

Modulação de biomarcador de peroxidação lipídica no miocárdio e perfil metabólico induzido pelo treinamento físico associado à insulina em modelo experimental de dexametaxona

PALAVRAS CHAVE:

Treinamento físico. Resistência à insulina. Dexametasona. Enzimas oxidativas.

AUTORAS:

Franciele Ângelo de Deus¹
 Elizária Cardoso dos Santos²
 Karine Beatriz Costa³
 Etel Rocha Vieira³
 Cynthia Fernandes F Santos²

¹ Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Diamantina/ MG, Brasil.

² Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Diamantina/ MG, Brasil

³ Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Diamantina/ MG, Brasil

<https://doi.org/10.5628/rpcd.17.S5A.57>

RESUMO

O presente estudo objetivou investigar o impacto do treinamento físico sobre parâmetros do metabolismo lipídico, biomarcador de peroxidação lipídica e atividade antioxidante no miocárdio de animais tratados cronicamente com dexametaxona (Dex), associado ou não a insulina (In). Ratas Wistar, 12 semanas, 210 ± 10g foram randomizadas nos seguintes grupos experimentais: Controles: sedentário, (CT), treinado (TR); e *Grupos de tratamento*: Dex: Sedentárias e Dex; DexIn: Sedentárias e Dex/ In; DexTR: Treinadas e Dex e TRDexIn: Treinadas com Dex/ In. O treinamento físico (TF) constituiu de corrida, 1hora/dia, 5 dias/semana, durante 4 semanas, à 60% da velocidade obtida no teste de esforço máximo. Após o protocolo experimental os animais foram eutanasiados e o material biológico coletado para realização de análises bioquímicas, enzimática e mediador de peroxidação lipídica. De modo geral, nossos resultados apontaram a efetividade do treinamento físico em reduzir os níveis séricos de colesterol total, cujo efeito foi potencializado com a combinação de Dex e Ins, além de favorecer queda dos níveis de triglicerídeos mediada pelo tratamento com Dex isoladamente. Foi evidenciada ainda diminuição da glicemia de jejum nos grupos de combinação de tratamentos com manutenção do equilíbrio de enzimas pró e antioxidante.

Correspondência: Cynthia Fernandes Ferreira Santos. Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Diamantina/ MG, Brasil. (cynthiaff.santos@ufvjm.edu.br)

Moreira, P. H. C., Cirelli, G., Amorim, C. F., & Moraes, E. R. (2007). Influência do repouso e alongamento na atividade elétrica muscular após digitação. *Fisioterapia e Pesquisa*, 14(1), 22-28.

Ollay, C. D., & Kanazawa, F.K. (2016). *Ginástica laboral: Método de trabalho, planejamento e execução das aulas*. São Paulo: Andreoli.

Pires, I. L. S. (2009). *Análise eletromiográfica do músculo trapézio após intervenção do alongamento miofascial*. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Raimundo, K. C., Silveira, L. S., Kishi, M. S., Fernandes L. F. R. M., Pascucci, L. A., & Souza, S. (2011). Análise cinemática e eletromiográfica do alcance em pacientes com acidente vascular encefálico. *Revista Fisioterapia em Movimento*, 24(1), 87-97.

Rossato, L. C. (2011). *Prática da ginástica laboral em trabalhadores da indústria do Rio Grande do Sul*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Santos-Júnior, F. F. U. (2016). Atividade elétrica muscular em portadores de disfunções temporomandibulares: Uma revisão sistemática. *Neurociências*, 11(2). Disponível em <http://zip.net/bytsQS>

Sedrez, J. A., Rosa, M. I. Z., Cunha, A. & Candotti, C. T. (2012). Avaliação dos efeitos de um programa de ginástica laboral sobre a dor e a qualidade de vida. *Cinergis*, 13(2), 21-26.

Silva, D. F., Correia, D. F. T., Romualdo, R. F., & Teixeira, G. M. (2016). Estudo comparativo da atividade eletromiográfica da porção longa do biceps braquial em praticantes de musculação antes e após alongamento passivo. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, 14(4): 200-204.

Silva, H.M., Santos, H.C.A, Penido, A.M.S., & Pintos, W.S. (2016). Ginástica laboral como qualidade de vida no trabalho: Estudo exploratório em uma fazenda. *Revista eletrônica FEOL-REFEOL*, 1(1), 73-87.

Silva, R. C. (2010). *Eletromiografia de superfície: função neuromuscular e reprodutibilidade de método: Uma revisão*. Monografia de licenciatura, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Disponível em <https://www.repositorioeceme.ufrgs.br/handle/10183/24918>

Silveira, M. G. (2008). *Efeitos da ginástica laboral nas variáveis morfológicas, funcionais, estilo de vida e absenteísmo dos trabalhadores da indústria farmacêutica de Montes Claros – MG*. Dissertação de mestrado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal. Retirado de https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/206/1/msc_mgsilveira.pdf

Silveira, M.G., Teixeira, M.V.O., Durães, G.M., Maia, M.F.M., & Lafetá, J.C. (2015). Nível de flexibilidade em praticantes e não praticantes de um programa de ginástica laboral em uma empresa de saneamento básico. *EFDeportes.com, Revista Digital, Buenos Aires*, 20(205).

