

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
MESTRADO ACADÊMICO



**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA COM PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS
OVARIANOS: COMPONENTES DO ESTRESSE OXIDATIVO NO TECIDO HEPÁTICO**

JERDIANNY SILVA SEREJO

ORIENTADOR: PROFA. DRA. JANAINA DE OLIVEIRA BRITO MONZANI

São Luís
2020

JERDIANNY SILVA SEREJO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA COM PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS
OVARIANOS: COMPONENTES DO ESTRESSE OXIDATIVO NO TECIDO HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Área de concentração: Biodinâmica do movimento humano

Linha de pesquisa: Atividade física aplicada às doenças crônicas não transmissíveis

Orientador: Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani

São Luís
2020

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

SILVA SEREJO, JERDIANNY.

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO EM
MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA COM PRIVAÇÃO
DOS HORMÔNIOS OVARIANOS: COMPONENTES DO ESTRESSE OXIDATIVO
NO TECIDO HEPÁTICO / JERDIANNY SILVA SEREJO. - 2020.
55 f.

Orientador(a): JANAINA DE OLIVEIRA BRITO MONZANI.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Educação Física/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
SÃO LUÍS, 2020.

1. ESTRESSE OXIDATIVO. 2. FÍGADO. 3. HIPERTENSÃO. 4.
MENOPAUSA. 5. SÍNDROME METABÓLICA. I. DE OLIVEIRA BRITO
MONZANI, JANAINA. II. Título.

JERDIANNY SILVA SEREJO

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO RESISTIDO EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA COM PRIVAÇÃO DOS HORMÔNIOS
OVARIANOS: COMPONENTES DO ESTRESSE OXIDATIVO NO TECIDO HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para defesa para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

A Banca Examinadora da qualificação da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 26/11/2020.

Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani (Presidente)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Prof. Dr. Antonio Coppi Navarro (Examinador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Prof. Dr. Francisco Navarro (Examinador Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Bacanga

Profa. Dra. Danielle da Silva Dias (Examinador Externo)
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo, SP

Dedico à Deus e a minha família a realização deste trabalho, minha completa gratidão por esta graça alcançada.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento inicial a Deus por toda maestria em me conduzir a cada passo até o presente momento, apesar de não merecer a bênção de poder finalizar com êxito mais uma etapa de minha vida. Em seguida, àqueles que me ensinaram a dar os primeiros passos, princípios de vida, e são responsáveis pelo dom da vida a mim concedido, meu pai José Américo Serejo e minha mãe Rita de Cassia Silva.

Muito obrigado meus irmãos Jerdson Serejo e Jerlanny Serejo que são parte fundamental na minha existência. À toda minha família, que de modo especial sempre esteve presente e me proporcionou incentivo e o alicerce necessário para tudo o que tenho conquistado. Sou grato aos meus amigos Rafael Durans, Antonio Woodson Maciel, Andressa Ferreira, Enilde Anne Veras, Paula Júlia Chaves, Adeilson Vieira, Wanessa Karoline Marques, Surama Lopes, Jardel Ribeiro, Marcos Álvaro, Raphael Moraes, Joseany Soares, que de forma singular, preenchem um espaço todo especial em meu coração trazendo mais alegria aos meus dias.

Estendo os agradecimentos ainda aos colegas de turma, que juntamente com os docentes do Programa de Mestrado em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, e aos meus parceiros e colaboradores do Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício que contribuíram para meu aperfeiçoamento nessa jornada acadêmica, em especial aos professores Cristiano Teixeira Mostarda, Flávio de Oliveira Pires e Antonio Coppi Navarro. E em especial ao O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e à Fundação de Amparo á Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão, pela bolsa disponibilizada e apoio no desenvolvimento dessa pesquisa.

Por último, mas não menos importante, a professora doutora Janaina de Oliveira Brito Monzani, a minha orientadora e amiga, e a melhor que eu poderia ter. Agradeço a oportunidade confiada a mim, pelos ensinamentos, por toda seriedade e compromisso com os quais tem tratado da ciência e das pesquisas. Meu sincero muito obrigada!

RESUMO

Com o advento do climatério, assim como a pós-menopausa, os efeitos protetores dos hormônios ovarianos são diminuídos. Fato este, que projeta permissibilidade quanto ao acometimento de doenças degenerativas de ordem cardiometabólica. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido na privação dos hormônios ovarianos associado à hipertensão e ao consumo crônico de frutose em parâmetros metabólicos, cardiovasculares e de estresse oxidativo no tecido hepático. Ratas fêmeas Wistar (n=8) e SHR (n=40) foram divididas em: controle (C), hipertensas (H), hipertensas ooforectomizadas (HO), hipertensas tratadas com frutose ooforectomizadas (HOF) submetidas ao treinamento físico aeróbio (HOFTa) ou treinamento físico resistido (HOFTTr). O treinamento físico aeróbio (esteira; 1h/dia; 5x/sem) e o treinamento físico resistido (escada adaptada para ratos; 1h/dia; 5x/sem) foram realizados durante 8 semanas. Parâmetros de função cardiovascular, metabólicos e de capacidade física e sua relação com alterações de estresse oxidativo hepático foram avaliados. Os grupos que foram privados dos hormônios ovarianos: HO (261±8 g), HOF (261±8 g), HOFTa (264±11 g) apresentaram maior peso corporal ao final do protocolo, exceto o grupo HOFTTr (241±8g). A realização do teste de esforço ao final das oito semanas obteve maior tempo de corrida das ratas treinadas (HOFTa: 25±2,3 min) em relação as ratas sedentárias (C:18±5,6 min, H:24±4,8 min, HO: 23±4,8 min, HOF: 22±4,8 min). O teste de carga máxima foi maior no grupo HOFTTr (554±42 g) quando comparados aos demais grupos estudados (C:204±31 g; H:360±56 g, HO:335±104 g, HOF: 410±56 g), evidenciando a eficácia do treinamento nesses animais. A frequência cardíaca foi maior no grupo hipertenso submetido à ooforectomia + sobrecarga de frutose (HOF:393±28 bpm), se comparado aos grupos: controle C (350±31 bpm), H (355±18 bpm), HO (345±34 bpm), HOFTa (335±25 bpm) e HOFTTr (333±37 bpm). Para TBARS, HOF (1,6±0,28 umol/mg proteína) foi maior em comparação ao H (1,0±0,34 umol/mg proteína) e HO (1,0±0,25 umol/mg proteína). Já para Carbonilas, H (7±3,05 nmol/mg proteína), HO (5,9±1,13 nmol/mg proteína), HOF (5,2±1,27 nmol/mg proteína), HOFTa (5,2±1,13 nmol/mg proteína), HOFTTr (5,3±1,47 nmol/mg proteína) foram maiores que C (1,0±0,42 nmol/mg proteína). A concentração de catalase (H: 6,6±1,35 nmol/mg proteína; HO: 6,9±2,85 nmol/mg proteína; HOF: 7,8±1,92 nmol/mg proteína; HOFTa: 6,2±0,93 nmol/mg proteína; HOFTTr: 6,4±2,20 nmol/mg proteína) foi maior que C (2,7±0,90 nmol/mg proteína). Já para a atividade da SOD, no grupo HOFTa (28,0±5,02 nmol/mg proteína) foi maior que em C (22±7,56 nmol/mg proteína), H (18,9±3,72 nmol/mg proteína), HO (19,4±4,54 nmol/mg proteína), HOF (20,1±5,30 nmol/mg proteína), e com exceção à HOFTTr (16,7±5,19 nmol/mg proteína). Já a atividade da GPx foi maior em todos os grupos (H: 112,2±12,21 nmol/mg proteína; HO: 101,4±22,67 nmol/mg proteína; HOF: 108,1±20,70 nmol/mg proteína; HOFTa: 119,6±15,57 nmol/mg proteína; HOFTTr: 98,4±26,09 nmol/mg proteína) em comparação a C (41,0±16,36 nmol/mg proteína). Portanto, o treinamento físico aeróbio e/ou resistido de intensidade moderada neste modelo de associação de fatores de risco atenuou algumas das disfunções metabólicas e cardiovasculares provavelmente por melhorar o perfil de estresse oxidativo no tecido hepático.

