



e-ISSN 2446-8118

84

PERFIL ELETROCARDIOGRÁFICO DE RATAS ENVELHECIDAS, TRATADAS COM ESTRÓGENO E SUBMETIDAS A DIFERENTES PROGRAMAS DE TREINAMENTO FÍSICO

ELECTROCARDIOGRAPHIC PROFILE OF AGING RATS TREATED WITH ESTROGEN AND SUBMITTED TO DIFFERENT PHYSICAL TRAINING PROGRAMS

PERFIL ELECTROCARDIOGRÁFICO DE RATAS ENVEJECIDAS TRATADAS CON ESTRÓGENOS Y SOMETIDAS A DIFERENTES PROGRAMAS DE ENTRENAMIENTO FÍSICO

Carlos Alberto Silva¹
Bruno Ferreira Gonçalves Silva²

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil eletrocardiográfico bem como as reservas glicogênicas de ratas tratadas com a associação do exercício físico a suplementação com estrógeno. Utilizou-se ratas envelhecidas da linhagem Wistar com 1 ano de idade, as quais foram submetidas a dois programas de treinamento, sendo predominantemente aeróbio (natação: sessões de 60 min / 8 semanas / 5 x semana) e predominantemente anaeróbio (treinamento de força progressivo de alta intensidade: 8 semanas / 3 x semana). Foram avaliados a frequência cardíaca bem como o eletrocardiograma (ECG) considerando os intervalos QRS, QTc e PR. Os dados foram comparados através do teste de normalidade de Shapiro-Wilk seguido pelo teste de Tukey, (p<0,05). Os resultados mostram que, em todas as condições, o estrógeno trouxe benefícios reduzindo a sobrecarga cardíaca representado por menor frequência cardíaca e na velocidade de propagação das ondas do ECG. As reservas glicogênicas ventriculares bem como a relação peso cardíaco/peso corporal também apresentaram melhora no conteúdo ventricular na presença do estrógeno, por sua vez, a relação peso cardíaco/peso corporal também foi expressivamente maior nesta condição. Os dados mostram a importância da suplementação com estrógeno em associação com o exercício físico crônico, nos ajustes metabólicos e orgânicos funcionais do músculo cardíaco, advindos do processo de envelhecimento.

DESCRITORES: Eletrocardiografia; Natação; Glicogênio.

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate the electrocardiographic profile as well as the glycogen reserves of rats treated with the combination of exercise supplementation with estrogen. We used Wistar female rats with 1 year of age, who underwent two training programs, predominantly aerobic (swimming: sessions of 60 min / 8 weeks / 5 x week) and predominantly anaerobic (strength training progressive high-intensity: 8 weeks / 3 x week). We evaluated the heart rate (HR) and electrocardiogram (ECG) intervals considering the QRS, QTc, and PR. Data were compared using the test of Shapiro-Wilk normality test followed by Tukey test (p<0.05). The results show that, under

¹ Universidade Paulista – Departamento de Ciências da Saúde.

² Universidade Paulista – Instituto de Ciências da Saúde – Departamento de Medicina Veterinária.

all conditions, estrogen has benefited by reducing the cardiac load represented by a lower HR and the speed of propagation of the waves of the ECG. The glycogen reserves and the relationship ventricular heart weight/body weight also showed improvement in ventricular content in the presence of estrogen, in turn, the relative heart weight/body weight was also significantly higher in this condition. The data show the importance of estrogen supplementation in combination with chronic exercise, metabolic adjustments in organic and functional heart muscle arising from the aging process.

DESCRIPTORS: Electrocardiography; Swimming; Glycogen.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil electrocardiográfico, así como las reservas de glucógeno de las ratas tratadas con la asociación de ejercicio físico con suplementos de estrógenos. Las ratas Wistar de 1 año de edad fueron sometidas a dos programas de entrenamiento, predominantemente aeróbico (natación: sesiones de 60 min / 8 semanas / 5 x semana) y predominantemente anaeróbico (entrenamiento de fuerza progresivo). alta intensidad: 8 semanas / 3 x semana). La frecuencia cardíaca y el electrocardiograma (ECG) se evaluaron considerando los intervalos QRS, QTc y PR. Los datos se compararon usando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk seguida de la prueba de Tukey ($p < 0.05$). Los resultados muestran que, en todas las condiciones, el estrógeno tiene beneficios al reducir la sobrecarga cardíaca representada por la frecuencia cardíaca más baja y la velocidad de propagación de la onda del ECG. Las reservas de glucógeno ventricular, así como la relación peso cardíaco / peso corporal también mostraron una mejora en el contenido ventricular en presencia de estrógenos, mientras que la relación peso cardíaco / peso corporal también fue significativamente mayor en esta condición. Los datos muestran la importancia de la suplementación con estrógenos en asociación con el ejercicio crónico en los ajustes funcionales metabólicos y orgánicos del músculo cardíaco, como resultado del proceso de envejecimiento.