Souza, F. K. N., & Ziviani, F. (2010). A qualidade de vida no trabalho correlacionada à prática da ginástica laboral. *E-Civitas Revista Científica do Departamento de Ciências Jurídicas, Políticas e Gerenciais do UNI-BH*, 3(1). Disponível em <http://revistas2.unibh.br/index.php/dcjpg/article/view/58/34>

Souza, G. G. A., & dos Santos, R. D. D. (2016). Análise ergonômica no setor administrativo em uma cooperativa agropecuária: Um estudo de caso. *Revista de Pós-Graduação da Faculdade Cidade Verde*, 2(1). Disponível em <http://zip.net/bwtrSX>

Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2012). *Métodos de pesquisa em atividade física* (6ª Ed.). Porto Alegre: Artmed.

Veneroso, L. P. (2011). *A prática da ginástica laboral no ambiente hospitalar e sua relação com a dor, absenteísmo e aspecto motivacional*. Monografia de graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/32352>

Veronesi Junior, J.R. (2014). *Fisioterapia do trabalho: Cuidando da saúde funcional do trabalhador* (2ª Ed.). São Paulo: Andreoli.

Wächter, B.L. (2015). *O impacto de um programa de ginástica laboral aos trabalhadores de uma retífica de ijuí*. Trabalho de conclusão de curso, Unijuí. Disponível em <http://zip.net/bytsF6>

Modulation of lipid peroxidation biomarker in myocardium and metabolic profile induced by physical training associated at insulin in experimental model of dexamethasone

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of physical training (PT) in animals submitted to chronic treatment with dexamethasone with or without insulin on metabolic parameters, cardiac lipid peroxidation biomarkers and cardiac antioxidant activity. Wistar female, 12 weeks old, 210 ± 10 were randomized in experimental groups: *Control groups*: sedentary (TC), Trained (Tr), *Treatment groups*: Dex: sedentary and Dex; DexIn: sedentary and Dex/ In; DexTR: trained and Dex e TRDexIn: trained and Dex/ In. PT was constituted by race, 1 hour / day, 5 days / week for 4 weeks, 60% of the speed obtained in maximal exercise test. After the experimental protocol animals were euthanized and biological material collected for biochemical analysis, enzyme action and lipid peroxidation mediator. Overall, our results showed the effectiveness of physical training to reduce the serum levels of total cholesterol, this effect was enhanced with the combination of Dex and Ins, besides to promote the drop in triglyceride levels mediated by treatment with Dex alone. It was evidenced even decrease in fasting glucose in groups of combination treatments with maintaining the balance of pro – and antioxidant enzymes.

KEYWORDS:

Physical training. Insulin resistance. Dexamethasone. Oxidative enzymes.

INTRODUÇÃO

Glicocorticóides sintéticos, como dexametasona (Dex), têm sido amplamente prescrito na prática clínica para o tratamento de diferentes afecções, principalmente devido sua baixa atividade mineralocorticoide, ação prolongada e facilidade de administração (de Oliveira et al., 2011; Pezolato, Abreu, Paulino, & Silva, 2014). No entanto, doses supra fisiológicas podem mediar mecanismos fisiologicamente relevantes no desenvolvimento da resistência à insulina, dislipidemia, obesidade, hiperglicemia, alteração da hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia do miocárdio, efeitos que em conjunto contribuem para o desenvolvimento de síndrome metabólica (Bosscher, 2010; Coutinho & Chapman, 2011; Shimoni, 2005).

