

El Vasoactol sobre el rendimiento físico en ancianos

Ruth Reyes, José Illnait,* Rosa Más,* Lilia Fernández* y Julio C. Fernández.*

Hospital Militar "Carlos J. Finlay", *Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 8 de diciembre de 1998. Aceptado: 23 de junio de 1999.

Palabras clave: ancianos, ergometría, dieta.

Key words: elderly patient, ergometry, diet.

RESUMEN. En este ensayo aleatorizado a doble ciegas controlado con placebo, se investigó el efecto del Vasoactol sobre el rendimiento físico de un grupo de 31 ancianos ambulatorios. Estos fueron incluidos en el estudio tras verificar su estado de salud mediante exámenes físico y de laboratorio y su capacidad para ejecutar las pruebas en la bicicleta ergométrica. Una vez incluidos, recibieron tabletas de Vasoactol (5 mg) o placebo, las cuales ingirieron durante 12 semanas en almuerzo y cena. Al final del período, se repitieron todos los exámenes. El Vasoactol incrementó significativamente los valores de VO_2 máx. (consumo máximo de oxígeno) tiempo de ejercicio y potencia media, siendo los valores finales significativamente superiores a los del grupo placebo. Además, cinco casos (33,3 %) de los pacientes que recibieron Vasoactol, que al iniciar el estudio mostraban valores de VO_2 máx. que indicaban alteración de leve a moderada o de moderada a severa, llegaron a valores normales al final del tratamiento, mientras que en el grupo placebo la distribución basal por estratos permaneció prácticamente inalterada al culminar el estudio. No se detectaron cambios bioquímicos o hematológicos atribuibles al Vasoactol, excepto la reducción del colesterol. En el estudio no hubo bajas y sólo un caso (placebo), se suspendió temporalmente del estudio por referir experiencias adversas. Las referidas en el estudio fueron leves: cuatro pacientes (un Vasoactol y tres placebos) reportaron diarrea (un Vasoactol); dispepsia, dolor abdominal y constipación (tres placebos). En el grupo que recibió Vasoactol, se reportaron mejorías de diferentes síntomas habituales tales como: cefalea, trastornos circulatorios y dolores articulares.

ABSTRACT. In this randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial, was investigated the effect of Vasoactol on physical fitness in 31 elderly out patients was investigated. The subjects were included in the study after corroborating their health condition through physical examination, laboratory tests, and their capacity to execute exercises in the ergometric bicycle test. Once included, the subjects were randomly distributed to receive, under double blind conditions, Vasoactol (5 mg) or placebo tablets for 12 weeks, on lunch and dinner and at the study completion all the tests were repeated. Vasoactol increased significantly the values of VO_2 max. (maximum oxygen consumption), mean power and total exercise time, being the final values significantly higher than in placebo. Five cases (33.3 %), whom at baseline showed VO_2 max. values indicating impaired of aerobic capacity reached normal values after treatment, while in the placebo group the final situation remained practically unchanged. Besides total cholesterol reductions, there were no blood biochemical or hematological changes attributable to diet supplementation with Vasoactol. No subject withdrew in the study, only one placebo discontinued the study because of transient adverse events (AE). Four patients reported AE (one Vasoactol, three placebo) that were: diarrhea (one Vasoactol), dyspepsia, abdominal pain and constipation (three placebo). Vasoactol patients reported improvements of different habitual symptoms such as cephalgia, circulatory disturbances and joint pain.

INTRODUCCION

El Vasoactol es un complemento alimentario útil en la dieta de las personas que se encuentran en condiciones fisiológicas particulares como es el caso de sujetos de la tercera edad o aquellos que están sometidos a un esfuerzo físico especial.

El Vasoactol se aísia de la cera de la caña de azúcar y sus componentes fundamentales son ácidos grasos saturados e insaturados y alcoholes de elevado peso molecular.