Palavras-chave: menopausa, síndrome metabólica, hipertensão, estresse oxidativo, fígado.

ABSTRACT

With the advent of menopause, as well as post-menopause, the protective effects of ovarian hormones are diminished. This fact, which projects permissibility regarding the involvement of cardiometabolic degenerative diseases. Thus, the objective of the present study was to evaluate the effects of aerobic and resistance physical training on the deprivation of ovarian hormones associated with hypertension and chronic fructose consumption on metabolic, cardiovascular and oxidative stress parameters in liver tissue. Female Wistar (n = 8) and SHR (n = 40) rats were divided into: control (C), hypertensive (H), oophorectomized hypertensive (HO), hypertensive treated with oophorectomized fructose (HOF) submitted to aerobic physical training (HFOta) or resistance physical training (HFOtr). Aerobic physical training (treadmill; 1h / day; 5x / week) and resistance physical training (ladder adapted for rats; 1h / day; 5x / week) were performed for 8 weeks. Parameters of cardiovascular function, metabolic and physical capacity and its relationship with changes in liver oxidative stress were evaluated. The results show a higher HR in the hypertensive group submitted to oophorectomy + fructose overload (HOF: 393 ± 28 bpm), when compared to the groups: C (350 ± 31 bpm), H (355 ± 18 bpm), HO (345 ± 34 bpm), HFOta (335 ± 25 bpm) and HFOtr (333 ± 37 bpm). The groups that were deprived of ovarian hormones: HO (261 ± 8 g), HOF (261 ± 8 g), HFOta (264 ± 11 g) had higher body weight at the end of the protocol, except the HFOtr group (241 ± 8 g). The performance of the exercise test at the end of the eight weeks obtained a longer running time for the trained animals (HFOta: 25 ± 2.3 min) compared to sedentary animals (C: 18 ± 5.6 min, H: $24 \pm 4, 8$ min, HO: 23 ± 4.8 min, HOF: 22 ± 4.8 min). The final maximum load test, HFOtr (554 ± 42 g) was greater than C (204 ± 31 g), H (360 ± 56 g), HO (335 ± 104 g), HOF (410 ± 56 g), showing the effectiveness of training in these animals. For TBARS, HOF (1.6 ± 0.28 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ protein) was higher compared to H (1.0 ± 0.34 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ protein), HO (1.0 ± 0.25 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ protein)). For Carbonilas, H (7 ± 3.05 nmol / mg protein), HO (5.9 ± 1.13 nmol / mg protein), HOF (5.2 ± 1.27 nmol / mg protein), HFOta ($5, 2 \pm 1.13$ nmol / mg protein), HFOtr (5.3 ± 1.47 nmol / mg protein) were greater than C (1.0 ± 0.42 nmol / mg protein). The concentration of CAT (H: 6.6 ± 1.35 nmol / mg protein; HO: 6.9 ± 2.85 nmol / mg protein; HOF: 7.8 ± 1.92 nmol / mg protein; HFOta: $6, 2 \pm 0.93$ nmol / mg protein; HFOtr: 6.4 ± 2.20 nmol / mg protein)) were greater than C (2.7 ± 0.90 nmol / mg protein). SOD activity, in the HFOta group, 28.0 ± 5.02 nmol / mg protein) was higher than in C (22 ± 7.56 nmol / mg protein), H (18.9 ± 3.72 nmol / mg protein)), HO (19.4 ± 4.54 nmol / mg protein), HOF (20.1 ± 5.30 nmol / mg protein), and with the exception of HFOtr (16.7 ± 5.19 nmol / mg protein) . GPx activity was higher in all groups (H: 112.2 ± 12.21 nmol / mg protein; HO: 101.4 ± 22.67 nmol / mg protein; HOF: 108.1 ± 20.70 nmol / mg protein; HFOta: 119.6 ± 15.57 nmol / mg protein; HFOtr: 98.4 ± 26.09 nmol / mg protein)) compared to C (41.0 ± 16.36 nmol / mg protein). Therefore, aerobic or resistance training of moderate intensity in this model of association of risk factors attenuated some of the metabolic and cardiovascular dysfunctions probably because it improves the oxidative stress profile in the liver tissue.

Keywords: menopause, metabolic syndrome, hypertension, oxidative stress, liver

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Peso Corporal	30
Figura 2. Glicemia.....	31
Figura 3. Triglicerídeos.....	31
Figura 4. Teste de Tolerância à Insulina	32
Figura 5. Teste de Esforço Máximo	33
Figura 6. Teste de Carga Máxima	34
Figura 7. Frequência Cardíaca	35
Figura 8. Pressão Arterial Média	36
Figura 9. TBARS	37
Figura 10. Carbonilas	38
Figura 11. Catalase	38
Figura 12. Superóxido Dismutase	39
Figura 13. Glutathiona Peroxidase	39

LISTA DE SIGLAS

C: Normotenso

CAT: Catalase

DCV: Doença Cardiovascular

DNPB: Dinitrofenil Hidrazina

FC: Frequência Cardíaca

GPx: Glutathione Peroxidase

H: Hipertenso

H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio

HFO: Hipertenso Ooforectomizado Tratado com Frutose

HFOTa: Hipertenso Ooforectomizado Tratado com Frutose Treinado Aeróbio

HFOTr: Hipertenso Ooforectomizado Tratado com Frutose Treinado Resistido

HO: Hipertenso Ooforectomizado

KCL: Cloreto de Potássio

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

NO: Óxido Nítrico

PA: Pressão Arterial

PAM: Pressão Arterial Média

PMSF: Fluoreto de Fenil Metil Sulfonila

SHR: Ratos Espontaneamente Hipertensos

SM: Síndrome Metabólica

SOD: Superóxido Dismutase

TBA: Ácido Tiobarbitúrico

TBARS: Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

t-BOOH: Hidroperóxido de Tert-Butil

TCA: Ácido Tricloroacético

TNF α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

*“Entrega o teu caminho ao Senhor, confia nele, e o mais Ele fará.”
(Salmos 37:5)*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. OBJETIVO GERAL.....	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3. HIPÓTESES.....	16
3.1HIPÓTESE DE NULIDADE.....	16
3.2 HIPÓTESE DE ALTERNATIVA.....	16
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4.1. SÍNDROME METABÓLICA E CLIMATÉRIO.....	17
4.2. PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	19
4.3 TREINAMENTO FÍSICO NAS DESORDENS CARDIOMETABÓLICAS.....	21
4.3.1 Treinamento Físico Aeróbio.....	22
4.3.2 Treinamento Físico Resistido.....	23
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
5.1 Aspectos Éticos.....	25
5.2 Amostra.....	25
5.3Sobrecarga de Frutose.....	25
5.4 Ofoorectomia.....	26
5.5Teste de Esforço Máximo.....	26
5.6 Treinamento Físico Aeróbio.....	26
5.7 Teste de Carga Máxima.....	26
5.8 Treinamento Físico Resistido.....	27
5.9.....	27
Canulação.....	
5.10 Registro de Pressão Arterial.....	27
5.11 Avaliações cardiovasculares.....	28
5.12 Avaliações Metabólicas.....	28
5.13 Eutanásia dos animais.....	28
5.14 Perfil do estresse oxidativo.....	29
5.15 Análise Estatística.....	30
6. RESULTADOS.....	31
6.1. AVALIAÇÕES METABÓLICAS.....	31
6.2. CAPACIDADE FÍSICA.....	33
6.2.1. Teste de Esforço Máximo.....	33
6.2.2. Teste de Carga Máxima.....	33
6.4. PERFIL DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	37
7. DISCUSSÃO.....	41
8. CONCLUSÃO.....	47
9. REFERÊNCIAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