Alguns efeitos induzidos pela Dex sobre o metabolismo lipídico, glicídico e protéico envolvem mecanismos moleculares com a participação da insulina (Carvalho & Saad, 2002; Sakoda et al., 2000). Dessa forma, o uso crônico desse corticosteroide ativa a lipase hormônio sensível, uma enzima chave na lipólise, inibida pela insulina, favorecendo o aumento de ácidos graxos plasmáticos (Lima, Nóbrega, Nóbrega, Rodrigues Jr., & Pereira, 2002). No metabolismo glicídico, evidências apontaram que a Dex, pode estar envolvida em mecanismos alterados da translocação do transportador de insulina GLUT-4 (Qi & Rodrigues, 2007) e ou redução na depuração da insulina podendo levar a um quadro de hiperinsulinemia compensatória (Protzek, 2016). Concomitantemente, esse estado de resistência via redução do sistema sinalizador da insulina, favorece a elevação na atividade proteolítica do tecido muscular, promovendo fraqueza e atrofia mediado por esteroides (Castro, Godo, Silva, & Andreu, 2008; de Oliveira et al., 2011). Outro efeito induzido pela administração de glicocorticóides, com impacto relevante nas alterações sistêmicas, é a alteração do equilíbrio redox resultando em estresse oxidativo, fator que favorece o desequilíbrio da homeostase tecidual e sistêmica, induzindo a instalação de processos patológicos (Bjelaković, 2007; Constantini, Marasco, & Moller, 2011; Omori, 2014). Ao se considerar a infinidade de efeitos adversos, mediados pelo uso de Dex, estudos têm apontado o treinamento físico como um recurso potencial, capaz de modular e até mesmo reverter esses efeitos (Dionísio et al., 2014; Macedo et al., 2014). Essa modulação reflete, principalmente, na melhora da sinalização insulínica com aumento da atividade e expressão de transportadores e de enzimas reguladoras do metabolismo de lipídeos e de carboidratos (Lemes et al., 2016; Machado et al., 2014; Roberts, Hevener, & Barnard, 2013). Além disso, o treinamento físico tem sido correlacionado com melhora da função cardíaca, regulação do status oxidante de cardiomiócitos (Bertagnolli et al., 2008; Nunes, Alves, Kessler, & Dal Lago, 2013).

Apesar da existência de estudos embasados na relação do treinamento físico e o impacto sobre os efeitos adversos do tratamento com Dex em modelo animal (Barel et al., 2010; Dionísio et al., 2014; Pinheiro et al., 2009), a relação do efeito modulatório do treinamento físico, associado ao uso de insulina exógena, no coração, órgão frequentemente acometido em doenças cardiometabólicas, em animais experimentais tratados com Dex, é pobremente explorado.

Dessa forma, o presente estudo objetivou investigar o impacto do treinamento físico, sobre o miocárdio de animais tratados cronicamente com Dex, associado ou não a insulina, sobre parâmetros do metabolismo lipídico, biomarcador de peroxidação lipídica e atividade antioxidante.

MÉTODO

AMOSTRA

Animais e aspectos éticos

Ratas Wistar fêmeas (idade: 12 semanas, peso: 210 ± 10g) obtidas do Centro de Bioterismo do Instituto de Ciências Biológicas (CEBIO) da Universidade Federal de Minas, Brasil foram utilizadas no presente estudo. Os animais foram mantidos em caixas de plástico (4 animais/ caixa) sob condições controladas de temperatura a 21 ± 2°C, humidade relativa de 60-70% com ciclos de luz de 12 horas e receberam comida e água *ad libitum*. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) sob o protocolo 008/12.

PROCEDIMENTOS

Protocolo experimental

Os animais foram randomizados em seis grupos. Controle (CT, n=7): sedentárias, não tratadas e não treinadas; Treinadas (TR, n= 5); Tratadas com dexametasona (Dex, n=7); sedentárias e tratadas com dexametasona; Tratadas com dexametasona e insulina (DexIn, n= 7): sedentárias tratadas com dexametasona associada à insulina; Treinadas e tratadas com dexametasona (TRDex, n=6) e Treinadas tratadas com dexametasona associada à insulina (TRDexIn, n=7). O tratamento consistiu de administração diária de Dexametasona (Teuto-Brasileiro S/A) 0,5 mg/kg/dia (Kimura, 2000) isoladamente ou associado a insulina (Humulin® N) (3 UI/ dia), por via intraperitoneal, durante trinta dias. O grupo controle recebeu solução fisiológica 0.9%, diariamente de acordo com a padronização determinada para os grupos experimentais. Os animais foram eutanasiados 24h após o último tratamento com anestesia profunda (ketamina 45 mg/kg e xilazina 5 mg/kg, i.p) seguido por punção cardíaca. A glicemia de jejum foi realizada previamente e ao término do protocolo experimental usando glicosímetro digital (ACCU-CHECK Performa).

Medida de tolerância ao exercício físico

Para estimar o consumo máximo de oxigênio (VO₂max) até a exaustão (Scopel, 2006), os animais foram submetidos ao teste de esforço máximo (TEM) progressivo (incrementos de 5 m/min a cada 3 min) em esteira ergométrica para roedores com inclinação constante de 5% (Insight Instruments®, Ribeirão Preto, Brazil), de acordo com a padronização realizada por Silva (1997). A carga máxima foi determinada quando o animal não era mais capaz de manter o ritmo de atividade na esteira ergométrica.

Protocolo de treinamento físico dos animais

Previamente a aplicação do protocolo experimental, os animais foram familiarizados com a atividade na esteira ergométrica correndo a uma velocidade pré-determinada de acordo com o TEM, individualizado para cada animal durante a primeira semana. No período de adaptação a duração do exercício físico consistiu no aumento progressivo do tempo de atividade, 20, 40 e 60 minutos em dias consecutivos obedecendo à carga máxima individualizada para cada animal dos grupos treinados na esteira com inclinação constante de 5%. Após a fase de adaptação, o protocolo de treinamento estabelecido consistiu de corrida em esteira/inclinação constante por um período de 1 hora, 5 dias na semana, durante 4 semanas, realizado sempre no mesmo período do dia. A intensidade foi equivalente à 60% da velocidade obtida no teste de esforço máximo de cada animal (Barel, 2010).