DESCRIPTORES: Electrocardiografía; Natación; Glucógeno.

INTRODUÇÃO

A constância na prática dos exercícios físicos induz adaptações bioquímicas e morfológicas em diferentes tecidos, principalmente no sistema muscular¹. Além disso, a prática crônica do exercício físico resulta em adaptações orgânicas de acordo com as exigências e o tipo de delineado ao longo dos programas de treinamento.

A literatura apresenta diversos métodos de treinamento e constantemente reitera que a utilização de modelos animais em estudos de programas de treinamento é importante, visto a possibilidade de manipulação das variáveis agudas do treinamento, tais como, frequência, volume e intensidade, baseado no fato das respostas ao exercício, serem semelhantes às encontradas em seres humanos²⁻³.

Nesse sentido, métodos de treinamento predominantemente aeróbico que preconizam protocolos de natação em ratos possibilitam um primoroso controle das respostas fisiológicas geradas ao longo dos programas de

treinamento, possibilitando uma análise de parâmetros bioquímicos e moleculares⁴⁻⁵.

No que diz respeito ao exercício de força progressiva delineado em humanos, o mesmo reconhecidamente apresenta potencial para induzir hipertrofia do músculo esquelético. No intuito de desenvolver um modelo animal similar ao exercício de força progressiva em humanos, Hornerberg e Farrar, descreveram um modelo experimental de treinamento progressivo de força aplicado em ratos⁶. Esta é uma aplicação prática do princípio da sobrecarga e dá forma à base da maioria dos programas de treinamento de força em humanos⁶⁻⁷.

O eletrocardiograma (ECG) é um dos métodos mais importantes no diagnóstico de alterações cardíacas, uma vez que, dependendo da extensão e comprometimento da homeostasia cardíaca, observam-se alterações nas ondas e nos respectivos intervalos. As ondas do ECG decorrem da somatória temporal de despolarizações e repolarizações em grupos de fibras cardíacas, representando o sinal elétrico no nóculo sinusal, átrios, nóculo

atrioventricular, feixe de *His*, rede de *Purkinje* e massa ventricular, representado pelas ondas P, complexo QRS e onda T⁸.

O objetivo do trabalho foi avaliar o comportamento eletrocardiográfico de ratas envelhecidas submetidas a diferentes tipos de treinamento, sendo a natação com características predominantemente aeróbias e o treinamento de força progressivo de alta intensidade com características predominantemente anaeróbias, na presença ou não de suplementação com estrógeno.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais. Foram utilizadas ratas da linhagem Wistar com 1 ano de idade, provenientes do Biotério da UNIMEP. Os animais foram alojados em gaiolas coletivas contendo no máximo 4 animais e mantidos em sala climatizada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) com ciclo claro/escuro de 12/12 h, recebendo água e ração à vontade. O projeto foi autorizado pela CEUA/UNIMEP, protocolo 03/2018.

Grupos Experimentais. Os animais foram divididos em 6 grupos ($n=7$ por grupo) e denominados: Controle (C); Tratadas com estrógeno (E); Treinamento aeróbio (TAe); Treinamento aeróbio + estrógeno (TAe + E); Treinamento anaeróbio (TAna); Treinamento anaeróbio + estrógeno (TAna + E).

Programa de Treinamento Aeróbio. Consistiu em sessões com duração de 60 minutos, frequência de 5 sessões por semana, durante 8 semanas, sendo utilizado o exercício de natação em tanque contendo água a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ (Figura 1A). Todas as sessões de treinamento foram delineadas sem a utilização de cargas adicionais, a qual corresponde a uma intensidade abaixo do limiar anaeróbio, ou seja, a um esforço predominantemente aeróbio⁹.

Programa de Treinamento Anaeróbio. O treinamento anaeróbio seguiu o protocolo de treinamento de força progressivo de alta intensidade, consistindo de sessões com duração de 20 minutos, frequência de 3 sessões por semana, durante 8 semanas, sendo

utilizado a subida de escada (1,1m de altura x 0,18m de largura, 2 cm de espaçamento entre os degraus da grade, e 80° de inclinação) com uma carga de aparatos fixados em suas caudas. Cada sessão de treinamento consistiu em 4-9 subidas, sendo que nas primeiras 4 subidas, foram delineadas cargas correspondentes respectivamente a 50, 75, 90 e 100% da capacidade de carga máxima. Nas subidas subsequentes, uma carga correspondente a 30g foi adicionada, a fim de manter a característica progressiva do treinamento de força. Ademais, o tamanho da escada obrigava os animais a demandarem 8-12 movimentos por escalada¹⁰. De acordo com o desempenho individual dos animais, os pesos foram progressivamente aumentados ao longo das sessões de treinamento. O aparato fixado em suas caudas consistia em frascos cônicos de vários pesos, presos a uma fita adesiva (Figura 1B).

