-way - ANOVA)

#### 5.1.4.4 Hemogasometria

Em nenhum parâmetro analisado houve diferença estatística entre os grupos estudados. As variáveis hemogasométricas apresentaram as seguintes médias: Pressão parcial de  $O_2$  no sangue arterial ( $PaO_2$ ) ( $p = 0,116$ ): 70,40 mmHg (0,26) para o grupo controle etário, 71,60 mmHg (0,13) para o grupo saudável sedentário e 106,80 mmHg (0,42) para o grupo saudável treinado. Pressão parcial de  $CO_2$  no sangue arterial ( $PaCO_2$ ) ( $p = 0,183$ ): 29,80 mmHg (0,27) para o grupo controle etário, 37,20 mmHg (0,05) para o grupo saudável sedentário e 29,00 mmHg (0,32) para o grupo saudável treinado. Saturação de oxihemoglobina no sangue arterial ( $SatO_2$ ) ( $p = 0,253$ ): 93% (0,05) para o grupo controle etário, 94% (0,03) para o grupo saudável sedentário e 97% para o grupo saudável treinado. Bicarbonato ( $HCO_3$ ) ( $p = 0,315$ ): 22,00 mmol/l (0,15) para o grupo controle etário, 24,80 mmol/l (0,04) para o grupo saudável sedentário e 23,00 mmol/l (0,15) para o grupo saudável treinado. pH sanguíneo ( $p = 0,230$ ): 7,49 (0,01) para o grupo controle etário, 7,43



(0,00) para o grupo saudável sedentário e 7,52 (0,01) para o grupo saudável treinado.

### 5.1.5 Sistema Alveolar

#### 5.1.5.1 Volume pulmonar (Vref)

O volume pulmonar foi: 1,046 cm<sup>3</sup> (0,30) para o grupo controle etário, 1,243 cm<sup>3</sup> (0,39) para o grupo saudável sedentário e 0,945 cm<sup>3</sup> (0,14) para o grupo saudável treinado. As diferenças entre grupos não foram significativas ( $p = 0,484$ ) (Figura 10).

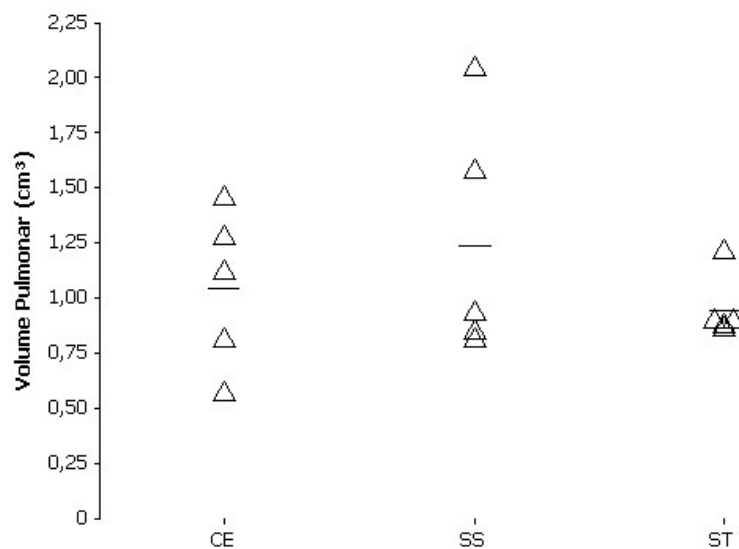


Figura 10 - A. Volume Pulmonar. Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias de grupos ( $p = 0,484$ ) (one-way - ANOVA)

### 5.1.5.2 Número total de aberturas alveolares (W)

O número total de aberturas alveolares foi  $21 \times 10^6$  (0,27) para o grupo controle etário,  $25 \times 10^6$  (0,24) para o grupo saudável sedentário e  $38 \times 10^6$  (0,26) para o grupo saudável treinado. Diferenças entre grupos foram significativas ( $p = 0,02$ ) (Figura 11 e 12).

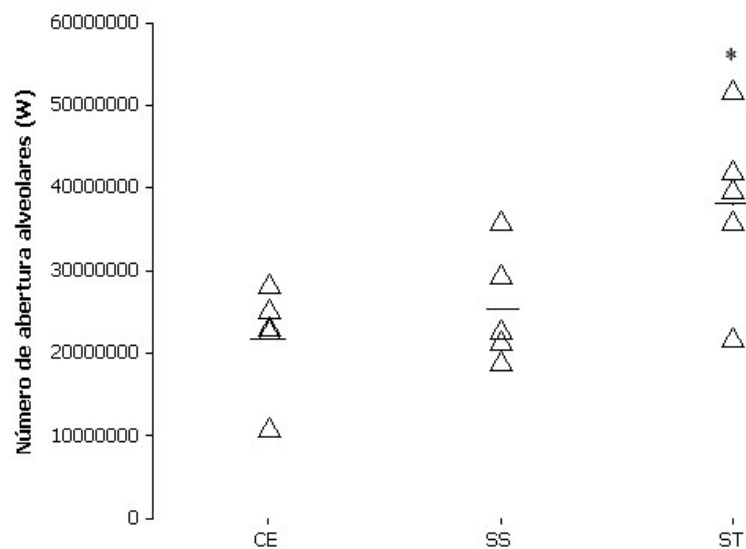


Figura 11 - Número total de aberturas alveolares. Diferenças significativas entre os grupos estão indicadas por asterisco (\*). Triângulos representam valores individuais e as barras horizontais indicam médias de grupos ( $p = 0,02$ ) (one-way – ANOVA)