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Concentrações séricas de colesterol total (Bioclin Ind. Com. Ltda.), HDL (Bioclin Ind. Com. Ltda.), triacilglicerol (KATAL Biotecnológica Ind. Com. Ltda.) foram realizadas utilizando kits comerciais de acordo com recomendações dos fabricantes. As absorvências das amostras e da curva de calibração foram obtidas no espectrofotômetro com absorvência entre 490 e 510 nm.

Análise de marcador de peroxidação lipídica

O dano oxidativo aos lipídios celulares foi avaliado por meio da quantificação dos níveis de TBARS no tecido cardíaco. Após o isolamento e centrifugação do material biológico uma alíquota do *pellet* celular foi homogeneizada em tampão de fosfato (pH 7.0), e centrifugado (10000 g / 10 min). Os níveis de TBARS foram mensurados de acordo com o método descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979). Alíquotas do sobrenadante (0,1mL) foram adicionadas em duodecilsulfato de sódio a 8.1%, ácido acético 2.5M (pH 3,4) e ácido tiobarbitúrico a 0.8%. A mistura foi incubada por 60 minutos a 95° C. A formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico foi monitorizada a 535 nm em espectrofotômetro (Power Wave X, Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). A concentração de proteína total das amostras foi determinada pelo método de Bradford (1976) utilizando albumina bovina sérica (BSA, Sigma, USA) como padrão. Os níveis de TBARS das amostras foram expressos em nmol de MDA/ mg proteína.

Atividade antioxidante

Para avaliação dos componentes do sistema enzimático antioxidante foi usada a atividade da catalase (CAT) de acordo com o método de Nelson e Kiesov (1972), com algumas modificações, conforme descrito em Barreto et al. (2011). A atividade da CAT foi avaliada por meio da mensuração da cinética de decomposição do peróxido de hidrogênio (H₂O₂). A leitura foi realizada durante 1 minuto à 25°C em espectrofotômetro a 240nm.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise da diferença entre as médias de dois grupos experimentais foi usado teste *t* de *Student* para comparações não pareadas. Para comparação entre três ou mais grupos foi usada a análise de variância, *One-way ANOVA* seguida do pós-teste de Dunnett ou Newman Keus, ou ainda *Two-Way ANOVA* seguida do pós-teste de Bonferroni, quando apropriado. O nível de significância foi considerado como $p < .05$.

RESULTADOS

Ao final da aplicabilidade do protocolo de treinamento físico não houve diferença significativa em relação à velocidade máxima alcançada pelos animais, durante a corrida na esteira ergométrica, apesar do teste de esforço ter determinado uma intensidade diferencial pré-estabelecida entre os mesmos (Figura 1).

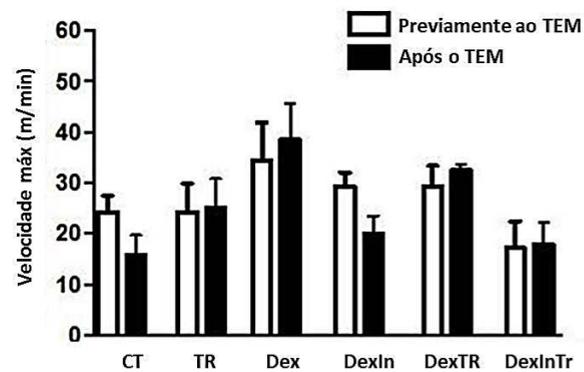


FIGURA 1. Velocidade máxima alcançada pelos animais no Teste de Esforço Máximo (TFM). CT: Controle sedentário, não tratado e não treinado; Tr: Treinados; Dex: Sedentário tratado com Dex; DexIn: Sedentário tratado com Dex + In; DexTR: treinado tratado com Dex; TRDexIn: treinado tratado com Dex + In. Dex (dexametasona 0,5 mg/kg/dia), In (insulina 3 U/ dia).

O tratamento crônico com dexametasona influenciou de forma significativa o aumento da concentração do biomarcador lipídico sérico colesterol total, quando comparado aos animais do grupo controle, tanto para sedentários quanto para os treinados. Esse aumento sofreu redução significativa, influenciado pelo treinamento físico. O mesmo padrão de resposta foi semelhante quando a dexametasona foi associada apenas a insulina e se manteve quando o treinamento físico foi associado, mostrando a implicação do treinamento físico em reduzir a hipercolesterolemia, efeito potencializado pela adição da insulina. Por outro lado, a fração lipídica do HDL não sofreu influência significativa com a aplicação do tratamento e nem mediante o treinamento físico. Diferentemente, os níveis de triglicérides,

apesar de terem sofrido redução significativa quando o treinamento físico foi associado, comparado ao grupo Dex, esse perfil não foi mantido quando a insulina foi associada à Dex e conjuntamente a Dex e treinamento físico (FIGURA 2).