Los estudios sobre los requerimientos de estos compuestos en humanos, han demostrado que la insuficiencia de ácidos grasos en la dieta acarrea diferentes trastornos. En tal sentido, diversos trabajos revelan la necesidad de la presencia de estos ácidos en la dieta para garantizar un adecuado mantenimiento de las diversas funciones entre las que sobresalen aquellas relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) y sus funciones cognitivas.¹⁻⁷ De igual modo, la presencia de alcoholes de cadena larga es importante también para el SNC, sitio en el cual pueden ser incluso metabolizados.⁸⁻¹²

En la tercera edad la disminución de la actividad física es una característica inherente al proceso de envejecimiento, que ha sido estudiada mediante diferentes métodos entre los cuales se encuentra de esteras deslizantes o bicicleta ergométrica,^{13,14} si bien, se considera que esta es una opción más recomendable, por ser menos riesgosa en ancianos.¹⁵

En estos sujetos, la evaluación de un agente que pueda mejorar su actividad física, así como su estado de salud general, constituye un aspecto

to de sumo interés para la mejora de su calidad de vida.

El principal objetivo del presente estudio consistió en investigar si el Vasoactol producía un incremento de la actividad física en un grupo de ancianos.

SUJETOS Y METODOS

El presente estudio consistió en un ensayo aleatorizado, a doble ciegos. Controlado con placebo. Una vez obtenido el consentimiento de los pacientes por escrito, se reclutaron 49 ancianos de ambos sexos en el ensayo con edades comprendidas entre 65 y 80 años.

Se realizó un interrogatorio inicial a partir del cual, se registraron las patologías y síntomas que presentaban los pacientes, así como los medicamentos que ingerían al inicio del ensayo. Además, se les realizó un examen físico general.

Sólo aquellos ancianos que fueron aptos para las pruebas ergométricas de acuerdo con los resultados de su examen físico cardiovascular fueron incluidos en el estudio.

Todas las pruebas ergométricas se llevaron a cabo en una unidad especializada del Hospital "Carlos J. Finlay", bajo la supervisión de un personal entrenado. Se evaluaron los indicadores siguientes:¹⁵⁻¹⁷ Fuerza total (kgm), Potencia (W/kg), VO_2 máx., asumido según el norma-grama de Astrand,¹⁶ potencia media (W/min, tiempo total de ejercicio, doble producto, frecuencia cardíaca máxima, tensión arterial sistólica y diastólica en reposo y en carga máxima).

Al culminar esta fase, a los pacientes se les tomaron muestras de sangre en condiciones de 12 h de ayuno, para los exámenes siguientes: hemoglobina, hematocrito, eritrosedimentación, colesterol, creatinina, glucosa, ácido úrico y alanino-amino-transferasa (ALAT). Todos los análisis se realizaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos utilizando juegos de reactivos Böhringer Mannheim (Alemania). Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi 705.

No se incluyeron en el estudio pacientes con enfermedades neoplásicas diagnosticadas, hipertensos severos, diabéticos descompensados, pacientes con infarto cardíaco, cerebrovascular o cirugía mayor de menos de tres meses de evolución, así como cualquier condición que pusiera en riesgo su vida.

Una vez establecidas las condiciones basales, a los pacientes se les suministraron aleatoriamente y a doble ciegos tabletas idénticas de Vasoactol (5 mg) o placebo las que se les orientó ingerir en almuerzo y cena durante 12 semanas. Al final del tratamiento, se repitieron la encuestas, los exámenes de laboratorio y las pruebas ergométricas.

Análisis estadístico

Las variaciones dentro de cada grupo se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon y las comparaciones entre grupos mediante la de la U de Mann Whitney.

Los datos categóricos se analizaron mediante la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Se asumió un nivel de $p = 0,05$ para determinar la probabilidad estadística. Los datos se procesaron mediante el pa-

quete de programas estadísticos CSS (Stat soft, Tulsa Oklahoma).