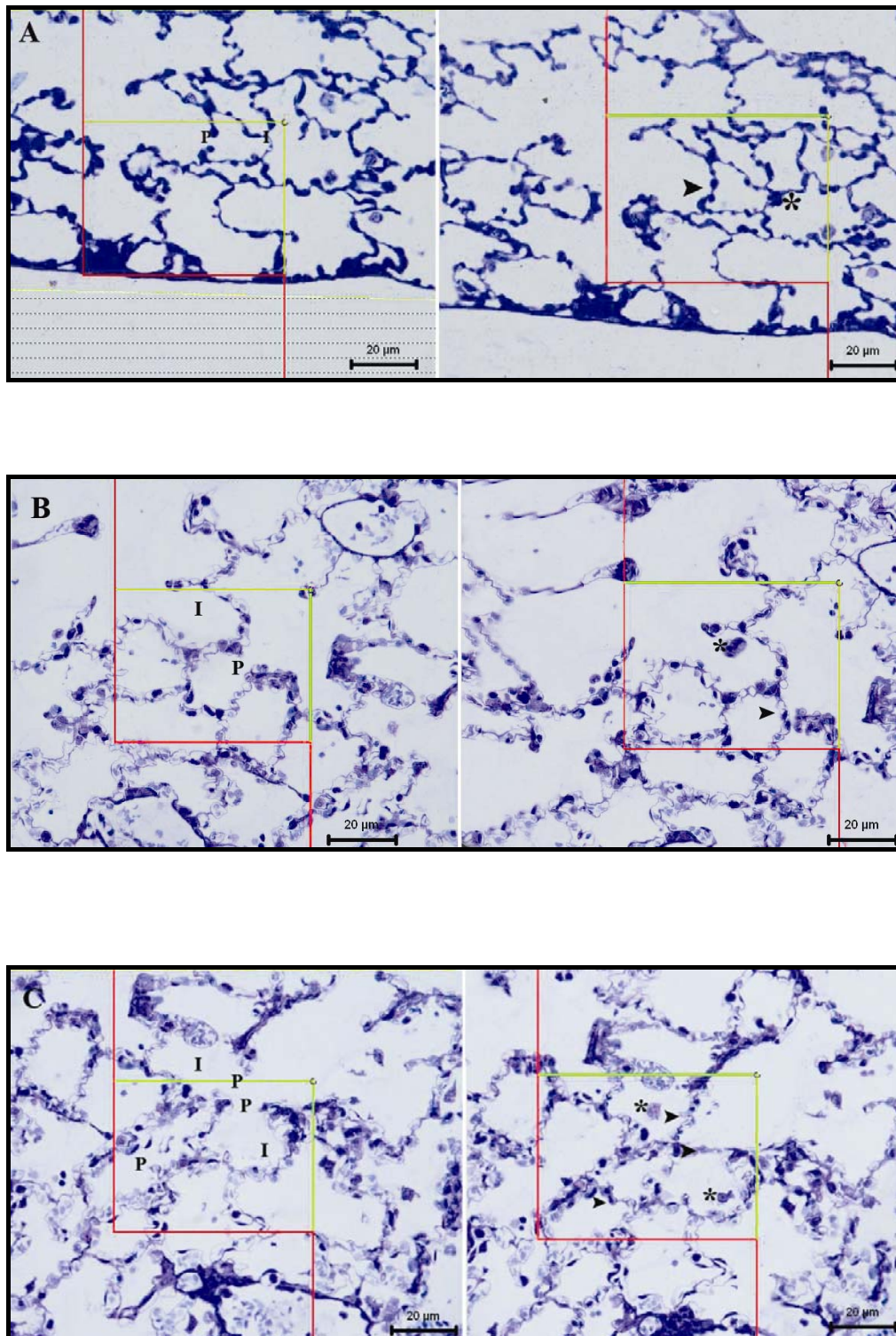


Figura 12 - Fotomicrografia do pulmão de um rato Wistar macho: (9 A) Grupo controle Etário animal com 60 dias, (9 B) Grupo Saudável Sedentário animal com 150 dias, (9 C) Grupo saudável Treinado animal com 150 dias. Note eventos topológicos representados por pontes (P e cabeças de setas) e ilhas (I e asteriscos). Azul de toluidina. Escala de barra 20μm

## Discussão

---

---

---

---

## 6 DISCUSSÃO

A discussão foi dividida nos seguintes tópicos para melhor compreender: análise hemodinâmica, perfil bioquímico e estudo esterológico do sistema alveolar.

### 6.1 PESO CORPORAL

No início do protocolo do treinamento físico aeróbio crônico, o peso corporal foi semelhante entre os grupos estudados, mostrando que todos os grupos eram compostos de animais com a mesma faixa de peso.

Cavalcanti et al. (2009), relatou que o peso corporal dos animais treinados foi reduzido quando comparados com o grupo sedentário, o que contradiz com este estudo, pois entre os grupos estudados e grupo saudável sedentário apresentou um menor peso quando comparado com o grupo saudável treinado, embora não haver diferença significativa entre os grupos estudados.