Apesar de Dex não ter favorecido alteração significativa da glicemia de jejum dos animais experimentais, comparado ao grupo controle, tanto o treinamento físico, quanto a insulina ou a associação de ambos foram efetivos em reduzir a glicemia de jejum comparado com aos demais grupos (CT, TR e Dex) (FIGURA 2).

QUADRO 1. Análise da glicemia de jejum e de parâmetros bioquímicos do metabolismo lipídico dos animais do grupo controle e dos grupos experimentais.

GRUPOS	GLICEMIA	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDES	HDL
CT	129.0 ± 23.1	77.7 ± 5.7	67.3 ± 5.4	89.4 ± 20.5
TR	99.2 ± 14.2	100.4 ± 8.9	103.3 ± 7.9	66.2 ± 22.0
Dex	123.7 ± 14.6	183.2 ± 36.1*	96.4 ± 8.2	38.0 ± 4.5
DexIn	59.4 ± 8.1 [§]	78.1 ± 8.9	92.7 ± 19.0	45.0 ± 4.0
DexTR	67.5 ± 4.9 [§]	81.7 ± 11.3	43.0 ± 10.3 ^{§y}	64.3 ± 3.2
DexInTR	58.6 ± 10.0 ^{§*}	40.3 ± 11.1 [§]	85.4 ± 8.3	94.5 ± 19.8

Nota: CT: Controle sedentário, não tratado e não treinado; Tr: Treinados; Dex: Sedentário tratado com Dex; DexIn: Sedentário tratado com Dex + In; DexTR: treinado tratado com Dex; TRDexIn: treinado tratado com Dex + In. Dex (dexametasona 0,5 mg/kg/dia), In (insulina 3U/ dia). * $p < .05$ em relação do grupo CT; [§] $p < .05$ em relação do grupo Dex; ^y $p < .05$ em relação do grupo TR.

O treinamento físico contribuiu de forma direta para o aumento do produto de peroxidação lipídica, no entanto, o tratamento crônico dos animais com Dex diminuiu significativamente os níveis teciduais de TBARS em relação aos animais do grupo treinado. Esse padrão de resposta foi potencializado quando o treinamento físico foi associado ao tratamento com Dex (FIGURA 2A).

Apesar do produto de peroxidação lipídica ser indicativo do dano oxidativo as células do miocárdio dos animais treinados, a atividade antioxidante da catalase foi efetiva em manter a defesa antioxidante nesse grupo de animais. Além disso, os níveis de catalase se mantiveram altos quando o tratamento crônico com Dex foi introduzido, minimizando o indicativo de peroxidação lipídica. Por outro lado, a defesa antioxidante, mediada pela enzima catalase, foi significativamente diminuída quando Dex foi associada ao treinamento físico comparado a esses dois padrões isoladamente, no entanto o equilíbrio redox foi mantido quando compa-

rado aos animais do grupo controle, além de manter uma relação compatível com o produto de peroxidação lipídica nesse mesmo grupo de animais. A associação entre dexamentasona e treinamento físico e/ou insulina preveniu a alteração dos marcadores do equilíbrio redox, mantendo próximos aos valores dos animais controle (FIGURA 2A E B).

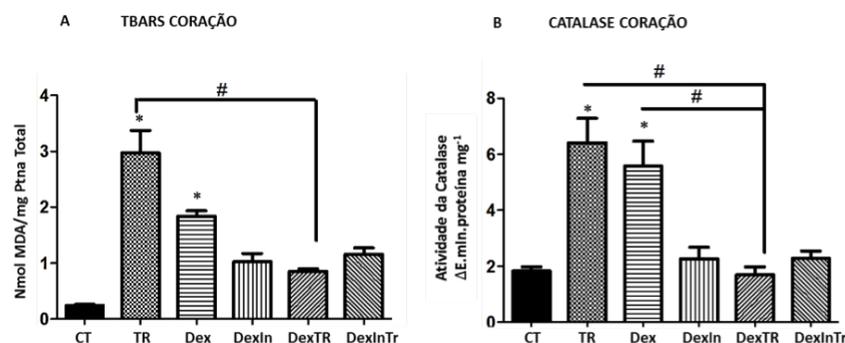


FIGURA 2. (A) marcador de peroxidação lipídica, TBARS. (B) Atividade antioxidante da catalase no tecido cardíaco de animais controle, treinados e dos grupos experimentais. CT: Controle sedentário, não tratado e não treinado; Tr: Treinados; Dex: Sedentário tratado com Dex; DexIn: Sedentário tratado com Dex + In; DexTR: treinado tratado com Dex; TRDexIn: treinado tratado com Dex + In. Dex (dexamestasona 0,5 mg/kg/dia), In (insulina 3 U/ dia). Nota: * $p < .05$ em relação do grupo CT; $^{\delta} p < .05$ em relação do grupo Dex; $^{\gamma} p < .05$ em relação do grupo TR.