Tratamento com Estrógeno. A suplementação, foi realizada diariamente, pela via subcutânea administrando cipionato de estradiol (160 μg /100g peso).

Comportamento Eletrocardiográfico. Após o período experimental, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40mg/Kg, ip) e submetidos à avaliação da atividade cardíaca via ECG utilizando-se do aparelho ECG - HEART WARE[®]. Para captação do sinal eletrocardiográfico os eletrodos foram conectados aos canais do computador, sendo registradas três derivações bipolares (DI, DII e DIII) e três derivações amplificadas (aVR, aVL e aVF) com sensibilidade N e velocidade de 50 mm/s. O intervalo QT (ms) foi medido em dez batimentos consecutivos, do início do complexo QRS (ms) ao ponto de retorno da onda T isoeletrica.

Avaliação das reservas glicogênicas. Na eutanásia foram utilizados dois procedimentos atendendo a orientação do CONCEA, sendo que inicialmente foi induzido aprofundamento anestésico com pentobarbital sódico (50 mg/Kg, ip) e após constatar a perda de reflexos foi realizada a concussão cerebral. A seguir, amostras do músculo ventricular foram coletadas e prontamente encaminhadas para

avaliação das reservas glicogênicas pelo método do fenol sulfúrico.

Tratamento Estatístico. Foi utilizado o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, seguido do teste de Tukey, $p < 0,05$.

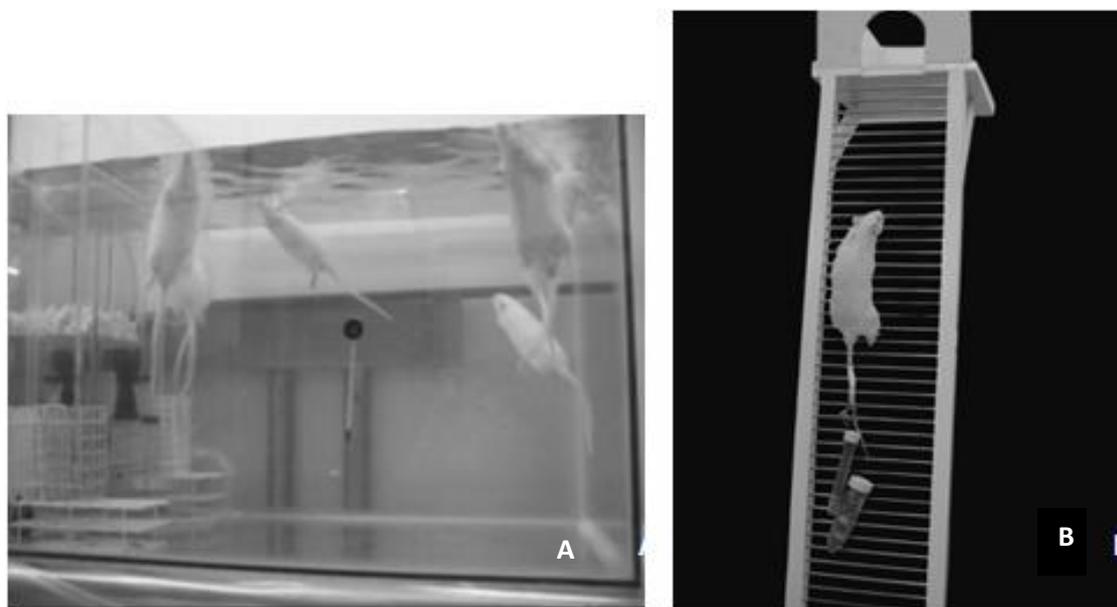


Figura 1. Animais realizando o exercício de natação (A) e exercício de força (B).

RESULTADOS

Eletrcardiograma [Frequência Cardíaca, FC]. No que diz respeito à FC, foi verificado que o grupo tratado com estrógeno apresentou valores 21% menores quando comparado ao grupo controle. Com relação as diferentes intervenções com exercícios, o treinamento aeróbio promoveu redução de 25% na FC, redução que atingiu 37,2% na presença do estrógeno, quando comparado ao grupo controle. No treinamento anaeróbio foi observado redução de 28% sendo acentuado para 40% quando o estrógeno esteve presente, se comparado ao grupo controle (Figura 2).