### 6.2 ANÁLISE HEMODINÂMICA

O exercício físico realizado regularmente provoca importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que vão influenciar o sistema cardiovascular (RONDON; BRUM, 2003).

Estudos têm demonstrado uma redução da pressão arterial após a execução de uma única sessão de exercício físico, que tem sido denominado de hipotensão pós-exercício (BENNET et al., 1984; FORJAZ et al., 1998).

---

---

A PAS aumenta diretamente na proporção do aumento do débito cardíaco. A PAD reflete a eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, que é tanto maior quanto maior for a densidade capilar local (BARROS et al., 1999; PÁSSARO; GODOY, 1996).

Portanto, os mecanismos que norteiam a queda pressórica pós-treinamento físico estão relacionados a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais (NEGRÃO et al., 2003).

Nesse estudo utilizando medidas diretas de PA, observamos um aumento na PAS, uma diminuição na PAD significativa entre os grupos estudados, o que vai de encontro a Forjaz et al. (1998) reportou fato similar. Essas respostas são tanto maiores quanto maior for a intensidade do exercício, mas não se alteram com a duração do exercício, caso ele seja realizado em uma intensidade inferior ao limiar anaeróbico. Além disso, quanto maior a massa muscular exercitada de forma dinâmica, maior é o aumento da FC, mas menor é o aumento da PA (FORJAZ et al., 2000).

Segundo Cavalcanti et al. (2009) a prática de exercícios físicos de intensidade baixa ou moderada, parece ser uma estratégia não farmacológica para o controle da hipertensão leve. No entanto, os mecanismos envolvidos na atenuação da hipertensão em tais condições ainda são controversos e não totalmente compreendidas (Somers et al., 1991; Silva et al., 1997). Por outro lado, sabe-se que o treinamento físico reduz a pressão arterial em animais hipertensos, embora isto possa não têm efeitos sobre a pressão arterial de animais treinados normotensos. (AMARAL et al., 2000; O'SULLIVAN; BELL, 2000).

Uma possível bradicardia pode ocorrer devido ao aumento na concentração de potássio na membrana extracelular no miocárdio (NEGRÃO et al., 1992; BRUM et al., 2000). Outra possibilidade poder ser a presença significativa de pré - componentes periféricos (incluindo o óxido nítrico) causando uma redução da FC após o treino (MOHAN et al., 2000). No entanto, tem sido recentemente reportado que a bradicardia é induzida pela regularidade exercício físico é devido a uma exacerbação do sistema parassimpático associado com a atividade do sistema simpático (FREEMAN et al., 2006).

---

---

## 6.3 PERFIL BIOQUÍMICO

### 6.3.1 Lactato

No presente estudo o lactato sanguíneo não apresentou diferença estatística entre os grupos quando comparado a situação pré e pós teste de esforço.

A produção normal de lactato é de 1 mmol/Kg/hora., e essa produção ocorre principalmente no músculo esquelético, intestino, cérebro e glóbulos vermelhos. Estudos em animais e humanos mostraram que o pulmão pode ser uma fonte importante de lactato no contexto de lesão pulmonar aguda (KELLUM, 1998).

Um estudo realizado por Pilis et al. (1993) demonstrou que, mesmo em ratos correndo em esteira com intensidade crescente, a concentração de lactato no sangue apresenta um padrão similar ao descrito em humanos.

Segundo Kinderman et al. (1979), o lactato sanguíneo atinge a concentração de 2,0mm e em um limiar anaeróbio essa concentração é capaz de ser mantida pelo predomínio do sistema aeróbio (MADER et al., 1986).

O limiar aeróbio é dado pelo ponto de quebra na curva de lactato sanguíneo *versus* carga do exercício. Segundo Wasserman et al. (1991), o limiar aeróbio ocorre entre 50 a 80% da carga máxima utilizada durante o treinamento físico, e a carga máxima utilizada nesse estudo é de 60%.

Segundo Evans (2000), nos exercícios realizados com alta velocidade, nas quais as cargas de trabalho estão entre 65% a 85% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ), as células mantêm o requisito energético de ATP para a contração muscular por meio do metabolismo anaeróbico da glicose, que resultam no acúmulo do ácido láctico nas células musculares com conseqüente desenvolvimento de acidemia sangüínea.

---

---

### 6.3.2 Hemogasometria

Durante o exercício ocorre considerável aumento das funções de bioenergia muscular, há o aumento do fluxo de O<sub>2</sub> para os tecidos e a concomitante remoção de CO<sub>2</sub> (HODGSON; ROSE, 1994).

Hopkins et al. (1998) avaliaram as trocas gasosas de cavalos submetidos a exercício submáximo de longa duração em esteira e observaram que a ventilação alveolar aumentou progressivamente durante o exercício devido ao aumento do volume corrente e da frequência respiratória, resultando na elevação da PO<sub>2</sub> e decréscimo da PCO<sub>2</sub>, o que vai de encontro com os achados desse estudo, embora diferenças estatísticas não foram encontradas.

### 6.3.3 Glicemia

O exercício físico, de forma geral, caracteriza-se por atividade que eleva significativamente a necessidade energética do organismo, portanto alterações agudas expressivas tanto no metabolismo celular como no controle neuroendócrino (KEMMER; BERGER, 1983).