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou o impacto do treinamento físico de animais tratados com Dex, associado ou não a insulina, sobre parâmetros do metabolismo lipídico, biomarcador de peroxidação lipídica e atividade antioxidante da catalase. De modo geral, nossos resultados apontaram a efetividade do treinamento físico em reduzir os níveis séricos de colesterol total, cujo efeito foi potencializado com a combinação de Dex e Ins, além de favorecer queda dos níveis de triglicerídeos mediada pelo tratamento com Dex isoladamente. Foi evidenciada ainda diminuição da glicemia de jejum nos grupos de combinação de tratamentos com manutenção do equilíbrio de enzimas pró e antioxidante.

As propriedades anti-inflamatória, antialérgica e imunossupressora de Dex têm aumentado a relevância desse fármaco para tratamento de diferentes condições patológicas, apesar do seu impacto sobre distúrbios metabólicos, principalmente lipídico e glicídico (Pezoloto et al., 2014). A aplicabilidade da Dex com o propósito de estudar esse impacto, tem sido explorada em modelo experimental (de Oliveira et al., 2011). De acordo com Kimura et al. (2000), a dose 0,5 mg/kg/dia apresenta o potencial para induzir resistência à insulina em sete dias, o que justifica o uso dessa dose no presente estudo. Esse modelo experimental de Dex associado a outras condições farmacológicas e não farmaco-

lógicas, representa uma estratégia relevante para estudar o impacto desses mediadores em minimizar os efeitos adversos dessa droga (Pinheiro et al., 2009) especialmente, em órgãos estratégicos como o coração, foco dessa investigação.

É bem caracterizado na literatura que o uso de glicocorticoides por período prolongado de tempo, além de predispor à resistência a insulina, pode estar associado principalmente com desenvolvimento de obesidade central e dislipidemia aterogênica, fatores importantes para o desenvolvimento de síndrome metabólica (Andrew, Gale, Walker, Seckl, & Martyn, 2002; Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005). Esse achado foi parcialmente sugestivo em nossa investigação, uma vez que, Dex favoreceu aumento sérico considerável do biomarcador lipídico colesterol total e triglicérido, em relação aos animais do grupo controle. No entanto, os níveis séricos desses marcadores não mantiveram uma correlação positiva com o índice glicêmico desses animais, de forma isolada, apesar do uso de Dex favorecer resistência à insulina. Esse padrão diferencial de resposta pode ser parcialmente justificado pela modulação de vias metabólicas diferenciais, possivelmente relacionadas a fatores compensatórios, não avaliados em nossa investigação, uma vez que a glicemia só foi mensurada ao final do protocolo experimental.

Esses achados laboratoriais sofreram modulação importante, quando os animais experimentais foram submetidos a um protocolo de treinamento físico, estratégia não farmacológica relevante em minimizar o impacto negativo do uso de Dex em nosso estudo. Além disso, de acordo com Machado et al. (2014) e Lemes et al. (2016), o interesse na modulação de efeitos adversos por abordagens não farmacológicas aumenta a relevância do treinamento físico ser associado a outras estratégias farmacológicas. Um exemplo relevante, adotado por nosso grupo, foi à associação com insulina.

Apesar do efeito sistêmico considerável, de modo geral, o treinamento físico favorece a captação e oxidação de glicose e de ácidos graxos do sangue, melhora a sinalização insulínica (Daugaard, & Richter, 2001; Wojtaszewski & Richter, 2006) aumenta a atividade e expressão de transportadores e enzimas reguladoras do metabolismo de lipídeos e carboidratos, favorece o aprimoramento considerável da função cardiovascular além de manter um equilíbrio redox favorável, especialmente nas células cardíacas (Daugaard, & Richter, 2001; Pauli et al., 2006). Corroborando com essa descrição, de fato, reconhecidamente quando os animais experimentais tratados com Dex foram submetidos ao treinamento físico isoladamente, associação ou não a insulina, a quase totalidade dos parâmetros séricos avaliados foram significativamente melhorados. Esperávamos que a associação com a insulina potencializasse os nossos achados, no entanto, apesar de efetiva, os níveis séricos dos biomarcadores lipídicos, dos animais tratados mantiveram semelhança em relação aos demais grupos de tratamento com exceção dos níveis de colesterol total que apresentou melhora significativa quando a insulina foi associada. Apesar desse padrão de resposta tender para um efeito maior do treinamento físico a eficácia da insulina foi importante para modular esses biomarcadores.