RESULTADOS

Características basales

Ambos grupos fueron estadísticamente similares en condiciones basales, lo que avala la aleatorización realizada (Tabla 1).

Medicaciones concomitantes

Veintitrés pacientes (74,2 %) consumieron medicaciones concomitantes: 11 fueron Vasoactol (73,3 %) y 12 placebo (75 %). Esta frecuencia relativamente elevada en el uso de medicamentos resulta lógica, si se tiene en cuenta el número y coexistencia de patologías y disfunciones en la tercera edad.

Pruebas ergométricas

El Vasoactol incrementó significativamente el VO_2 máx. (22,8 %),

Tabla 1. Características basales de los ancianos incluidos en el ensayo.

	Vasoactol	Placebo		Total
	n = 15	n = 16		n = 31
Edad (años) (X $\pm$ DE)	70 $\pm$ 5	70 $\pm$ 4	ns	70 $\pm$ 5
Peso (kg) (C $\pm$ DE)	61,5 $\pm$ 12,3	61,7 $\pm$ 10,1	ns	61,6 $\pm$ 11
Talla (cm) (C $\pm$ DE)	159,3 $\pm$ 7,7	156,6 $\pm$ 6,2	ns'	157,9 $\pm$ 6,9
Sexo (F/M) (n)	10/50	13/3	ns'	28/8
Historia clínica individual ^a	n (%)	n (%)	ns'	n (%)
Artropatías	9 (53,3)	9 (50)	ns'	18 (51,7)
Hipertensión arterial	5 (33,3)	5 (31,2)	ns'	10 (32,2)
Enfermedad coronarias	2 (13,3)	3 (18,8)	ns'	5 (16,1)
Diabetes mellitus	1 (6,6)	2 (12,5)	ns'	3 (9,6)
Glaucoma	1 (6,6)	1 (6,3)	ns'	2 (6,5)
Colon irritable	1 (6,6)	1 (6,3)	ns'	2 (6,5)
Vesícula hipofuncional	1 (6,6)	1 (6,3)	ns'	2 (6,5)
Hernia discal	1 (6,6)	1 (6,3)	ns'	2 (6,5)
Hernia hiatal	1 (6,6)	1 (6,3)	ns'	2 (6,5)
Litiasis renal	0 (0)	2 (12,5)	ns'	2 (6,5)
Hígado graso	1 (6,6)	0 (0)	ns'	1 (3,2)
Úlcera gastroduodenal	1 (6,6)	0 (0)	ns'	1 (3,2)
Migraña	1 (6,6)	0 (0)	ns'	1 (3,2)
Cataratas	0 (0)	1 (6,3)	ns'	1 (3,2)
Enfermedad vascular periférica	0 (0)	1 (6,3)	ns'	1 (3,2)
Sinusitis	0 (0)	1 (6,3)	ns'	1 (3,2)
Rinitis	0 (0)	1 (6,3)	ns'	1 (3,2)

(X $\pm$ DE) media $\pm$ desviación estándar. n Número de pacientes. ^aSe reportan las patologías, el número y el porcentaje de los pacientes que la presentan. (Hay pacientes con coexistencia de diferentes enfermedades).

ns No significativo (U de Mann Whitney). ns' No significativo (prueba de Fisher).

$p < 0,001$), el tiempo total del ejercicio ($p < 0,01$) y la potencia media ($p < 0,05$), mientras que en el grupo placebo estos indicadores no se mo-

dificaron. Las variaciones finales y en el tiempo de estos tres indicadores fueron significativamente diferentes a los del grupo placebo. El

resto no reveló diferencias significativas (Tabla 2).

En el grupo que recibió suplemento dietético con Vasoactol, cinco casos (33,3 %) que al iniciar el estudio presentaban valores de $VO_{2\text{máx}}$ que indicaban alteración leve a moderada o de moderada a severa llegaron a tener capacidad normal después del tratamiento (Tabla 3). En cambio, la situación se mantuvo prácticamente constante durante el estudio en el grupo placebo.