Eletrcardiograma [Intervalo QRS]. O referido intervalo apresentou valores 33% menores no grupo tratado com estrógeno quando comparado ao grupo controle. No mesmo sentido, foi observado que o grupo submetido a treinamento aeróbio apresentou valores 32% menores, os quais foram reduzidos ainda mais na presença do estrógeno, atingindo valores 45% menores se comparado ao grupo controle. No que se refere

ao efeito do treinamento anaeróbio houve redução de 18%, no entanto, na presença do estrógeno a redução atingiu 31% em relação ao grupo controle (Figura 3).

Eletrcardiograma [Intervalo PR]. Quanto ao referido intervalo, foi observado que o grupo tratado com o estrógeno apresentou redução de 41% quando comparado ao grupo controle. No grupo submetido ao treinamento aeróbio houve redução de 55,6%, sendo reduzido ainda mais na presença do estrógeno e chegando a 70% relacionado ao grupo controle. No mesmo perfil de análise foi verificado que o treinamento anaeróbio promoveu redução de 22% e apresentando redução de 32% para a associação com o estrógeno, comparado ao controle (Figura 4).

Reservas Glicogênicas Ventriculares. Foi observado que o tratamento com estrógeno promoveu elevação de 177% nas referidas reservas, evento também observado na associação do hormônio com o treinamento aeróbio e anaeróbio, promovendo elevações de 69% e 38% respectivamente (Figura 5).

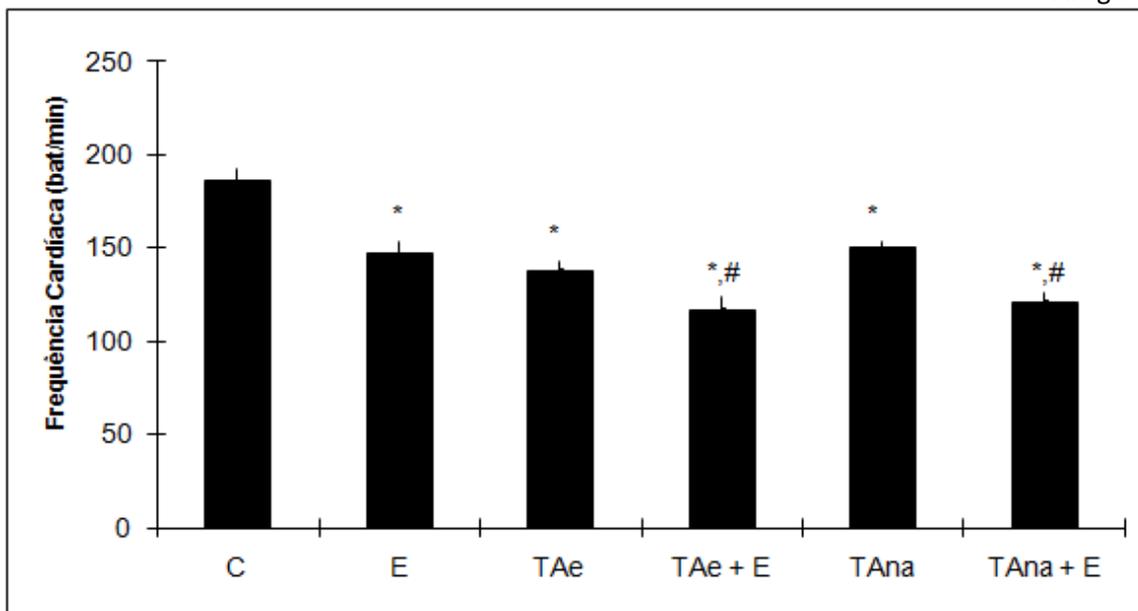


Figura 2. Frequência cardíaca (FC) das ratas nas diferentes condições experimentais considerando os diferentes grupos: Controle (C); Tratadas com estrógeno (E); Treinamento aeróbio (TAe); Treinamento aeróbio + estrógeno (TAe + E); Treinamento anaeróbio (TAna); Treinamento anaeróbio + estrógeno (TAna + E). Os valores correspondem a média \pm dp, n=7; *p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado a mesma condição de treinamento sem tratamento com estrógeno.