Com o advento do climatério, assim como a pós-menopausa, os efeitos protetores dos hormônios ovarianos são diminuídos. Fato este, que projeta permissibilidade quanto ao acometimento de doenças degenerativas de ordem cardiometabólica (MOSCA et al., 2007). Arelado aos hábitos e estilo de vida contemporâneos, com alto consumo de produtos industrializados, assim como fácil disponibilidade advinda de alimentos energéticos verifica-se o consumo de altos níveis de frutose em humanos. Com a adoção de modelo de experimentação animal constata-se resistência à insulina, anormalidades lipídicas, obesidade, hipertensão e alterações renais (GAINO et al., 2011; ROBERTS et al., 2013). A combinação dessas alterações metabólicas e cardiovasculares é coletivamente conhecida como síndrome metabólica (SM) (ROBERTS et al., 2013). Para modelar o desenvolvimento da SM experimentalmente, tem sido utilizada a sobrecarga de frutose em longo prazo em ratos (SILVA et al., 2011; BRITO-MONZANI et al., 2018).

Sob esta ótica, dados e estudos epidemiológicos preconizam aumento tanto sobre a prevalência da síndrome metabólica quanto ao consumo de frutose, necessariamente sob a isoforma de xarope de milho (ELLIOT et al., 2002; FORRESTER et al., 2004; CORDAIN 2006). A utilização da frutose em processos industriais é datado a mais 60 anos. Sendo um monossacarídeo de alta disponibilidade no mercado, tem seu consumo cada vez maior por uma ampla parcela da população mundial (BASCIANO et al., 2005; BRAY et al., 2004).

Evidências em pesquisa básica demonstram que a sobrecarga de frutose induz aumento da pressão arterial e modulação simpática cardiovascular. Adicionalmente, o consumo crônico de frutose evidencia alteração de triglicérides, leptina e insulina. Interessantemente, a disfunção autonômica cardiovascular parece ocorrer antes das alterações ora elencadas (FARAH et al., 2007, DE ANGELIS, 2012). Já em ratas submetidas à sobrecarga de frutose, verifica-se aumento da resistência a insulina fortemente correlacionada com a redução do tônus vagal (BRITO et al., 2008).

Necessariamente, a privação dos hormônios ovarianos é capaz de promover alterações metabólicas, cardiovasculares e autonômicas. E, desta forma, busca-se entendimento sobre os mecanismos que demonstram a estreita interação entre alterações e disfunções. Pois, níveis adequados de estrogênio circulantes parecem relacionar-se positivamente com a síntese de óxido nítrico (MONCADA et al. 1991; DUBEY, 1994; DUBEY et al., 1995).

Complementarmente, o estresse oxidativo exacerbado pode promover ações deletérias no que refere-se ao arranjo de radicais livres e espécies reativas não radicais (KOURY, 2003).

A alteração do estresse oxidativo, assim como a biodisponibilidade do óxido nítrico e marcadores inflamatórios são inerentes a própria demanda fisiológica. A ação de espécies reativas de oxigênio são produtos advindos da respiração e sinalização celular (KIM et al., 1996). E estas são passíveis de reação com lipídeos, assim como proteínas de membranas celulares e intrinsecamente com o DNA (FERREIRA; ABREU, 2007).

Interessantemente, os estudos observaram o aumento de lipoperoxidação de membrana e redução de ação enzimática antioxidante evidenciado em ratas ovariectomizadas submetidas à sobrecarga de frutose no qual apresentam perfil de estresse oxidativo inerente ao quadro de disfunção cardiometabólica (PALMA et al., 2012; BRITO-MONZANI et al., 2018).

Sumariamente, o desequilíbrio entre produção e metabolização de espécies reativas de oxigênio (EROS) configuram primariamente o estresse oxidativo (NORDMANN, 1999). Em razão dos efeitos desencadeados pelo estresse oxidativo, o sistema de defesa antioxidante buscam equalizar esta razão com a atuação do sistema de prevenção, reparo e varredura (CLARKSON e THOMPSON, 2000; KOURY et al., 2003). Pode-se elencar didaticamente que este sistema conta com interações não enzimáticas e enzimáticas. O primeiro, versa sobre compostos oxidantes exógenos de ordem dietética. Já, o segundo refere-se as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx) (DORMANDY, 2002; SIES, 1991; SCHNEIDER e OLIVEIRA, 2004).

Vale destacar que estudos observaram correlação entre o estresse oxidativo e a síndrome metabólica, cuja menção se faz em pacientes que apresentaram razão inversa com o aumento do dano oxidativo e diminuição da SOD (ARMUTCU et al., 2005, PALMIERI et al., 2006). Desta forma, o estudo do perfil do estresse oxidativo associado com os fatores que incubem o quadro de SM necessitam de maiores evidências, principalmente em relação ao acometimento de tecidos alvo, como o fígado. Pois, este desempenha papel de controle quanto ao metabolismo de carboidratos, assim como de lipídios (DIAS, 2004). Adicionalmente, é sabido que a atividade física aeróbia ou anaeróbia, como alternativas de tratamento, produzem efeitos benéficos quanto o tratamento de SM. Estudos evidenciaram que o treinamento físico aeróbio aplicado em mulheres no climatério induz melhora em variável dislipidêmica e melhora no perfil metabólico, lipídico e inflamatório (ASIKAINEN et al., 2004; GUEDES, 2020). Assim como,

em outros estudos o treinamento resistido mostrou melhora no controle do perfil metabólico e variáveis inflamatórias (PRADO E DANTAS 2002; GUEDES, 2020).

Dessa forma, a busca por alternativas que possibilitam o tratamento de diversas patologias se tornam viáveis para o controle da saúde cardiometabólica em mulheres pós-menopausa.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental com privação dos hormônios ovarianos associado à hipertensão e ao consumo crônico de frutose em parâmetros metabólicos, cardiovasculares e de estresse oxidativo em tecido hepático.

2.2. Objetivos Específicos

O presente estudo foi dividido em 4 objetivos específicos.

Avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em ratas ooforectomizadas, hipertensas e submetidas ao consumo crônico de frutose em nos seguintes parâmetros:

- **Metabólicos** (peso corporal, glicemia, triglicerídeos sanguíneos, sensibilidade à insulina);
- **Capacidade física** (teste de esforço máximo e teste de carga máxima).
- **Hemodinâmicos** (frequência cardíaca e pressão arterial média);
- **Estresse oxidativo hepático** (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – (TBARS), proteínas carboniladas, catalase, glutathione peroxidase e superóxido dismutase);

3. HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE DE NULIDADE

H0: O treinamento físico aeróbio e o resistido promoverá benefícios para as ratas com associação de fatores de riscos cardiometabólicos.