A efetividade do conjunto de resultados, já descritos, influenciou potencialmente na manutenção de um equilíbrio entre o marcador de peroxidação lipídica e a enzima de defesa oxidante catalase, no homogenato do tecido cardíaco. Apesar de o treinamento físico e o uso de Dex, isoladamente, favorecerem o aumento de mediador pró-oxidativo, os cardiomiócitos foram efetivos em equilibrar a atividade danosa do mesmo. Curiosamente, o efeito conjunto de Dex associado ao treinamento físico tendeu a diminuir a peroxidação lipídica nas células cardíacas, apesar da diminuição concomitante da enzima de defesa. De acordo com Severino et al. (2002), uma possível repercussão do aumento da concentração de ácidos graxos livres no sangue e resistência a insulina, mediado por Dex, reflete no aumento de radicais livres e consequentemente indução de estresse oxidativo.

Não se sabe até que ponto esses efeitos isolados contribuem para mediação de estresse oxidativo e dano a células cardíacas, uma vez que a carência de estudos direcionados a avaliar o perfil do status oxidativo nessas condições é uma realidade na literatura. Além disso, o efeito de Dex associado ao treinamento físico e insulina sobre o status de marcador de peroxidação lipídica e mecanismo enzimático de defesa sobre as células cardíacas é uma novidade. Nesse sentido, estudos direcionados para avaliar os parâmetros investigação no presente estudo com o equilíbrio redox em cardiomiócitos induzido por glicocorticoide necessitam ser esclarecidos em um novo delineamento experimental.

Apesar da relevância dos nossos achados em confirmar a eficácia da associação do treinamento físico associado a insulina em modelo experimental de Dex sob parâmetros metabólicos, lipídicos e glicídicos, uma limitação importante do nosso estudo foi a falta de associação com um perfil pró e antioxidante envolvendo todo o padrão de resposta em relação ao status oxidativo do músculo cardíaco e associar com uma análise morfológica criteriosa do impacto desse conjunto de biomarcadores sob a função cardíaca. Essas limitações refletem na necessidade da condução de novos estudos com o propósito de ampliar os conhecimentos envolvidos na modulação do equilíbrio redox mediado pelo treinamento físico em animais tratados com Dex.

CONCLUSÃO

De modo geral, é possível concluir pelos nossos resultados que o treinamento físico foi eficaz em manter do equilíbrio de enzimas pró e antioxidante no miocárdio após o tratamento com Dex, independente da ação da insulina. Ainda mostrou que o treinamento físico pode melhorar o perfil metabólico no tratamento com dexametasona ao reduzir os níveis séricos de colesterol total, cujo efeito foi potencializado com a combinação de Dex e insulina, além de favorecer queda dos níveis de triglicerídeos e da glicemia jejum.

AGRADECIMENTOS

Laboratório de Pesquisa Fisiologia e Farmacologia – LPFisFar Faculdade de Medicina e Laboratório de Biologia do Exercício – Bioex ambos da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG