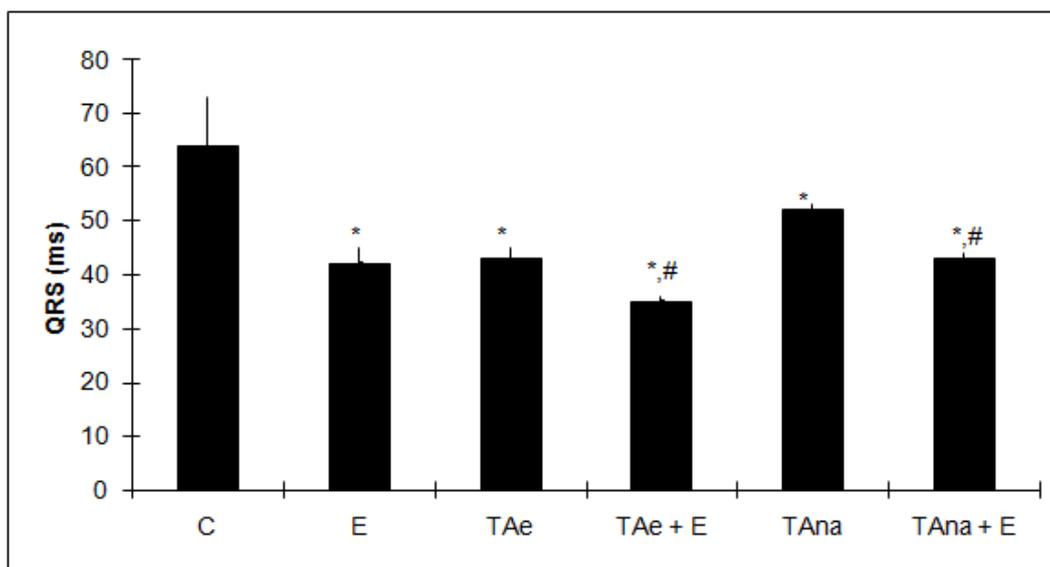


Figura 3. Intervalo QRS (ms) das ratas nas diferentes condições experimentais considerando os diferentes grupos: Controle (C); Tratadas com estrógeno (E); Treinamento aeróbio (TAe); Treinamento aeróbio + estrógeno (TAe + E); Treinamento anaeróbio (TAna); Treinamento anaeróbio + estrógeno (TAna + E). Os valores correspondem a média \pm dp, n=7; *p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado a mesma condição de treinamento sem tratamento com estrógeno.

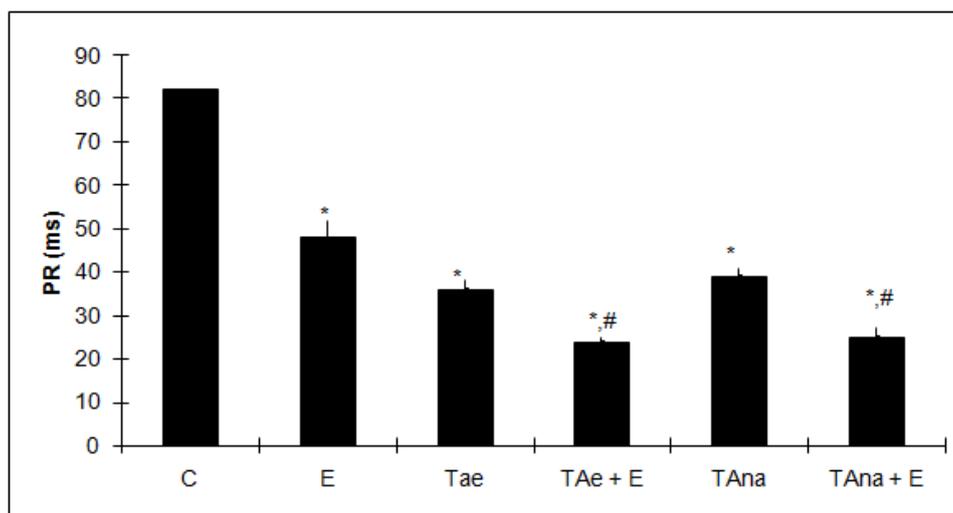


Figura 4. Intervalo PR (ms) das ratas nas diferentes condições experimentais considerando os diferentes grupos: Controle (C); Tratadas com estrógeno (E); Treinamento aeróbio (Tae); Treinamento aeróbio + estrógeno (TAe + E); Treinamento anaeróbio (TAna); Treinamento anaeróbio + estrógeno (TAna + E). Os valores correspondem a média±dp, n=7, *p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado a mesma condição de treinamento sem tratamento com estrógeno.