Seguridad y tolerabilidad

Peso. En el grupo placebo hubo un descenso modesto, pero significativo, del peso corporal, no así en el grupo tratado. Las comparaciones entre grupos no revelaron diferencias significativas.

Bioquímica sanguínea. El Vasoactol redujo significativamente el colesterol total (7,82 %) mientras en el grupo placebo, este se incrementó en un 16 %, lo que dio lugar a diferencias significativas entre grupos en relación con el porcentaje de cambio.

En el grupo placebo se produjeron reducciones significativas de creatinina y ácido úrico e incrementos también significativos de ALAT y glucosa, que no presentaron relevancia clínica, ya que los valores individuales se mantuvieron dentro del intervalo normal (Tabla 4).

Eventos adversos

Todos los pacientes concluyeron el ensayo, si bien uno (placebo) requirió de una suspensión por dos días de todos los medicamentos indicados, debido a una intoxicación que le fue diagnosticada. Cuatro pacientes (10,1 %) reportaron algún efecto adverso observado durante el estudio: un Vasoactol y tres del grupo placebo (Tabla 5).

DISCUSION

La capacidad funcional de un individuo declina aproximadamente a razón de 0,5 a 1,0 por año entre los 30 y los 70 años de edad,¹⁹ lo que representa un decremento potencial de un 30 % de su capacidad de trabajo.

Los resultados de este estudio demuestran que el Vasoactol produce un incremento significativo ($p < 0,01$) y marcado de los valores de $VO_{2\text{máx}}$, lo que revela una mejor función cardiovascular y mayor capacidad de consumo de oxígeno por parte de los tejidos. El análisis de los casos individuales demostró que en

Tabla 2. Resultados de las pruebas en bicicleta ergométrica en ancianos tratados con Vasoactol o placebo.

Tratamiento	Nivel basal	12 semanas	Δ (%)
X $\pm$ DE			
$VO_{2\text{máx}}$			
Vasoactol	19,15 $\pm$ 6,81	23,03 $\pm$ 7,13****	+22,8***
Placebo	20,32 $\pm$ 5,01	19,01 $\pm$ 4,23	-4,9
Potencia (W/kg)			
Vasoactol	1,02 $\pm$ 0,21	1,08 $\pm$ 0,28	+6,4
Placebo	1,01 $\pm$ 0,30	0,97 $\pm$ 0,23	+1,3
Potencia media (W/min)			
Vasoactol	54,04 $\pm$ 11,58	57,20 $\pm$ 9,76*	+9,2
Placebo	54,44 $\pm$ 7,20	55,60 $\pm$ 6,93	+2,4
Tiempo total de ejercicio			
Vasoactol	4,46 $\pm$ 1,92	5,40 $\pm$ 2,22***	+22,9*
Placebo	4,56 $\pm$ 1,50	5,06 $\pm$ 1,28	+14,9
Peso total (kg)			
Vasoactol	1 740,0 $\pm$ 1 273,8	1 874,0 $\pm$ 1 287,8	+12,2
Placebo	1 518,8 $\pm$ 730,5	1 768,8 $\pm$ 818,7	+21,6
Doble producto [latidos/(min $\cdot$ mmHg)] $\cdot 10^2$			
Vasoactol	239,53 $\pm$ 36,92	229,61 $\pm$ 57,86	-2,3
Placebo	249,95 $\pm$ 51,41	259,69 $\pm$ 68,29	+3,3
Frecuencia cardíaca en carga máxima (latidos/min)			
Vasoactol	138,00 $\pm$ 18,33	137,00 $\pm$ 15,79	-0,3
Placebo	139,13 $\pm$ 13,45	140,79 $\pm$ 15,56	+1,3
Presión arterial sistólica en reposo (mmHg)			
Vasoactol	138,67 $\pm$ 18,07	137,00 $\pm$ 15,79	+2,9
Placebo	133,13 $\pm$ 12,50	140,69 $\pm$ 15,56	+8,9
Presión arterial sistólica en carga máxima (mmHg)			
Vasoactol	184,67 $\pm$ 24,46	184,67 $\pm$ 29,49	0
Placebo	186,25 $\pm$ 32,02	193,75 $\pm$ 30,52	+7,5
Presión arterial diastólica en reposo			
Vasoactol	85,33 $\pm$ 9,90	85,33 $\pm$ 7,43	+0,6
Placebo	82,50 $\pm$ 6,83	85,63 $\pm$ 8,14	+4,0
Presión arterial diastólica en carga máxima (mmHg)			
Vasoactol	109,69 $\pm$ 9,72	108,33 $\pm$ 19,06	-0,6
Placebo	109,38 $\pm$ 11,67	113,44 $\pm$ 10,28	+4,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Comparación con los niveles basales (Wilcoxon).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Comparación con el placebo (U de Mann Whitney).