No estado de repouso, a musculatura esquelética utiliza predominantemente os ácidos graxos livres da circulação para o fornecimento de energia (AHLBORG et al., 1974) e no exercício físico as maiores fontes de energia para a musculatura são a glicose e os ácidos graxos livres, com os aminoácidos e os corpos cetônicos ocupando papel secundário.

Durante o exercício, a necessidade energética é suprida, principalmente, pelo metabolismo de carboidratos e lipídeos, de modo que, durante o exercício, ocorre aumento expressivo da captação de glicose sanguínea pelo músculo ativo. WALLBERG et al., 1988)

Nossos achados vão de encontro aos estudos de Cooper et al. (1989), que reportaram, que a glicemia não diminui durante o exercício físico apesar do aumento da captação da glicose plasmática.



---

---

Assim, durante a execução de uma sessão de exercício moderado ou intenso podem ocorrer alterações hormonais, como a diminuição da secreção de insulina e o aumento da concentração dos hormônios contra-reguladores (glucagon, epinefrina, cortisol, hormônio de crescimento) (GALBO et al., 1984).

De forma resumida, pode-se dizer que, no indivíduo saudável, durante o exercício físico leve a moderado, a glicemia não se altera porque a redução dos níveis plasmáticos de insulina e o aumento dos hormônios contra-reguladores fazem com que a produção hepática de glicose se eleve de modo compensar o aumento da captação de glicose pelo músculo estimulada pela maior sensibilidade à insulina e pelo aumento da captação de glicose não-insulino-dependente (FORJAZ et al., 1998).

#### **6.3.4 Perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, colesterol fracionado)**

A atividade física regular é freqüentemente recomendada como uma intervenção não farmacológica para diminuir o risco de doença cardiovascular, uma vez que altera os perfis das lipoproteínas, aumentando o colesterol de alta densidade (HDL) reduzindo os níveis do colesterol de baixa densidade (LDL) (HUBINGER et al., 1995).

Estudos têm demonstrado que o efeito do exercício é dependente da intensidade. Portanto, em um exercício agudo específico podem ocorrer modificações nos perfis das lipoproteínas (KOKKINOS; FERNHALL, 1999). Por exemplo, Ferguson et al. (1998) relataram uma redução de triglicerídeos e LDL e um aumento nas concentrações de HDL após sessões de exercício com 70% do VO<sub>2</sub>max, o que não aconteceu nesse estudo, pois o HDL abaixou significativamente no grupo saudável treinado.

Além da atividade física, diferentes estratégias como por exemplo a manipulação da dieta, é também utilizada para maximizar os efeitos benéficos do exercício sobre os perfis lipídicos. (THOMAS et al., 2004, 2007).

Lira et al. (2009) relataram que, exercícios de intensidade alta que geram baixo gasto energético, induz a uma redução no LDL e nos níveis de colesterol total,

---

---

o que vai de encontro a este estudo, que houve uma diminuição significativa no colesterol total do grupo treinado quando comparado com os grupos controle etário e saudável sedentário. (Figura 9).

Portanto, exercícios de alta intensidade, mesmo com pouca energia, pode ser uma estratégia para beneficiar o metabolismo lipoprotéico (PARK; RANSONE 2003; LIRA et al., 2008; MAGKOS et al., 2007, 2008).

#### 6.4 ESTUDO ESTEROLÓGICO DO SISTEMA ALVEOLAR

Dentro dos grupos estudados, o grupo controle etário foi criado para observarmos se, os resultados encontrados do estudo estereológico foi devido à diferença de idade ou devido ao treinamento físico aeróbio crônico.

##### 6.4.1 Volume pulmonar (Vref)

De acordo com Weibel (1996,2001), a estereologia no pulmão tanto em ratos como em humanos, tem uma longa e bem sucedida tradição, a aplicação de novos métodos estereológicos nos mais variáveis níveis (alvéolos, células parenquimatosas, organelas e proteínas) e estes estudos conduziram a novas descobertas sobre a arquitetura pulmonar normal.

Muitos parâmetros estereológicos descrevem a estrutura e composição do pulmão, como por exemplo: volumes de ar alveolar, tecido septal alveolar, área superficial alveolar (WEIBEL, 1963; GEHR et al., 1978). Em muitos casos, estes parâmetros são suficientes para fornecer dados quantitativos necessários sobre a estrutura pulmonar - quando aplicados adequadamente (WEIBEL, 1979; WEIBEL, 1980).

Ochs et al. (2004), em seus estudos encontraram que o volume médio do pulmão humano é de 1,543 cm<sup>3</sup>.

---

---

Hyde et al. (2004) através do design fractionator, quantificaram o número total e tamanho médio das aberturas alveolares, e a média do volume foi de 15,5 cm<sup>3</sup>.

Neste estudo, o volume pulmonar médio não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos estudados. Em relação a este parâmetro, a literatura ainda é muito insipiente quando se diz respeito ao treinamento físico aeróbio crônico e volume pulmonar, pois faltam dados para serem cotejados com os nossos.

#### **6.4.2 Número total de aberturas alveolares (W)**

Tem sido postulado recentemente um método para se estimar imparcialmente o número e tamanho das aberturas alveolares do pulmão (HYDE et al., 2004; OCHS et al., 2004), fornecendo parâmetros úteis para comparar eficientemente a morfologia do pulmão.