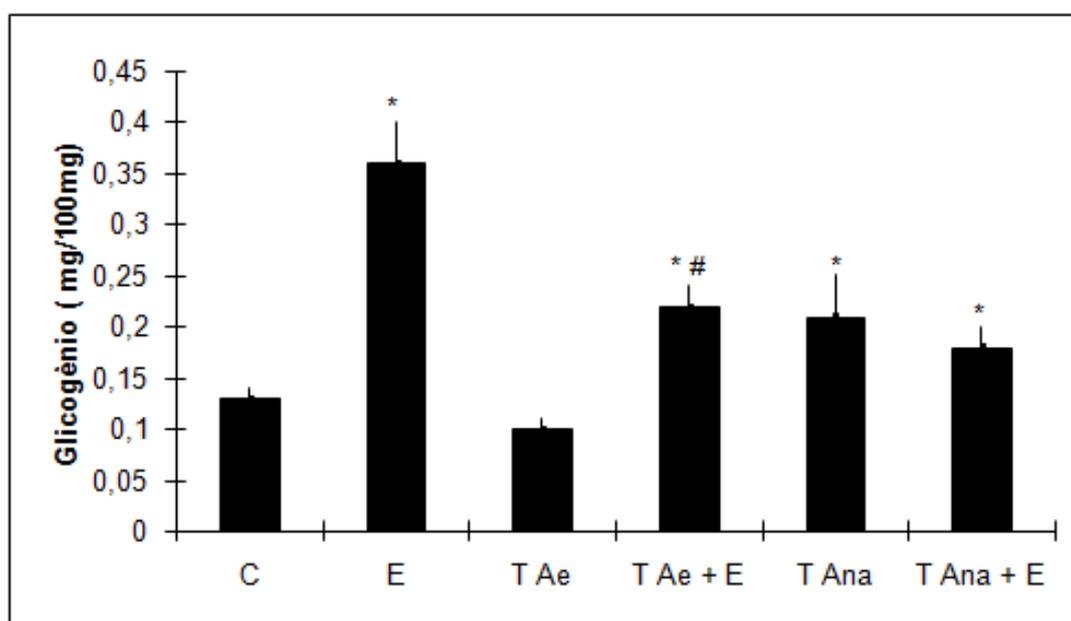


Figura 5. Concentração de glicogênio ventricular (mg/100mg) das ratas nas diferentes condições experimentais considerando os diferentes grupos: Controle (C); Tratadas com estrógeno (E); Treinamento aeróbio (Tae); Treinamento aeróbio + estrógeno (TAe + E); Treinamento anaeróbio (TAna); Treinamento anaeróbio + estrógeno (TAna + E). Os valores correspondem a média±dp, n=7, *p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado à mesma condição de treinamento sem tratamento com estrógeno.

DISCUSSÃO

A ciência busca compreender os benefícios do exercício físico regular ao longo do processo natural do envelhecimento, no intuito de minimizar os fatores de risco que comumente acometem a terceira idade e consequentemente contribuindo para um envelhecimento saudável. O exercício físico

executado regularmente promove a ativação de cascatas sinalizadoras que mantêm a homeostasia metabólica de diferentes tecidos melhorando a funcionalidade¹⁰. Na década de 90, foi demonstrado, dentro de aspectos relacionados ao músculo cardíaco, que concomitante a prática de exercício físico houve redução de parâmetros que podem comprometer funções cardíacas, tal como o

aumento do tecido intersticial e acúmulo de colágeno¹¹.

O estrógeno é um hormônio esteroide feminino, responsável pela manutenção das funções cíclicas menstruais, manifestando ações múltiplas tanto no citosol quanto interagindo com complexos de receptores hormonais que são transcritos no ácido desoxirribonucleico (DNA)¹².

Este trabalho mostra relações diretas entre o estrógeno e a função cardíaca, sendo verificada redução tanto na FC quanto na condução do impulso nervoso no músculo cardíaco. Esta ação se deve a multifatorialidade sinalizadora do estrógeno, uma vez que, nos cardiomiócitos o estrógeno exerce ação modulatória negativa sobre canais de cálcio tipo L, reduzindo a excitabilidade cardíaca, além de estimular canais de K⁺ do tipo BK_{ca}, promovendo hiperpolarização e reduzindo com isto, a ativação dos canais de cálcio¹³.

No que se refere à interação entre o sistema nervoso e a dinâmica cardíaca, sabe-se que a atividade neural é um importante neuromodulador do sistema cardiovascular influenciando tônica e reflexamente no funcionamento, uma vez que, a neurotransmissão além de modificar o débito cardíaco, também exerce efeito trófico sobre as células musculares miocárdicas. Por outro lado, conhecidamente o estrógeno exerce ação ionotrópica negativa, reduzindo a concentração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) durante estimulação beta adrenérgica¹⁴.