Vasoactol, n = 15; Placebo, n = 16.

Tabla 3. Evolución de la capacidad aeróbica de los ancianos tratados con Vasoactol o placebo en función de la VO_2 máx. según la escala de severidad de Weber et al.¹⁶

Severidad (VO_2 máx.)	Vasoactol			Placebo		
	Basal	Final	Δ (%)	Basal	Final	Δ (%)
	n(%)			n(%)		
0 (> 20)	4 (26,7)	9 (60)	+5 (33,3)	6 (37,5)	5 (31,3)	-1 (6,3)
1 (16-20)	5 (33,3)	6 (40)	+1 (6,6)	7 (43,8)	7 (43,8)	0 (0)
2 (10-15,9)	6 (40)	1 (6,6)	-5 (33,3)	3 (18,8)	4 (25)	+1 (6,3)
3 (6-9,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 (< 6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n casos. 0. Ligera o ninguna. 1. Ligera moderada. 2. Moderada a severa. 3. Severa. 4. Muy severa.

Tabla 4. Indicadores de seguridad del Vasoactol.

Tratamiento	Nivel basal	12 semanas
	(X $\pm$ DE)	
	Peso (kg)	
Vasoactol	61,53 $\pm$ 12,27	61,00 $\pm$ 13,76
Placebo	61,66 $\pm$ 10,07	59,69 $\pm$ 10,19*
	Hemoglobina (mg/dL)	
Vasoactol	12,86 $\pm$ 1,24	12,79 $\pm$ 1,12
Placebo	12,68 $\pm$ 0,97	12,14 $\pm$ 3,42
	Hematocrito (%)	
Vasoactol	0,43 $\pm$ 0,04	0,433 $\pm$ 0,03
Placebo	0,42 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 1,18
	Eritrosedimentación (mm/h)	
Vasoactol	21,29 $\pm$ 11,04	16,79 $\pm$ 6,09
Placebo	26,75 $\pm$ 21,00	20,57 $\pm$ 12,38
	Colesterol (mmol/L)	
Vasoactol	5,09 $\pm$ 1,03	4,77 $\pm$ 0,99 [†]
Placebo	4,92 $\pm$ 1,09	5,50 $\pm$ 0,71
	ALAT (UI)	
Vasoactol	20,27 $\pm$ 6,84	25,51 $\pm$ 10,36
Placebo	19,91 $\pm$ 8,81	27,50 $\pm$ 10,23
	Creatinina (mmol/L)	
Vasoactol	87,93 $\pm$ 13,27	78,20 $\pm$ 10,36
Placebo	81,75 $\pm$ 9,13	75,50 $\pm$ 10,22
	Glucosa (mmol/L)	
Vasoactol	5,15 $\pm$ 0,77	4,86 $\pm$ 0,50
Placebo	4,90 $\pm$ 1,32	5,70 $\pm$ 1,63**

Vasoactol, n = 16; Placebo, n = 16. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. Comparación con los niveles basales (Wilcoxon). †p < 0,05 comparación con el placebo (U de Mann Whitney).