3.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA

H1: O treinamento físico aeróbio e o resistido não promoverá benefícios para as ratas com associação de fatores de riscos cardiometabólicos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Síndrome Metabólica e Climatério

Nos últimos anos houve um aumento na incidência de doenças crônicas (obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares) e fatores de risco associados para essas doenças (como tabagismo, estresse, sedentarismo e alimentação inadequada) o que ocasionou o aumento da morbidade e da mortalidade da população adulta mundial. Estima-se que nos Estados Unidos a atual prevalência da síndrome metabólica (SM) seja de 21,8% da população adulta, o que representa cerca de 47 milhões de norte-americanos (GUIMARÃES; CIOLAC, 2004). A SM é um termo que tem sido utilizado para relacionar a doença coronariana, a hipertensão, o diabetes Tipo II (DM2) e a obesidade da porção superior do corpo a resistência à insulina e à hiperinsulinemia. Essa síndrome foi também denominada amplamente de síndrome X. Apesar dos muitos estudos envolvendo o tema em questão, não está totalmente claro quando essa síndrome começa, mas foi observado que a obesidade da porção superior do corpo está associada à resistência à insulina e que esta está relacionada a um maior risco de doença coronariana, hipertensão e DM2. Essa síndrome tornou-se um importante tópico de pesquisa na década de 1990, devendo os resultados ajudar-nos a compreender melhor a fisiopatologia dessas doenças e suas inter-relações (WILMORE; COSTILL, 2001).

Necessariamente, foi demonstrado que as mulheres que apresentaram obesidade abdominal tinham maior dificuldade na redução da glicemia do que o grupo controle de mulheres eutróficas e do que um grupo de obesas com gordura localizada periféricamente. Este fato pode, talvez, ser explicado porque os adipócitos abdominais são muito maiores e têm aumentada tendência em converter os lipídios em ácidos graxos, quando comparados aos adipócitos acumulados em outros compartimentos corporais (GRAVENA et al., 2013). Ao liberar rapidamente seu conteúdo de ácido graxo na corrente sanguínea, os adipócitos viscerais provocam um aumento dos ácidos graxos circulantes, ocasionando aumento dos níveis séricos de glicose e triglicérides. Ainda, os ácidos graxos livres dificultam a entrada de glicose nas células musculares, levando à hiperglicemia com aumento do risco de desenvolvimento de DM2. Esses ácidos graxos têm acesso direto ao fígado pela veia porta, interferindo no metabolismo da insulina e afetando consequentemente a captação celular de glicose, por sua vez levando a resistência à insulina. Esse estado fisiopatológico é considerado como elemento fundamental na etiologia da SM (LOPES, 2020).

Vários estudos correlacionaram a hiperinsulinemia e resistência à insulina com risco aumentado para aterosclerose, hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica, dislipidemias, intolerância à glicose, obesidade abdominal e DM2 (ROCCHINI et al., 1989; DALY; LANDSBERG, 2005). Além do mais, a obesidade central, a pressão arterial aumentada, o aumento de triglicérides, a glicemia de jejum alterada e o baixo HDL-colesterol são os principais componentes para definir a SM (LOPES, 2005). A resistência à insulina, e até mesmo o diabetes, podem não estar presente no paciente com SM conforme os critérios da NCEP/ATP III (2001). Porém, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o ponto de partida para definição da SM é a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose (ALBERTI; ZIMMET, 1998). Sendo assim, estudos demonstram que oito semanas de dieta rica em frutose promovem comprometimento do controle autonômico e redução do tônus vagal em ratas (BRITO et al., 2008; MORAES-SILVA et al., 2013).

Contudo, acreditam que resistência à insulina é um fator chave para a patogênese da SM. Sendo que, a resistência metabólica à insulina constitui a maior disfunção na patogênese do DM2 e condições relacionadas, incluindo alterações do tecido endotelial. Em um estudo que a maior prevalência de hipertensão tem sido atribuída a hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina presente em indivíduos obesos, principalmente naqueles que apresentam excesso de gordura na região abdominal (CARNEIRO et al., 2003). Neste estudo foi observado um aumento significativo na prevalência da hipertensão relacionada com o aumento do índice de massa corpórea (CARNEIRO et al., 2003). A relação entre dislipidemia e doença cardiovascular na população geral está bem estabelecida, sendo independente do sexo, idade, história de tabagismo e presença de hipertensão arterial ou DM (BATISTA; RODRIGUES, 2004).

Disfunções metabólicas estão comumente associadas a situação de pós-menopausa acrescentando um fator de risco para o desenvolvimento de doença hipertensiva relacionada a perda da proteção cardíaca através do déficit de produção dos hormônios ovarianos (CONTI et al., 2014; REIS et al., 2014). Tendo em vista que, a prejuízo do sistema nervoso autônomo também estão associados tais disfunções metabólicas (MORAES-SILVA et al., 2013).

Vale ressaltar que, a menopausa é um processo natural biológico que é inerente ao processo de envelhecimento nas mulheres. O período decorrente da diminuição da atividade ovariana é denominada climatério. E a diminuição estrogênica chega a valores menores que 40 pg/ml e aumento dos hormônios folículo estimulante com 35 um/ml e luteinizante 25 um/ml. Com o avançar do tempo biológico, a diminuição dos níveis dos

hormônios ovarianos impacta na saúde da mulher, visto que, iniciam-se processos deletérios no tecido epitelial, pulmonar, renal, pancreático, ósteo-articular, hepático, cardiovascular, entre outros (WANG et al., 2007).

O aumento de peso, mudanças antropométricas, diminuição da massa óssea e muscular, e força, deste último são alguns acometimentos análogos ao processo da menopausa. Desta forma, há aumento da ocorrência da prevalência de doenças. Necessariamente, verifica-se o aumento de alterações metabólicas e cardiovasculares, assim como sua associação (CONTI, 2007).

Em modelo de experimentação com animal com ratas, a privação dos hormônios ovarianos com a realização da ooforectomia progressivamente provocou o aumento dos níveis pressóricos. Fato este, observado em humanos em comparação com ratos espontaneamente hipertensos, ou modelo SHR (FLUES, 2010).

Vale lembrar que, com o advento da menopausa há aumento também da adiposidade abdominal, aumento da glicemia, aumento da resistência à insulina, intolerância à insulina, dislipidemia e hipertensão (ROBERTS et al., 2013).

Portanto, estudar os efeitos inerentes de um modelo que consiga agregar os fatores de risco, nos permita identificar e sugerir os possíveis mecanismos envolvidos em tais alterações deletérias ao organismo de mulheres pós-menopausadas.

4.2 Papel do Estresse Oxidativo

A respiração celular como arranjo natural permitiu a evolução das espécies biologicamente superiores (CUNNINGHAM, 2011). Com o intuito de obtenção de energia, o aperfeiçoamento bioquímico evolutivo permitiu a realização da quebra de moléculas de glicose, estabelecendo através de ligações covalentes a formação de moléculas de Adenosina Tri Fosfato – ATP. Porém, tanto para o metabolismo de oxigênio quanto de nitrogênio, decorrem reações químicas moleculares tóxicas resultantes. São as espécies reativas que tem por ação a aceitação eletrônica excedente, especificamente na camada de valência. A produção exacerbada das espécies reativas, assim como a diminuição de agentes antioxidantes caracteriza o estresse oxidativo (BARREIROS et al., 2006).