O treinamento físico aeróbio por outro lado, pode induzir adaptações metabólicas relevantes, tais como, aumento na utilização de glicogênio muscular durante a atividade, implementação na contribuição dos lipídeos para o metabolismo energético, aumento do número e tamanho das mitocôndrias, aumento da atividade das enzimas chaves da mobilização e oxidação de lipídeos e maior sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina¹⁵.

Estudos ligados ao controle da FC e suas relações com o treinamento aeróbio constataram bradicardia de repouso, indicando que houve redução na responsividade adrenérgica quer seja contribuindo na regularização da tensão da vascularização

periférica ou na atividade do nódulo sinusal¹⁶⁻¹⁷. Tais evidências, corroboram com os resultados do presente estudo, sendo evidenciado que a análise eletrocardiográfica demonstrou que além da FC, as vias de condução representadas pelos intervalos QRS, QTc e PR, também tiveram seus tempos reduzidos, indicando que o ajuste é mais amplo do que somente no controle neural do nódulo sinusal.

É importante salientar que na presença do estrógeno foi observado um efeito protetor, onde os parâmetros desencadeados pelo exercício aeróbio foram minimizados tanto no que se refere à FC quando aos registros eletrocardiográficos. A explicação para este evento se fundamenta no mecanismo de ação do estrógeno, o qual ao interagir nas vias citosólicas e na transcrição nuclear exerce ação inotrópica e cronotrópica negativa, principalmente atuando na condução iônica que lentifica a repolarização do miocárdio por interferir diretamente na ação de canais de potássio Kv.4.3 e Kv.1.5 e indiretamente aumentando as trocas Na⁺/Ca²⁺, diminuindo a eficiência de canais tipo L¹⁸. Os dados aqui apresentados contribuem para o entendimento dos fatores de proteção cardíaca gerados na associação do treinamento aeróbio com a terapia hormonal estrogênica. Ainda na mesma linha de raciocínio, é importante destacar que na presença do estrógeno, a geração de espécies reativas de oxigênio é menor, exercendo um benefício adicional à homeostase do músculo cardíaco¹⁹.

Na literatura, o exercício anaeróbio é descrito como um esforço em que predomina o fornecimento de energia por processos metabólicos que não envolvem oxigênio. Nesta modalidade, trabalha-se diversos grupos musculares em esforços de curta duração e alta intensidade. Os resultados do presente estudo mostram que a FC foi reduzida pelo treinamento anaeróbio, se comparado ao controle, apresentando diminuição mais pronunciada quando este treinamento foi associado ao estrógeno. O grau de redução foi similar à observada na condição aeróbia, indicando dessensibilização na atividade autonômica do nódulo sinusal. Esta ação também se manifestou na análise das ondas eletrocardiográficas QRS, QTc e PR, as quais

também tiveram seus tempos reduzidos devido ao efeito do treinamento, evento que se manifestou de forma mais intensa na presença do estrógeno. Isto sugere que na dinâmica cardíaca haja similaridades quanto à resposta produzida pela associação treinamento físico/estrógeno.

Dentre os substratos metabolizáveis, a glicose se reveste de fundamental importância, razão pela qual o tecido muscular mantém reservas efetivas na forma de glicogênio, dando o suporte energético de acordo com a necessidade funcional, assim, tal qual no músculo esquelético, as reservas glicogênicas ventriculares são importantes para a homeostasia tecidual, no caso do músculo cardíaco. No grupo suplementado com estrógeno foi observado aumento nas reservas glicogênicas, que decorre das ações diretas deste hormônio nos cardiomiócitos, onde o mesmo modula a atividade metabólica, bem como a sensibilidade insulínica. Para que exerça sua ação, os cardiomiócitos apresentam receptores estrogênicos que transcrevem a ação multifatorial tanto no citosol quanto no DNA²⁰.

Foi observado que além do efeito direto na redução da FC, os intervalos QTC, QRS e PR também foram reduzidos na presença do estrógeno, este fato se deve a uma significativa ação protetora do hormônio no músculo cardíaco, a qual se expressa pela capacidade do hormônio em modular canais iônicos de potássio, alterando o padrão de repolarização do miocárdio e com isso modulando contratilidade, evento importante enquanto coadjuvante no controle da função cardíaca^{21,22}.