14 sujetos (93 %) se incrementaron los valores de VO_2 máx. El tiempo total de ejercicio físico y la potencia media también se incrementaron en el grupo tratado, no así en el grupo placebo. Se observó un aumento significativo de la VO_2 máx. en el grupo tratado con Vasoactol respecto al grupo placebo. Sin embargo, la diferencia entre los grupos al evaluar el tiempo total de ejercicio, no llegó a ser significativa.

Se apreció que los indicadores dependientes del ejercicio, tales como frecuencia cardíaca y presión arterial basal y en carga máxima, no se modificaron significativamente, lo que demuestra la no influencia del entrenamiento como posible causa del resultado observado.

En la ancianidad se puede presentar un grado de deterioro que justifica los diferentes síntomas presentes en estos sujetos y hace que se aprecien más evidentemente los beneficios del suplemento dietético constituido por el Vasoactol.

No obstante, una explicación definitiva de la relación existente entre estos hechos y los resultados encontrados debe ser abordada en estudios ulteriores.

Durante el estudio no se detectaron alteraciones clínicas, bioquímicas o hematológicas atribuibles al tratamiento, con excepción del efecto hipolipemiante, lo que resulta un beneficio adicional en personas de la tercera edad en las que el colesterol puede estar aumentado con cierta frecuencia.¹⁸

En el estudio no se produjeron bajas y solo un paciente (placebo) presentó una suspensión temporal del tratamiento debido a signos referidos como de intoxicación.

Los eventos adversos reportados fueron leves. Sólo un anciano tratado reportó diarreas y en el grupo placebo tres sujetos refirieron las siguientes: dispepsia, constipación y dolor abdominal respectivamente.

En el grupo Vasoactol no se refirieron agravamientos de los síntomas habituales, lo que sí ocurrió en el placebo. Ello resulta coherente con la evolución observada de la capacidad aeróbica en función de la variación de VO_2 máx. en este grupo.

El incremento de la actividad física en ancianos podría contribuir a una mejoría de su salud. Se reporta que el estrés y la inactividad física fueron más frecuentes en los pacientes con infarto agudo del miocardio¹⁹ y por otro lado, se ha encontrado una mayor longevidad en individuos que pactan "Jogging".²¹

Tabla 5. Eventos adversos reportados por los ancianos durante el estudio.

Evento adverso	Vasoactol	Placebo	
	n(%)		
Diarrea	1 (6,6)	0 (0)	ns
Dispepsia	0 (0)	1 (6,3)	ns
Dolor abdominal	0 (0)	1 (6,3)	ns
Constipación	0 (0)	1 (6,3)	ns

El reporte de mejorías en padecimientos referidos al inicio de este ensayo en el grupo tratado referente a cefalea, trastornos circulatorios y dolores articulares, fueron distinguibles de la declaración del grupo placebo.

Teniendo en cuenta que los síntomas están basados en referencias de los pacientes, no puede descartarse que una parte de los dolores referidos como articulares se relacionen con trastornos de la circulación.

Finalmente, en el grupo tratado hubo una frecuencia discreta de mayor de respuestas de pacientes que mostraban una mejoría general de su estado de salud que en el grupo placebo y no hubo ningún reporte de que su estado general fuera peor que al inicio, lo que sí tuvo lugar en el grupo placebo.

CONCLUSIONES

Se observó un incremento de la capacidad física de los sujetos tratados con Vasoactol, así como una mejoría de su calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazan N.G. Supply of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. In: Nutrition and the brain. Wurtman R.J. Wurtman J.J. ed. Vol 6. Raven Press N.Y. 1-5, 1990.
2. Bourre J.M., Durand G., Pascal G. Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by

alteration of dietary fat. *J. Nutr.*, 15, 119, 1989.