Vale destacar que outras enzimas em outros sítios celulares, corroboram para o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, como a Xantina Oxidase (ação citosólica) e NADPH Oxidase (membrana celular) (PINHO, 2003). Necessariamente, são ações de diferentes sítios que são complementares decorrentes da conversão do ácido pirúvico com liberação de íons de hidrogênio livres prontos para a reação de óxido-

redução, que serão aceitados por H^+ e NAD^+ . Já nas matrizes mitocondriais, por meio das reações químicas do Ciclo de Krebs, H^+ tornam-se biodisponíveis decorrente da ação da Coenzima A, porém, sua ação é neutralizada pelas enzimas de $NADH^+$ e $FADH^+$. Especificamente, o estresse oxidativo acontece decorrente o desbalanço da configuração da cadeia transportadora de elétrons, nos complexos I e III da Coenzima Q (LEHNINGER, 2006). O processo final da óxido-redução é tetravalência do oxigênio para a formação de H_2O – água.

Desta forma, vale mencionar que as principais espécies geradas durante o metabolismo do oxigênio são o radical superóxido (O_2^-), radical hidropoxila (HO_2^-), radical hidroxila (OH^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, apesar de não ser considerado um radical livre, pode reagir com outros compostos gerando radicais OH^- e oxigênio *singlet* (1O_2) (BARBOSA et al., 2010).

A condição metabólica de estresse oxidativo pode ocasionar condições para o desenvolvimento de enfermidades que podem atingir estágio crônico-degenerativo em relação a doenças cardiovasculares, oncológicas e/ou endócrinas (SILVA; JASIULIONIS, 2014). Pois, é sabido na literatura que a exacerbação das espécies reativas, como dióxidos e peróxidos de hidrogênio H_2O_2 , ativam a ação de monócitos e neutrófilos em ambiente inflamatório (ALMEIDA, 2013). Visto que, o potencial deletério do peróxido de hidrogênio H_2O_2 é grande, já que este possui capacidade facilitada de travessia de membrana. Além do mais, há a possibilidade da reação de *Fenton* (excesso de íons Fe^{3+} para Fe^{2+}), decorrente da formação de hidroxila com ligação de proteínas carreadoras do ferro, potencializando enormemente a oxidação (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Além disso, o radical hidroxila pode realizar ligações metálicas (ferro e cobre) ou com outros radicais que potencializam alterações no metabolismo celular, especialmente, com relação às mutações de DNA decorrente da interação com os grupos dissulfeto e sulfidrilas. Vale mencionar, que estes últimos atuam também na oxidação de ácidos graxos, o que ocasiona a lipoperoxidação e que de fato, compromete, os mecanismos de seleção de membrana. A lipoperoxidação, necessariamente, advém da quebra das ligações covalentes de ácidos graxos pela ação lisossomática que libera componentes que danificam os canais iônicos de troca seletiva de membrana (FERREIRA ; ABREU, 2007).

Para a determinação de estresse oxidativo são utilizados biomarcadores enzimáticos e não enzimáticos (dietéticos e endógenos). Cabe a ação enzimática da Superóxido-dismutase (SOD) (mecanismo: $O_2^- + H^+ > H_2O_2$), Catalase (CAT) (mecanismo: $H_2O_2 > H_2O + O_2$), Glutaciona-peroxidase (GSH-Px) (mecanismo: $H_2O_2 >$

H₂O), Glutathione-redutase (GSH-Rd) (mecanismo: H₂O₂ > H₂O). Cabe a ação não enzimática dietética a Vitamina A (Beta Caroteno), Vitamina C (Ácido Ascórbico), Vitamina E (Alfa Tocoferol), Cobre, Zinco Manganês, Selênio e Fotoquímicos. E ação não enzimática endógena a Coenzima₁₀, Ácido Úrico, Hemoglobina, Ceruloplasmina (Malondialdeído-MDA) e Transferrina (VASCONCELOS et al., 2007). Adicionalmente, é cabível mencionar que técnicas paramagnéticas são utilizadas para determinação de estresse oxidativo, doravante o uso de espectrofotômetro e cromatografia (RUSSO; BRACARENSE, 2016).

Interessantemente, estudos do nosso grupo vêm demonstrando alterações no perfil oxidativo em animais submetidos à privação dos hormônios ovarianos (IRIGOYEN et al., 2005), com hipertensão associada a privação dos hormônios ovarianos (PALMA et al., 2012), bem como, associação da hipertensão, ovariectomia e consumo crônico de frutose (BRITO-MONZANI et al., 2018) em tecido cardíaco. Ficando à dúvida das interações de outros tecidos-alvo, como o fígado, por exemplo.

4.3. Treinamento Físico nas desordens cardiometabólicas

Frequentemente, o exercício físico é utilizado como recurso no tratamento e na prevenção de diversos problemas de saúde (HODES et al., 2016; MOSTARDA et al., 2009; TUNE et al., 2017), promovendo diversas adaptações benéficas e preventivas nas alterações autonômicas e hemodinâmicas relacionadas com o consumo excessivo de frutose (SILVA et al., 2013; BRITO-MONZANI et al., 2018). Ademais o exercício físico regular induz benefícios nas disfunções do metabolismo lipídico. A partir de estímulo gerado pela contração do músculo esquelético, aumentando a atividade da enzima lipoproteína lípase, pode ocorrer maior produção das lipoproteínas de alta densidade que têm efeito cardioprotetor. No mesmo sentido, o exercício físico favorece a geração de partículas maiores de lipoproteínas de baixa densidade, que são menos aterogênicas (OSCAI, 1990).

Além disso, as constantes evidências dos benefícios cardiometabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta importante na prevenção e no tratamento da hipertensão, da insuficiência cardíaca, do diabetes, da resistência à insulina e da obesidade (GORDON et al., 1997; WILLIAMS et al., 2002; WALLBERG et al., 1988; JENNINGS et al., 1986; TIPTON, 1991). Somam-se ainda evidências que o exercício físico regular reduz a frequência cardíaca de repouso e melhora o controle autonômico cardiovascular em sujeitos saudáveis e em portadores de doenças crônico degenerativas,

além de induzir redução dos níveis de pressão arterial em portadores de hipertensão (DE ANGELIS et al., 2004). Verifica-se também que o treinamento físico em ratas (fase não ovulatória) induziu redução da resistência à insulina, normalização da pressão arterial e do exacerbado efeito simpático cardíaco, além de aumento do efeito vagal (BRITO et al., 2006).

A inflamação sistêmica crônica, estresse oxidativo, tecido adiposo visceral abdominal, dislipidemia, sarcopenia e sedentarismo são fatores de risco para a síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa. Tanto o treinamento físico aeróbico quanto o de força podem neutralizar parcial ou totalmente essas alterações, normalizando as alterações do perfil lipídico, aumentando as respostas anti-inflamatórias, a expressão das enzimas antioxidantes e a sensibilidade a insulina; e reduzindo o tecido adiposo (GLOUZON, 2015).

Logo, a prática regular de exercícios físicos ou ainda um estilo de vida mais ativo, demonstra ser uma das formas de proteção contra a ocorrência de doenças cardiovasculares, reduzindo não somente a mortalidade cardiovascular, mas também favorecendo a redução dos fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares (BRUM, 2006).