O número de abertura alveolares no grupo saudável treinado foi quase duas vezes maior quando comparado com os outros grupos, apresentando diferenças significativas, com este resultado sugere que o treinamento físico aeróbio crônico conduz ao aumento do número de aberturas alveolares e não a idade, pois quando comparamos o grupo controle etário com o sedentário não há diferença estatística.

Segundo Ochs et al. (2004), o número de alvéolos é um das principais determinantes estruturais da arquitetura pulmonar. Em seis pulmões humanos adultos, a média de número alveolar foi de 480 milhões. Um milímetro cúbico do parênquima pulmonar, pode conter cerca de 170 alvéolos.

No presente estudo, tal qual aquele conduzido por Hyde et al. (2004), a estimativa do número total de aberturas alveolares foi baseada em uma amostragem sistemática e uniformemente aleatória (SURS) e utilizando o fractionator físico como método de amostragem e de contagem.

Conclusão

---

---

---

---

---

## 7 CONCLUSÕES

Com base nos métodos empregados e resultados obtidos, é possível concluir o que se segue:

- O treinamento físico aeróbio crônico em ratos realizado em esteira ergométrica, conduz a um aumento no número de aberturas alveolares do pulmão.
- Neste estudo os animais do grupo treinado apresentaram um melhor estado hemodinâmico.
- A pressão parcial de  $O_2$  no grupo saudável treinado foi diferente entre os grupos controle etário, saudável sedentário e saudável treinado.
- A concentração de lactato sanguíneo não foi diferente entre os grupos controle etário, saudável sedentário e saudável treinado.
- Em relação ao perfil lipídico, a concentração de colesterol total do grupo saudável treinado foi quase 4 vezes menor quando comparado com os grupos controle etário e saudável sedentário.

## Referências

---

---

---

---

## REFERÊNCIAS

- AHLBORG, G.; FELIG P., HAGENFELDT, L.; HENDLER, R.; WAHREN, J. Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of glucose, free fat acids, and amino acids. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 53, p. 1080-90, 1974.
- AMARAL, S. L.; ZORN, T.M.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**. v.18, p.1563–1572, 2000.
- ANDERSEN, B. B.; FABRICIUS, K.; GUNDERSEN, H. J. G.; JELSING, J.; STARK, A. K. No changes in neuron numbers in the dentate nucleus of patients with schizophrenia estimated with a new stereological method-the smooth fractionator. **Journal of Anatomy**. v.205, p. 313-321, 2004.
- BARROS, N. T. L.; CÉSAR, M. C.; TEBEXRENI, A. S. Fisiologia do exercício. O exercício. **Preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos**. São Paulo: Atheneu. p. 3-13, 1999.
- BENNET, T.; WILCOX, R. G.; MACDONALD, I. A. Post-exercise reduction of blood pressure in hypertensive men is not due to acute impairment of baroreflex function. **Clinical Science**. v. 67, p. 97-103, 1984.
- BOLLÉ, T.; LOMMEL, A. V.; LAUWERYNS, J. M. Stereological Estimation of Number and Volume of Pulmonary Neuroepithelial Bodies (NEBs) in Neonatal Hamster Lungs. **Microscopy Research and Technique**. v. 44, p. 190–194, 1999.
- BRÜEL, A.; NYENGAARD, J. R. Design-based stereological estimation of the total number of cardiac myocytes in histological sections. **Basic Research in Cardiology**. V.100, p. 311-9. Epub. 1. PMID: 15795797, 2005.
- BRUM, P.C.; DA SILVA, G. J. J.; MOREIRA, E. D.; IDA, F.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**. v. 36, p. 1018–1022, 2000.
- CAVALCANTI, R. A. O.; PUREZA, D. Y.; MELO, M. P.; SOUZA, R. R.; BERGAMASCHI, C. T.; AMARAL, S. L.; TANG, H.; LOESCH, A.; RIBEIRO, A. A. C. M. Low-intensity Treadmill Exercise-related Changes in the Rat Stellate Ganglion Neurons. **Journal of Neuroscience Research**. v. 87, p. 1334–1342, 2009.
- CHEIK, N. C.; GUERRA, R. L. F.; VIANA, F. P.; ROSSI, E. A.; CARLOS, I. Z.; VENDRAMINI, R.; DUARTE, A. C. G. O.; DÂMASCOS, A. R. Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmicos. **Revista Brasileira de Educação Física**. v. 20, n.2, p.121-29. I, 2006.

---

---

CHENG, Y. J.; MACERA, C. A.; ADDY, C. L. F.; WIELAND, D. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. **British Journal of Sports Medicine**. V. 37, p. 521-528, 2003.

COOPER, D. M.; BARSTOW, T. J.; BERGNER, A.; PAUL LEE, W. N. Blood glucose turnover during high-and low-intensity exercise. **Journal Physiol Endocrinology Metabolism**. v. 257, p. E405 – E412, 1989.

CUNHA, T. S.; TANNO, A. P.; MOURA, M. J. C. S.; MARCONDES, F. K. Relação entre a administração de esteróide anabólico androgênico, treinamento físico aeróbico e supercompensação do glicogênio. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 11, n. 3, p 187 – 192, 2005.