REFERÊNCIAS

- Andrew, R., Gale, C. R., Walker, B. R., Seckl, J. R., & Martyn, C. N. (2002). Glucocorticoid metabolism and the metabolic syndrome: Associations in an elderly cohort. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 110(6), 284-290.
- Barel, M., Perez, O. A., Giozzet, V. A., Rafacho, A., Bosqueiro, J. R., & do Amaral, S. L. (2010). Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *European Journal of Applied Physiology*, 108(5), 999-1007.
- Barreto, T. O., Cleto, L. S., Gioda, C. R., Silva, R. S., Campi-Azevedo, A. C., de Sousa-Franco, J., & Rocha-Vieira, E. (2011). Swim training does not protect mice from skeletal muscle oxidative damage following a maximum exercise test. *European Journal of Applied Physiology*, 112(7), 2523-30. doi:10.1007/s00421-011-2211-x
- Bertagnolli, M., Schenkel, P. C., Campos, C., Mostarda, C. T., Casarini, D. E., Belló-Klein, A., ... Rigatto, K. (2008). Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 21(11), 1188-1193.
- Bjelaković, G., Beninati, S., Pavlović, D., Kocić, G., Jevtović, T., Kamenov, B., & Basić, J. (2007). Glucocorticoids and oxidative stress. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 18(2), 115-127.
- Bosscher, K. (2010). Selective glucocorticoid receptor modulators. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 120, 96-104.
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254.
- Carvalho, C. R. O., & Saad, M. J. A. (2002). Resistência à insulina induzida por glicocorticóides: Investigação de mecanismos moleculares. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 42(1), 13-21.
- Castro, M. F., Godo, J., Silva, L., & Andreu, J. L. (2008). Miopatía esteroidea. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 9(4), 201-206.
- Constantini, D., Marasco, V., & Moller, A. P. (2011). A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates. *Journal of Comparative Physiology*, 181, 447-456. doi:10.1007/s00360-011-0566-2
- Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1), 2-13. doi:10.1016/j.mce.2010.04.005
- Daugaard, J. R., & Richter, E. A. (2001). Relationship between muscle fibre composition, glucose transporter protein 4 and exercise training: possible consequences in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Physiologica*, 171(3), 267-276. doi:10.1046/j.1365-201x.2001.00829.x
- de Oliveira, C., de Mattos, A. B., Biz, C., Oyama, L. M., Ribeiro, E. B., & do Nascimento, C. M. (2011). High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. *Lipids in Health and Disease*, 18, 10-11. doi:10.1186/1476-511X-10-11.
- Dionísio, T. J., Louzada, J. C. A., Viscelli, B. A., Dionísio, E. J., Martuscelli, A. M., Barel, M., ... do Amaral, S. L. (2014). Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Hormone and Metabolic Research*, 46(07), 484-489. doi:10.1055/s-0034-1370990.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-1428. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Kimura, M., Daimon, M., Tominaga, M., Manaka, H., Sasaki, H., & Kato, T. (2000). Thiazolidinediones exert different effects on insulin resistance between dexamethasone-treated rats and wistar fatty rats. *Endocrine Journal*, 47(1), 21-28. doi:10.1507/endocrj.47.21
- Lemes, Í. R., Ferreira, P. H., Linares, S. N., Machado, A. F., Pastre, C. M., & Netto, J. Jr. (2016). Resistance training reduces systolic blood pressure in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 8, 1-6. doi:10.1136/bjsports-2015-094715
- Lima, J. G., Nóbrega, L. H. C., Nóbrega, M. L. C., Rodrigues Jr., A. B., & Pereira, A. F. F. (2002). Supressão hipotálamo-hipófise adrenal e risco de insuficiência adrenal secundária ao uso de dexametasona nasal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 46(2), 193-196.
- Macedo, A. G., Krug, A. L., Herrera, N. A., Zago, A. D., Rusch, J. W., & Amaral, S. L. (2014). Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 143, 357-364. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.05.010
- Machado, M. V., Vieira, A. B., Nascimento, A. R., Martins, R. L., Daleprane, J. B., Lessa, M. A., & Tibiriçá, E. (2014). Physical exercise restores microvascular function in obese rats with metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(9), 484-492.
- Nelson, D. P., & Kiesow, L. A. (1972). Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). *Analytical Biochemistry*, 49, 474-478.
- Nunes, R. B., Alves, J. P., Kessler, L. P., & Dal Lago P. (2013). Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics*, 68(6); 876-882.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Omori, Y., Mano, T., Ohtani, T., Sakala, Y., Takeda, Y., Tamaki, S., ... Komuro, I. (2014). Glucocorticoids induce cardiac fibrosis via mineralocorticoid receptor in oxidative stress: Contribution of elongation factor eleven-nineteen Lysine-Rich Leukemia (ELL). *Yonago Acta Medica*, 57(3), 109-116.
- Pauli, R. Júnior, Souza, L., Rogatto, G., Gomes, R., & Luciano, E. (2006). Glicocorticoides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do treinamento físico nesta patofisiologia. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 6(2), 217-228.
- Pezolato, V. A., Abreu, M. F., Paulino, P. C., & Silva, C. A. (2014). Estabilidade na função cardíaca na resistência à insulina induzida pela dexametasona. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, 16(4), 293-297.
- Pinheiro, C. H., Sousa Filho, W. M., Oliveira Neto, J., Marinho, M. D. E. J., Motta Neto, R., Smith, M. M., & Silva, C. A. (2009). Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(3), 372-380.
- Protzek, A. O. P., Rezende, J. M. C. J., Ferreira, S. M., Cappelli, A. P. G., De Paula, F. M. M., Souza, J. C., & Boschero, A. C. (2016). Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin – degrading enzyme. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 155, 1-8. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.020.
- Qi, D., & Rodrigues, B. (2007). Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 292, E654-E667.
- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1-58.
- Sakoda, H., Ogihara, T., Anai, M., Funaki, M., Inukai, K., Katagiri, H., ... Asano, T. (2000). Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than signal transduction. *Diabetes*, 49(10), 1700-1708.
- Scopel, D., Fochesatto, C., Cimarosti, H., Rabbo, M., Belló-Klein, A., Salbego, C., ... Siqueira, I. R. (2006). Exercise intensity influences cell injury in rat hippocampal slices exposed to oxygen and glucose deprivation. *Brain Research Bulletin*, 71(1-3), 155-159. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.08.011
- Severino, C., Brizzi, P., Solinas, A., Secchi, G., Maioli, M., & Tonolo, G. (2002). Low-dose dexamethasone in the rat: A model to study insulin resistance. *American Journal Physiology*, 283(2), E367-E373.
- Silva, G. L. (1997). Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 30(3), 714-719.
- Shimoni, Y. (2005). Dexamethasone and cardiac potassium currents in the diabetic rats. *British Journal of Pharmacology*, 146(2), 280-287.
- Wojtaszewski, J. F., & Richter, E. A. (2006). Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: Focus on molecular mechanisms in muscle. *Essays in Biochemistry*, 42, 31-46.