4.3.1 Treinamento Físico Aeróbio

O exercício físico em mulheres na pós-menopausa atenua o envelhecimento arterial, na medida em que causa adaptações vasculares funcionais e estruturais que ajudam a manter a pressão arterial normal ou a baixa. Tem sido observado que indivíduos que treinam frequentemente exibem menor rigidez arterial do que indivíduos sedentários e que quando indivíduos sedentários realizam exercício físico, a rigidez arterial diminui. A principal adaptação funcional resulta do aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase e consequente liberação de óxido nítrico (NO). No entanto, as adaptações estruturais que permitem a distensão da parede arterial, que são alcançadas muito mais tarde com o exercício físico, são mais estáveis (MATSUBARA et al., 2014). O exercício físico também aumenta a sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos e reduz a liberação de catecolaminas. O treinamento físico de moderado a alta intensidade, especialmente o treinamento intervalado, produz as adaptações endoteliais mais benéficas em mulheres na pós-menopausa (KLONIZAKIS et al., 2014).

Demonstramos que o treinamento físico aeróbio dinâmico em um modelo experimental de menopausa em ratas induziu redução do peso corporal, bradicardia de repouso, normalização dos valores de PA e melhora da sensibilidade dos

pressorreceptores (IRIGOYEN et al., 2005). Estudos do nosso grupo em ratas submetidas a treinamento físico evidenciaram redução do estresse oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes que foram correlacionados com melhora em parâmetros cardiovasculares e autonômicos inclusive em ratas ooforectomizadas (DE ANGELIS et al., 1997; RABELO et al., 2001; IRIGOYEN et al., 2005; BERTAGNOLI et al., 2006; BERTAGNOLI et al., 2008).

Interessantemente, alguns estudos têm mostrado o efeito anti-inflamatório do exercício físico. Lira et al. (2009) demonstraram aumento da interleucina 10 (IL-10) e redução do TNF- α no tecido adiposo após 8 semanas de treinamento físico aeróbio. Assim, observou-se um aumento na razão IL-10/TNF alfa, esse índice tem sido adotado como indicador de estado inflamatório em roedores. Além disso, estudos também demonstraram benefícios associados ao treinamento físico em indivíduos saudáveis mostrando um aumento das citocinas IL-6 e IL-10 e redução do TNF α (PETERSEN et al., 2005; FLYNN et al., 2007). Resultados semelhantes também foram observados em idosos (BRUUNSGAARD et al., 2003). Já em pacientes com predisposição a SM, foi observado que o treinamento físico aeróbio aumentou a adiponectina sérica (RING-DIMITROU et al., 2006). Por outro lado, uma sessão de exercício resistido em indivíduos treinados não alterou o TNF α e a IL-6 (BRUNELLI et al., 2014). Já em mulheres com SM, este tipo de exercício não promoveu aumento adicional nas citocinas pró-inflamatórias, bem como não reduziu as citocinas anti-inflamatórias (PEREIRA et al., 2013). Em relação ao treinamento físico resistido, Prestes et al. (2009) demonstraram em mulheres pós-menopausa redução das concentrações de leptina e de IL-6 após 16 semanas de treinamento físico.

Em um estudo desenvolvido por Claudio et al.(2017), buscou avaliar o efeito de 8 semanas de treinamento de natação, preveniria a disfunção endotelial coronariana em ratas espontaneamente hipertensas ovariectomizadas. Como resultados obtiveram que o Treinamento físico (natação), foi eficiente em prevenir a disfunção endotelial nas artérias coronarianas nesse modelo experimental, fato esse que pode ser justificado pelo aumento na expressão de enzimas antioxidantes SOD-2 (superóxido dismutase 2) e catalase, reduzindo o estresse oxidativo, tal como aumentando a biodisponibilidade de NO (óxido nítrico).

4.3.2 Treinamento Físico Resistido

Estudos relatam que,protocolos de treinamento de resistência muscular são capazes de reduzir o peso corporal, índice de adiposidade, inflamação crônica de baixo grau, e melhoram a resistência à insulina (LEITE et al., 2013; GUEDES et al., 2020).

No estudo de Sanches et al. (2015), buscou avaliar o efeito de três tipos de exercício (aeróbio, resistido e combinado), no controle autonômico cardiovascular e mortalidade, porém usou a amostra de ratos ovariectomizados diabéticos. Como resultados os grupos de treinamento (aeróbio e combinado) exibiram melhora na potência total e na banda de frequência alta do intervalo de pulso e mortalidade reduzida. Além disso, exibiram atenuação na disfunção do barorreflexo e melhora na variância PA. Destaca-se também que os tipos de treinamento foram eficazes na redução da mortalidade.

Um estudo procurou investigar os efeitos de diferentes tipos de exercícios (natação e escalada), na disfunção endotelial de artérias e perda de massa óssea em ratas ovariectomizadas. O treinamento consistiu em 8 semanas. Para os grupos treinados em natação e escalada os níveis de proteína endotelina-1 foram significativamente menores, os níveis de síntese de proteína e óxido nítrico foram significativamente maiores. Em contrapartida a natação não foi eficiente em prevenir a perda mineral óssea, porém suprimiu a disfunção endotelial. Já a escalada apresentou valores positivos para ambas variáveis (PARQUE; OMI, 2014).

Alguns benefícios também podem ser observados após treinamento resistido como diminuição do peso corporal (HAUSER et al., 2004) e melhora no controle metabólico (PRADO e DANTAS, 2002) e da pressão arterial (MEDIANO et al., 2005); assim alterações cardiovasculares são observadas após o exercício resistido como manutenção/ diminuição da pressão arterial diastólica (FORJAZ et al., 1998) e aumento da modulação simpática cardíaca (FORJAZ et al., 2003).

Assim, intervenções para prevenir ou atenuar as disfunções cardiometabólicas têm sido vistas como estratégias importantes na prevenção e no tratamento de diversas doenças. Neste sentido, os efeitos benéficos do treinamento físico têm sido demonstrados na prevenção e tratamento da hipertensão, na resistência à insulina, no DM, na dislipidemia, na obesidade e na síndrome metabólica (BRITO et al., 2010; MORAES-SILVA et al., 2013; JIA et al., 2014). Desta forma, o exercício físico, quando realizado regularmente, pode ser considerado uma importante abordagem na prevenção e no tratamento de disfunções cardiovasculares, relacionadas aos fatores que compõem o diagnóstico de SM.

Adicionalmente, o American College of Sports Medicine (2003) recomenda a adoção do treinamento resistido por promover diminuição do peso corporal, melhora do controle metabólico, controle da pressão arterial (PRADO e DANTAS, 2002; MEDIANO et al., 2005). Entretanto, os efeitos do treinamento físico resistido em ratas ovariectomizadas

e com disfunções metabólicas, alterações comuns observadas em mulheres na pós-menopausa, ainda não foram esclarecidos totalmente.

Portanto, o presente trabalho tem a pretensão elucidar as relações do treinamento físico aeróbio e resistido no controle de variáveis que compõem o quadro de síndrome metabólica, hipertensão arterial e privação dos hormônios ovarianos, sinalizada por biomarcadores que compõem perfil de estresse oxidativo no metabolismo hepático.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Aspectos éticos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Maranhão e foram conduzidos de acordo com o Guia para Cuidados e Uso de Animal de Laboratório, publicado pelo Instituto Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de uso de Animais da UFMA (CEUA/UFMA), com o número de processo 23115.002279/2018-10.