3. Bourre J.M., Francois M., Youyou A. The effect of a linoleic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning task in rats. *J. Nutr.*, 119, 1880, 1989.
4. Lamprey M.S., Walker B.L. A possible essential role for dietary a linoleic acid in the development of young rat. *J. Nutr.*, 106, 86, 1976.
5. Yamamoto N., Saitoh M., Moriuchi A. Effect of a linolenate/linoleate balance on brain compositions and learning ability of rats. *J. of Lipid Res.*, 24, 151, 1987.
6. Yamamoto N., Hasimoto A., Takemoto Y. Effect of a linolenate/linoleate balance on brain compositions and learning ability of rats. II, Discrimination processes, extinction process, and glycolipid composition. *J. of Lipid Res.*, 29, 1013, 1988.
7. Amara E.E., Shalash M.A., El Belbessi A.S., El Shamy E.A. Effects of dietary fats on lipid profile and sympathetic nervous system activity in rats. *Atherosclerosis*, 134, 324, 1997.
8. Crawford M.A. The role of essential fatty acids in neural development: Implication for perinatal nutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 57, (5 Suppl.), 703S, 1993.
9. Ensten M., Milon H., Malone A. Effect of low intake on n-3 fatty acids during development on brain phospholipid fatty acid composition and exploratory behavior in rats. *Lipids*, 26, 203, 1991.
10. Bishop J.E., Hayra A.K. Mechanism and specificity of formation of long-

chain alcohols by developing rat brain. *J. Biol. Chem.*, 256, 9542, 1981.

11. Natarajan V., Schmid H.H.O., Sastry P.S. Biosynthesis of long chain alcohols by developing brain and regenerating sciatic nerve. *J. Neurochem.*, 43, 328, 1984.
12. Borg J., Toazra J., Hietter H., Henry M., Schmitt G., Lau B. Neurotrophic effect of naturally occurring long-chain fatty alcohols on cultured CNS neurons. *FEBS Letters*, 213, 406, 1987.
13. Morey M.C., Cowper P.A., Feussner J.R., Dispasquale R.C., Crowley G.M., Kitzman D.W. and Sullivan R.J. Evaluation of a supervised exercise program in geriatric population. *JAGS*, 37, 348, 1989.
14. Rost P., Liesen H., Mader A., Heck H., Philippi H., Schurck P., Hollman W. Bicycle Ergometry in Office Practice, Institute for Circulation Res. and Sport Med. German Sport College Monograph. Cologne. 15-4, 1978.
15. Braunwald E. Tratado de Cardiología, Tomo I Vol. I Editorial Ciencia y Técnica Habana, Cuba 286-291, 1985.
16. Astrand P., Rodahl K. Text Book of Work Physiology, Appendix, McGraw-Hill Book Company, N.Y. 613-633, 1970.
17. Weber K.T., Jainicki J.S., McElroy P.A., Reddy H.K. Concepts and applications of cardiopulmonary exercise testing. *Chest*, 93, 843, 1988.
18. Larosa J.C. Lipid management in the elderly - is it too late? In: *Lipids: Current Perspectives*. Betteridge D.J., eds. Martin Dunitz Ltd. London NW1 OAE, 159, 1996.
19. Seki N., Tanabe N., Saito R., Miyashita K., Hayashi S., Sato T., Kawasaki S., Murayama N., Toyoshima H., Susuki H. The role of physical activity and mental stress as risk factors in myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.*, 13, (Suppl. B), 331B, 1997.
20. Kerpe R., Svediene L. Physical activity and cardiovascular morbidity of the resident population of the industrial city. *Can. J. Cardiol.*, 13, (Suppl. B), 333B, 1997.
21. Schnohr P., Pamer J. Longevity in joggers. *Can. J. Cardiol.*, 13, (Suppl. B), 333B, 1997.

Audix



***PESQUISAJES MASIVOS
MEDICINA OCUPACIONAL***