DE ANGELIS, K. L. D.; OLIVEIRA, A. R.; DALL'AGO, P.; PEIXOTO, L. R. A.; GADONSKI, G.; FERNANDES, T. G.; IRIGOYEN, M. C. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 33, p. 635–641, 2000.

DE ANGELIS, K. L. D.; GADONSKI, G.; FANG, J.; DALL'AGO, P.; ALBUQUERQUE, V. L.; PEIXOTO, L. R. A.; FERNANDES, T. G.; IRIGOYEN, M. C. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. **Hypertension**. v. 34, n. 2, p. 768-772, 1999.

DE ANGELIS, K. L. D.; OLIVEIRA, A. R.; WERNER, A.; BOCK, P.; BELLÓ-KLEIN, A.; IRIGOYEN, M. C. Exercise training in aging: hemodynamis, metabolic and oxidative stress evaluations. **Hypertension**. v. 30, n. 3, p. 767-771, 1997.

EVANS, D. L. Training and fitness in athletic horses. Sidney: RIRDC. p. 87, 2000.

FERGUSON, M. A.; ALDERSON, N. L.; TROST, S. G.; ESSIG, D. A.; BURKE, J. R.; DURSTINE, J. L. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. **Journal of Applied Physiology**. v. 85, p. 1169–1174, 1998.

FILHO, J. D. R.; BALBINOTI, P. Z.; VIANAL, J. A.; DANTAS, W. M. F.; MONTEIROL, B. S. Hemogasometria em cães com desidratação experimental tratados com soluções eletrolíticas comerciais administradas por via intravenosa. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.38, n.7, p.1914-1919, 2008.

FORJAZ, C. L. M.; TINUCCI, T. A medida da pressão arterial no exercício. **Revista Brasileira de Hipertensão, Ribeirão Preto**. v. 7, n.1, p.79-87, 2000.

FORJAZ, C. L. M.; MATSUDAIRA, Y.; RODRIGUES, F. B.; NUNES, N.; NEGRÃO, C. E. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. **Brazilian Journal Medicine Biological Research, Ribeirão Preto**. v. 31, n.10, p.1247-55, 1998.



---

---

FREEMAN, J. V.; DEWEY, F. E.; HADLEY, D. M.; MYERS, J.; FROELICHER, V. F. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v. 48, p. 342–362, 2006.

FRICK, M. H. The mechanism of bradycardia evoked by physical training. **Cardiologia**. v. 51, p. 46-54, 1967.

GALBO, H.; GOLLNICK, P. D. Hormonal changes during and after exercise. **Medicine and Sport Science**. v. 17, p.97-110, 1984.

GEHR, P.; BACHOFEN, M.; WEIBEL, E. R. The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. **Respiratory Physiology**. v. 32, p. 121–140, 1978.

GUNDERSEN, H. J. G. The smooth fractionator. **Journal of Microscopy**. v.207, p.191-210, 2002.

GUNDERSEN, H. J. G.; JENSEN, E. R. The efficiency of systematic sampling in stereology – reconsidered. **Journal of Microscopy**. v. 193, p. 199-211, 1999.

GUNDERSEN T. (1998). Implantation of atrial pacemaker in patients with sinoatrial failure. **Tidsskrift for den Norske laegeforening**. v. 118, n. 24, p.3758-60, 1998.

HODGSON, D. R.; ROSE, R. J. Evaluation of performance potential. In: The athletic horse. **Philadelphia: W. B. Saunders**. p. 231-243, 1994.

HOPKINS, S. R.; BAYLY, W. M.; SLOCOMBE, R. F. Effect of prolonged heavy exercise on pulmonary gas exchange in horses. *Journal of Applied Physiology*. v. 84, p. 1723-1730, 1998.

HOWARD, C. V.; REED, M. G. Unbiased stereology. Three-dimensional measurement in microscopy. **Oxford: Bios Scientific Publishers**, 2005.

HUBINGER, L.; MACKINNON, L. T.; LEPRE, F. Lipoprotein (A) [Lp(A)] levels in middle-aged male runners and sedentary controls. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 27, n. 4, p.490 – 496, 1995.

HYDE, D. M.; HARKEMA, J. R.; TYLER, N. K.; PLOPPER, C. G. Design-based sampling and quantitation of the respiratory airways. **Toxicologic Pathology**. V. 34, n. 3, p.286-95, 2006.

HYDE, D. M., TYLER, N. K.; PUTNEY, L. F.; SINGH, P. J.; GUNDERSEN, H. J. G. The total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. **Anatomical Record**. v. 277A, p. 216 – 226, 2004.

JENNINGS, G.; NELSON, L.; DEWAR, E.; KORNER, P.; ESLER, M.; LAUFER, E. Antihypertensive and hemodynamic effects of one year's regular exercise. **Journal of Hypertension**. v. 4, p. S659 - 661, 1986.

---

---

JUNG, A.; ALLEN, L.; NYENGAARD, J. R.; GUNDERSEN, H. J. G.; RICHTER, J.; HAWGOOD, S.; OCHS, M. Design-Based Stereological Analysis of the Lung Parenchymal Architecture and Alveolar Type II Cells in Surfactant Protein A and D Double Deficient Mice. **The Anatomical Record Part A**. v. 286A, p. 885-890, 2005.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.

KATONA, P. G.; Mc LEAN M.; DIGHTON, D. H.; GUZ, A. .Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **Journal of Applied Physiology**. v. 52, p. 1652-1657, 1982.