Na análise do comportamento das reservas glicogênicas ventriculares, foi observado que os grupos treinados e tratados com estrógeno, apresentaram maiores reservas energéticas demonstrando que este hormônio pode ser um coadjuvante que pode auxiliar na manutenção da homeostasia metabólica cardíaca, em especial na fase de envelhecimento.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram a importância da suplementação com estrógeno em associação com o exercício físico, nos ajustes metabólicos e funcionais do músculo cardíaco, advindos do processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. Shefer G, Benayahu D. The effect of exercise on IGF-I on muscle fibers and satellite cells. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012, 1(4): 230-239.
2. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, Da Silva AS, Moraes JC, Prada PO, De Almeida LJA, Luciano E, Velloso LA, Carvalheira JB, Saad MJ. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle. *Mech Ageing Dev*. 2010, 131(5): 323-9.
3. Liang Y, Sheng S, Fang P, Ma Y, Li J, Shi Q, Sui Y, Shi M. Exercise-induced galanin release facilitated GLUT4 translocation in adipocytes of type 2 diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 100(3): 554-559.
4. Araujo GG, Papoti M, Manchado-Gobatto FB, Mello MAR, Gobatto CA. Padronização de um Protocolo Experimental de Treinamento Periodizado em Natação Utilizando Ratos Wistar. *Rev Bras Med Esporte*. 2010, 16(1): 116-122.
5. de Araujo GG, Papoti M, Manchado FB, Mello MA, Gobatto CA. Protocols for hyperlactatemia induction in the lactate minimum test adapted to swimming rats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007, 148: 888-92.
6. Hornberger TA Jr, Farrar R.P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. *Can. Journal Appl. Physiol*. 2004, 29(1): 16-31.
7. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for health adults. *Med S Sports Exe*. 2002, 34: 364-80

8. Li S, Yang M, Ding M, Lin G, Ling Z. Development of dynamic ECG acquisition and recording system: review and prospect. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2012, 29(1): 175-8.
9. Voltarelli FA, Gobatto CA, Mello MAR. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002, 35(11): 1389-94.
10. Nascimento ICF, Almeida KS, Rodrigues GMM, Monteiro EMO, Assunção ERS, Souza RAG. Benefits of the practice of physical exercises in the improvement of marching elderly. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba. 2019, 2 (1): 447-452.
11. De Souza RR. Aging of myocardial collagen. *Biogerontol*. 2002, 3: 325-35
12. Pedrosa DRF, Rezende LCD, Rangel LBA, Gonçalves WLS, Graceli JB. Efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular. *Perspectivas online*. 2010, 3 (12): 190-196.
13. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2011, 109(6): 687-96.
14. Libonati JR, MacDonnell SM. Cardiac B-adrenergic responsiveness with exercise. *Eur. J. Appl Physiol* 2011, 111 (11): 2735-2741.
15. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CRO, Carvalhera JBC, Peres SB, Reis MAB, Saad MJA, Boschero AC; Velloso L.A. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *European journal of endocrinology*. 2002, 147: 149-157.
16. Barbier J, Reland S, Ville N, Rannou-Bekono F, Wong S, Carré F. The effects of exercise training on myocardial adrenergic and muscarinic receptors. *Clin Auton Res*, 2006, 16: 61-65.
17. Libonatu JR, Macdonnell L. Cardiac Beta adrenergic responsiveness with exercise. *Eur. J. Physiol*. 2011, 111: 2735-2741.
18. Norman AW. Steroid hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble models. *Nature Rev*. 2004, 3: 27-40.
19. Valverde MA. Acute activation of maxi-K channels by estradiol binding to the beta subunit. *Science* 1999, 285: 1929 -1931.
20. Hsu JT, Kan WH, Hsieh YC, Choudhry MA, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH. Mechanism of estrogen-mediated improvement in cardiac function after trauma-hemorrhage: p38-dependent normalization of cardiac Akt phosphorylation and glycogen levels. *Shock*. 2008 out.; 30(4):372-8.
21. El Gebeily G, El Khoury N, Mathieu S, Brouillette J, Fiset C. Estrogen regulation of the transient outward K(+) current involves estrogen receptor α in mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Sep;86:85-94.
22. Anneken L, Baumann S, Vigneault P, Biliczki P, Friedrich C, Xiao L, Girmatsion Z, Takac I, Brandes RP, Kissler S, Wiegratz I, Zumhagen S, Stallmeyer B, Hohnloser SH, Klingenhoben T, Schulze-Bahr E, Nattel S, Ehrlich JR. Estradiol regulates human QT-interval: acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *Eur Heart J*. 2016 Feb 14;37(7):640-50.
23. Li S, Gupte AA. The Role of Estrogen in Cardiac Metabolism and Diastolic Function. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017 Jan-Mar;13(1):4-8.

Recebido em: 10.08.2019
Aprovado em: 13.12.2019