5.2 Amostra

Foram utilizadas 8 ratas fêmeas da linhagem Wistar e 40 ratas fêmeas da linhagem espontaneamente hipertensas (SHR), pesando em torno de 50g. As ratas foram mantidos em gaiolas (máximo 5 ratas por caixa), em ambiente com temperatura controlada (22 – 24°C) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro-escuro, invertido). As ratas foram divididas igualmente com n =8por grupo:

Grupo I - Normotensas (C): acompanhadas durante 18 semanas;

Grupo II - Hipertensas (H): acompanhadas durante 18 semanas;

Grupo III – Hipertensas ooforectomizadas (HO): submetidas ooforectomia bilateral após 10 semanas;

Grupo IV – Hipertensas ooforectomizadas tratadas com frutose (HOF): submetidas a sobrecarga de frutose durante 18 semanas + ooforectomia bilateral após 10 semanas;

Grupo V - Submetidas ao treinamento aeróbio (HOFTa): submetidas a sobrecarga de frutose durante 18 semanas + ooforectomia bilateral após 10 semanas + treinamento aeróbio durante 8 semanas;

Grupo VI - Submetidas ao treinamento resistido (HOFT_r): submetidas a sobrecarga de frutose durante 18 semanas + ooforectomia bilateral após 10 semanas + treinamento resistido durante 8 semanas.

5.3 Sobrecarga de Frutose

As ratas HOF, HOFT_a e HOFT_r receberam D-frutose (100 g/L) na água de beber por 19 semanas. Os animais C, H e HO receberam ração e água *ad libitum* (BRITO et al., 2008).

5.4 Ooforectomia

Após 10 semanas de sobrecarga de frutose, as ratas foram anestesiadas (80 mg/kg cetamina e 12 mg/kg xilazina), e os ovidutos foram seccionados e os ovários removidos com descrição detalhada em artigos previamente publicados (IRIGOYEN et al., 2005; FLUES et al., 2010; SOUZA et al., 2007). Dados do nosso laboratório têm demonstrado que a concentração de estrógeno medida por meio do método de imunoenensaio foi de 39 ± 7 pg/mL em ratas saudáveis. Entretanto, no presente estudo, a concentração de estrogênio não foi detectável em nossos grupos ooforectomizados, confirmando assim a privação de hormônios ovarianos (FLUES et al., 2010).

5.5 Teste de Esforço Máximo

O teste de esforço constituiu em um protocolo escalonado com incrementos de velocidade de 0,3 km/h a cada 3 minutos, até que fosse atingida a velocidade máxima suportada pelas ratas. O critério utilizado para a determinação da exaustão da rata e interrupção do teste será o momento em que o rato não for mais capaz de correr mediante o incremento de velocidade da esteira (BROOKS; WHITE, 1978). Vale ressaltar que recentemente demonstramos relação entre velocidade do atingida no teste de esforço e a medida direta do consumo de oxigênio em ratos (RODRIGUES et al., 2006).

5.6 Treinamento Físico Aeróbio

Os grupos de ratas treinadas aerobicamente foram submetidos a uma semana de adaptação, em seguida realizaram o protocolo de treinamento físico (50-70% da velocidade máxima alcançada no teste de esforço) em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas conforme descrito resumidamente abaixo (IRIGOYEN et al., 2005, FLUES et al., 2010).

5.7 Teste da Carga Máxima

As ratas foram submetidas a uma semana de adaptação, em seguida realizaram o protocolo de treinamento resistido em uma escada adaptada para ratas com aproximadamente 54 degraus verticais de 0,5 cm. Durante o período de adaptação, os animais foram colocados nos degraus inferiores e adaptados ao ato de escalar. Nenhuma recompensa ou alimento será oferecido, tampouco serão utilizados incentivos como estimulação elétrica para que os animais executem o exercício. O único incentivo para a subida, se necessário, foi um toque da mão na base da cauda da rata. No topo da escada, os animais encontrarão uma gaiola (20 x 20 x 20 cm) onde descansarão por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais subam a escada voluntariamente 3 vezes consecutivas. Para determinação da carga máxima, os animais realizaram no máximo 8 escaladas com cargas progressivas. Na escalada inicial foi aplicado 75% do peso corporal do animal. Após completar o carregamento dessa carga com sucesso, um peso adicional de 15 gramas foi adicionado ao aparato. Esse procedimento foi sucessivamente repetido até que a carga alcance um peso que não permita que o rato escale (SANCHES et al., 2013).

5.8 Treinamento Físico Resistido

Esse protocolo foi realizado em escada adaptada para ratos, conforme descrito anteriormente por Sanches et al., 2013. Os animais foram adaptados para subir escadas por 5 dias consecutivos antes do teste de carga máxima. O teste consistiu em uma carga inicial de 75% do peso corporal. Após a primeira escalada, os animais descansaram por 2 min. Para a próxima subida, a carga foi aumentada em 15%, 25% ou 40% do peso corporal do teste realizado na semana 1, semana 4 e semana 8, respectivamente. Este incremento foi repetido sucessivamente até que o animal não conseguisse completar a escalada (máximo de 6 escaladas). O protocolo de treinamento resistido foi realizado utilizando o valor de carga máxima normalizado de cada rato e foi ajustado semanalmente de acordo com o peso corporal do animal. O protocolo de treinamento físico foi realizado durante 8 semanas, 5 dias por semana e com intensidade moderada (40-60% da carga máxima) com 15 subidas por sessão e intervalo de 1 minuto entre as subidas (SANCHES et al., 2013).

5.9 Canulação

Após 18 semanas de protocolo, as ratas foram anestesiadas (i.p.) com cloridrato de

cetamina (50mg/Kg, Ketalar, Parke-Davis) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum, Bayer) e colocadas em decúbito dorsal para que se realize uma pequena incisão na região do pescoço para implantação de uma cânula na artéria carótida em direção ao ventrículo esquerdo, para registro direto da PA e na veia jugular para administração das drogas. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria carótida e veia jugular, as extremidades mais calibrosas das cânulas foram passadas subcutaneamente, exteriorizadas no dorso da região cervical e fixadas com fio de algodão na pele. 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 (DE ANGELIS et al., 1999; DE ANGELIS et al., 2000).

5.11 Avaliações cardiovasculares

Um dia após a canulação, as ratas estavam conscientes nas caixas e podiam circular livremente durante a avaliação hemodinâmica. A cânula arterial foi conectada a um transdutor (Pressão Arterial XDCR, Kent Scientific), e os sinais de pressão arterial foram registrados durante um período de 30 minutos utilizando equipamento microcomputador com conversor digital (CODAS, 2Kz, DATAQ Instruments). Os dados registrados foram analisados batimento a batimento para quantificar mudanças de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) (SANCHES et al., 2012; IRIGOYEN et al., 2005; FLUES et al., 2010).

5.12 Avaliações metabólicas

Ao final do protocolo (19 semanas de sobrecarga de frutose), foram medidas as concentrações de glicose e triglicérides no sangue (Accucheck and Accutrend, Roche) após 4 horas de jejum. Para testar a intolerância à insulina, com jejum de 2 horas, as ratas foram anestesiadas com pentobarbital sódico (40 mg/kg peso corporal, IP). Uma gota de sangue foi coletada da cauda do animal para medida de glicose no sangue no início, 4, 8, 12 e 16 minutos após a injeção de insulina (0,75 U/kg). A constante de decaimento da glicose sanguínea (KITT) foi calculada pela fórmula $0,693/t_{1/2}$. A constante de decaimento da glicose sérica (Kitt) foi calculada pela inclinação da reta obtida através da análise dos mínimos quadrados das concentrações na fase linear de declínio (BRITO et al., 2008; BONORA et al., 1989).