KELLUM, J. A. Recent advances in acid-base physiology applied to critical care. **In: Yearbook of intensive care and emergency medicine**. Local: Springer, 1998. p. 582-4.

KEMMER, F. W.; BERGER, M. Exercise and diabetes mellitus: physical activity as a part of daily life and its role in the treatment of diabetic patients. **International Journal of Sports Medicine**. v.983, n.4, p. 77-88, 1983.

KINDERMAN, W.; SIMON, G.; KEUL, J. The significance of the aerobicanaerobic transition for determination of work load intensities during endurance training. **European Journal of Applied Physiology**. v. 42, p. 25-34, 1979.

KOKKINOS, P. F.; FERNHALL, B. Physical activity and high-density lipoprotein cholesterol levels. What is the relationship? **Sports Medicine**. v.28, p. 307–314, 1999.

LIRA, F.S.; ZANCHI, N. E.; SILVA, A. E. L.; PIRES, F. O.; BERTUZZI, R. C.; SANTOS, R. V.; CAPERUTO, E. C., KISS, M. A.; SEELAENDER, M. Acute high-intensity exercise with low energy expenditure reduced LDL-c and total cholesterol in men. **European Journal of Applied Physiology**. DOI 10.1007/s00421-009-1115-5, 2009.

LIRA ,F. S.; TAVARES, F. L.; YAMASHITA, A. S.; KOYAMA, C. H.; ALVES, M.J.; CAPERUTO, E. C.; BATISTA, M. L. JR.; SEELAENDER, M. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. **Cell Biochemistry and Function** . v. 26, p.701–708, 2008.

MADER, A.; HECK, H. A theory of metabolic origin of the anaerobic threshold.Int. The American **Journal of Sports Medicine**. v.7 (suppl = 1), p. 45-65, 1986.

MAEDA, C. Y.; FERNANDES, T. G.; LULHIER, F.; IRIGOYEN, M. C. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 28, p. 497-501, 1995.

MAGKOS, F.; TSEKOURAS, Y. E.; PRENTZAS, K. I.; BASIOUKAS, K. N.; MATSAMA, S. G.; YANNI, A. E.; KAVOURAS, S. A.; SIDOSSIS, L. S. Acute exercise induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia

---

---

manifest more readily after resistance than endurance exercise. **Journal of Applied Physiology**. doi:10.1152/jappphysiol.90761.2008.

MAGKOS, F.; PATTERSON, B. W.; MOHAMMED, B. S.; MITTENDORFER, B. A. single 1-H bout of evening exercise increases basal ffa flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men. **Journal Physiol Endocrinology Metabolism**. v. 292, p. E1568–E1574, 2007.

MANÇO, J. C. Fisiologia e fisiopatologia respiratórias. **Medicina, Ribeirão Preto**. v. 31, p. 177-190, 1998.

MINITAB. **Minitab reference manual**. Florence. Wodsworth. V. 15, 2007.

MOHAN, R. M.; CHOATE, J. K.; GOLDING, S.; HERRING, N.; CASADEI, B.; PATERSON, D. J. Peripheral pre-synaptic pathway reduces the heart rate response to sympathetic activation following exercise training: role of NO. **Cardiovascular Research** .v. 47, p. 90–98, 2000.

NEGRÃO, C. E.; RONDON, M. U. P. B.; KUNIYOSH, F. H. S.; LIMA, E. G. Aspectos do treinamento físico na prevenção da hipertensão arterial. **Revista Hipertensão, Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v.10 n.6, 2003.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; SANTOS, M. C. L. M.; FARAH, V. M. A.; KRIEGER, E. M. Vagal function impairment after exercise training. **Journal of Applied Phisyology**. v. 72, n. 5, p. 1749-1753, 1992.

NEVES, L. A.; FRÈRE, A. F.; OLIVEIRA, H. J. Q. Simulação Computacional de uma Estrutura Anatômica – O Pulmão. In: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil ANAIS DO CBEB, 2000.

NYENGAARD, J. R. Stereologic Methods and Their Application in Kidney Research. **Journal of the American Society of Nephrology**. V.10, p. 1100–1123, 1999.

OCHS, M. A brief update on lung stereology. **Journal compilation. The Royal Microscopical Society**. v. 222, p.188-200, 2006.

OCHS, M.; NYENGAARD, J. R.; JUNG, A.; KNUDSEN, A. L.; VOIGT, M.; WAHLERS, T.; RICHTER, J.; GUNDERSEN, H. J. G. The Number of Alveoli in the Human Lung. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.169, p. 120–124, 2004.

O'SULLIVAN, S. E.; BELL, C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. **The autonomic nervous system**. v. 81, p.16–24, 2000.

PARK, D. H.; RANSONE, J. W. Effects of submaximal exercise on high-density lipoprotein-cholesterol subfractions. **International Journal of Sports Medicine**. v. 24, p.245–251, 2003.

---

---

PASCHOAL, M. A. Variabilidade da frequência cardíaca: estudo das influências autonômicas sobre suas características temporal e espectral em halterofilistas e sedentários. 1999. Tese doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.

PÁSSARO, L. C.; Godoy, M. Reabilitação cardiovascular na hipertensão arterial. **Revista da Socesp**. v.6, p. 45-58, 1996.

PILIS, W.; ZARZECZNY, R.; LANGFORT, J.; KACIUBA-ÚSCIEKO, H.; NAZAR, K.; WOJTYNA, J. Anaerobic threshold in rats. **Comparative Biochemistry and Physiology** . v.106, p.285-289, 1993

PITTA, F.; TROOSTERS, T.; SPRUIT, M. A.; PROBST, V. S.; DECRAMER, M.; GOSSELINK, R. Characteristics of Physical Activities in Daily Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.171, p. 972–977, 2005.

RIBEIRO, A. A. C. M. Size and number of binucleate and mononucleate superior cervical ganglion neurons in young capybaras. **Anatomy and Embryology**. v.211, n. 6, p. 607-17, 2006

RIBEIRO, A. A. C. M.; DAVIS, C.; GABELLA, G. Estimate of size and total number of neurons in superior cervical ganglion of rat, capybara and horse. **Anatomy and Embryology** 208: 367-380, 2004.

RONDON, M. U. P. B.; ALONSO, D. O., SANTOS, A. C.; RONDON, E. Noções sobre fisiologia integrativa no exercício. In: Negrão C.E., Barretto A.C.P. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. Manole: Local: Barueri-SP, 2005.

RONDON, M. U. P. B.; BRUM, P. C.; Exercício físico como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*.v.10.p.134-7, 2003.

SCHMIEDL, A.; OCHS, M.; JOHNEN, C. M. G.; BRASCH, F. Distribution of surfactant proteins in type II pneumocytes of newborn, 14-day old, and adult rats: an immunoelectron microscopic and stereological study. **Histochemistry and Cell Biology**. v. 124, p. 465–476, 2005.

SHEEL, A. W.; RICHARDS, J. C.; FOSTER, G. E.; GUENETTE, J. A. Sex Differences in Respiratory. **Exercise Physiology. Sports Medicine**. v. 34, n. 9, p. 567-579, 2004.

SIGVARDSSON, K.; SVANFELDT, E; KILBOM, A. Role of the adrenergic nervous system in development of training-induced bradycardia. **Acta Physiologica Scandinavia**. v. 101, p. 481-488, 1977.

---

---

SILVA, G. J. J.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, E. M. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensives rats.

**Hypertension**, v. 3, n. 3, p. 714-719, 1997.

SOMERS, V.K.; CONWAY, J. JOHNSTON, J. SLEIGHT, P. Effects of endurance training and blood pressure in borderline hypertension. **Lancet**. v.337, p.1363–1368, 1991.

SOUZA, R. A.; SANTOS, R. M.; OSÓRIO, R. A. L.; COGO, J. C.; JUNIOR, A. C. G. P.; MARTINS, R. A. B. L.; RIBEIRO, W. Influence of the short and long term supplementation of creatine on the plasmatic concentrations of glucose and lactate in Wistar rats\*. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 12, n. 6, p. 321E- 325 E, 2006.

THOMAS, T. R.; LIU, Y.; LINDEN, M. A.; RECTOR, R. S. Interaction of exercise training and n-3 fatty acid supplementation on postprandial lipemia. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism** . v. 32, n. 3, p. 473–480, 2007.

THOMAS, T. R.; SMITH B. K.; DONAHUE, O. M.; ALTENA, T. S.; JAMES-KRACKE, M.; SUN, G.Y. Effects of omega-3 fatty acid supplementation and exercise on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions. **Metabolism**. v. 53, n. 6, p:749–754, 2004.

THOMPSON P.D., CROUSE S.F., GOODPASTER B., KELLEY D., MOYNA N., PESCATELLO L. The acute versus the chronic response to exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 33, p.S438-45, 2001.

TIPTON, C. M. Exercise training and hypertension, an update. **Exercise and Sport Science Review**. v. 4, p. 447-505, 1991.

WALLBERG, H. H.; RINCON, J.; ZIERATH, J. R. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**. v. 25, n.1, p.25-35, 1988.

WASSERMAN, D. H.; GEER, R. J.; RICE, D. E.; BRACY, D.; FLAKOLL, P. J.; BROWN, L. L.; HILL, J. O.; ABUMRAD, N. N. Interaction of exercise and insulin action in humans. **American Journal of Physiology**. v. 260, p. E37-E45, 1991.

WEIBEL, E. R. How to make an alveolus. **European Respiratory Journal**. v. 31, p. 483–485, 2008.

WEIBEL, E. R.; HSIA, C. C.; OCHS M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry. **Journal of applied physiology**  
doi:10.1152/jappphysiol.00808.2006.

WEIBEL, E. R. Why measure lung structure? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 163, p. 314–315, 2001.

---

---

WEIBEL, E. R. Compensatory alveolar growth normalizes gasexchange function in immature dogs after pneumonectomy. **Journal of applied physiology**. v. 86, p. 1301–1310, 1999.

WEIBEL, E. R. The structural basis of lung function. In West JB, editor. **Respiratory physiology. People and ideas**. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-46.

WEIBEL, E.R. Stereological Methods, Vol. 2: Theoretical Foundations. **Academic Press**. Local: London, 1980.

WEIBEL, E. R. Stereological methods, v. 1: practical methods for biological morphometry. Local: London: Academic Press, 1979.

WEIBEL, E. R. Morphometry of the human lung. Local: Berlin: Springer, 1963.