5.13 Eutanásia dos Animais

No dia seguinte ao término das avaliações metabólicas, as ratas de todos os grupos foram eutanasiadas por decapitação e os todos os tecidos foram retirados e congelados para avaliações bioquímicas.

5.14 Perfil de estresse oxidativo

Um dia após as avaliações hemodinâmicas os animais foram eutanasiados e o fígado foi imediatamente retirado, lavado com soro fisiológico. O tecido foi cortado em pequenos pedaços, colocada em tampão gelado, e homogeneizados em um homogenizador de tecidos - Ultra-Turrax, na proporção de 1g de tecido por 5mL de 150mM de KCl e 20nM de tampão de fosfato de sódio, pH 7,4. O homogeneizado foi centrifugado a 600 g durante 10min à 4°C. E para obtenção do perfil de estresse oxidativo foram realizadas:

5.14.1 Dosagem de Proteínas: As proteínas foram quantificadas pelo método que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL (LOWRY et al., 1951).

5.14.2 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS): Para o ensaio TBARS, o ácido tricloroacético (10%, p/v) foi adicionado ao homogeneizado para precipitar as proteínas e para acidificar as amostras (BUEGE et al., 2002). Esta mistura foi, em seguida, centrifugada (10000 g, 3 min), e a amostra livre de proteína foi extraída. O ácido tiobarbitúrico (0,67%, p/v) foi adicionada ao meio de reação. Os tubos foram colocados num banho de água (100°C) durante 15 min. As absorbâncias foram medidas a 535nm usando um espectrofotômetro. Os resultados são expressos como nanomoles por miligrama de proteína.

5.14.3 Dosagem de Carbonilas (Dano a proteínas): O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a determinação de proteínas modificadas oxidativamente (REZNICK; PACKER, 1994). A técnica se baseia na reação das proteínas oxidadas do plasma sangüíneo com 2,4 dinitro fenil hidrazina (DNPH) em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos e incubação final com guanidina. Desta forma, a absorbância das carbonilas será medida em um espectrofotômetro da marca Varian, modelo Cary a 360nm, num meio de reação contendo os seguintes reagentes: guanidina (6M) em ácido clorídrico (HCl) (2,5M) pH= 2,5; 2,4

DNPH em HCl (2,5M); ácido tricloroacético (TCA) 20%; TCA 10%; etanol-acetato de etila 1:1 (V/V). Paralelamente será realizada a curva padrão de proteína, com albumina, com a absorbância lida em 280nm no espectrofotômetro da marca BIOESPECTRO.

5.14.3 Atividade das enzimas antioxidantes: A quantificação da atividade da superóxido dismutase (SOD) expressada como U/mg de proteína foi baseada na inibição da reação do ânion superóxido e do pirogalol (MARKLUND, 1985). A concentração da catalase (CAT) foi determinada pela diminuição do peróxido de hidrogênio na absorbância de 240nm. A concentração da CAT foi expressa como $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ reduzido/min/mg protein (AEBI, 1984). A atividade da glutathione peroxidase (GPx) foi expressa como nmol peróxido/hidroperóxido reduzido/min/mg proteina e foi baseada no consumo de NADPH à 480 nm (FLOHE; GUNZLER, 1984).

5.15 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software GraphPad Prism (versão 8.0). O teste de análise de variância (ANOVA) de duas vias seguido do post hoc Student Newman Keuls foram devidamente aplicados para análise dos dados. Valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos.

6. RESULTADOS

6.1 Avaliações Metabólicas

A Figura 1 demonstra os resultados de peso corporal. O dia da ooforectomia foi considerado como início do protocolo, no qual foi realizada a pesagem inicial dos ratos estudados.

As ratas hipertensas apresentaram peso corporal menor no início do protocolo quando comparado ao grupo controle. Todos os grupos demonstraram aumento do peso corporal quando comparado ao início do protocolo. Além disso, os grupos que foram privados dos hormônios ovarianos: HO (261±8 g), HOF (261±8 g), HOFTa (264±11 g) apresentaram peso corporal elevado ao final do protocolo, exceto o grupo HOFTTr (241±8g) quando comparado com o grupo (192±20g).

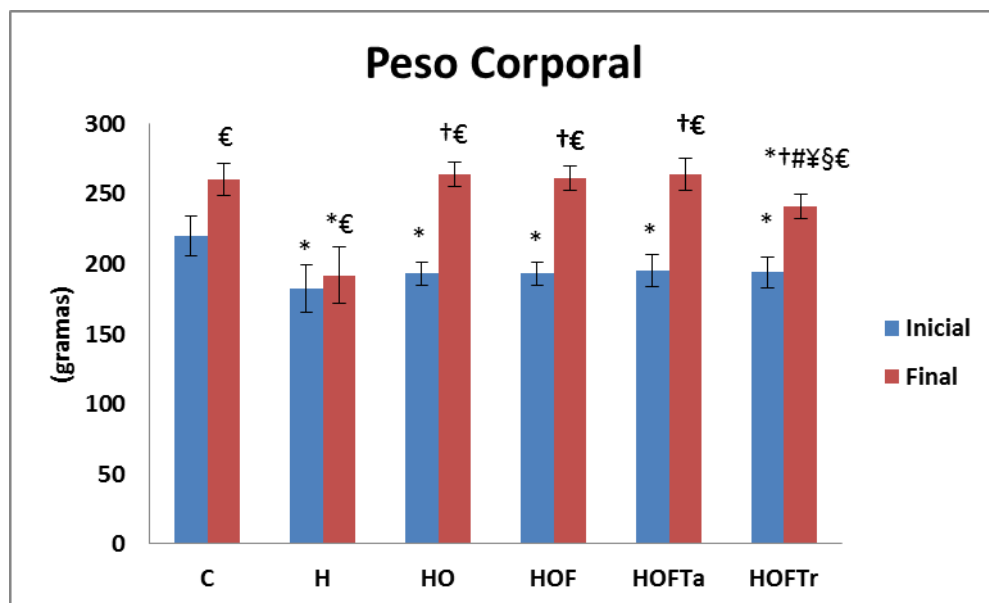


Figura 1. Peso corporal dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * p<0,05 vs. C; †p<0,05 vs. H; ¥ p<0,05 vs. HO. # p<0,05 vs. HOF; § p<0,05 HOFTa; € p<0,05 vs inicial. ANOVA (p<0,0001).

Na figura 2, as ratas submetidas à sobrecarga de frutose (HOF: 92±5,9 mg/dL; HOFTa: 79±5,1 mg/dL; HOFTTr: 92±13,3 mg/dL) apresentaram valores elevados de glicemia (p=0,0017) em comparação ao grupo C (75±3,4 mg/dL). Já para os parâmetros de triglicerídeos (p=0,0002), os grupos submetidos ao consumo crônico de frutose (HOF: 160±23 mg/dL) e HOFTTr (163±19 mg/dL) foram maiores que o C (125±22 mg/dL), H (322±11 mg/dL) e HO (125±18 mg/dL), figura 3.

A sobrecarga de frutose induziu redução da sensibilidade à insulina ($p=0,0224$) HOF ($3,4\pm 0,8$ %/min) em relação ao grupo HO ($4,7\pm 0,9$ %/min), observado na figura 4.

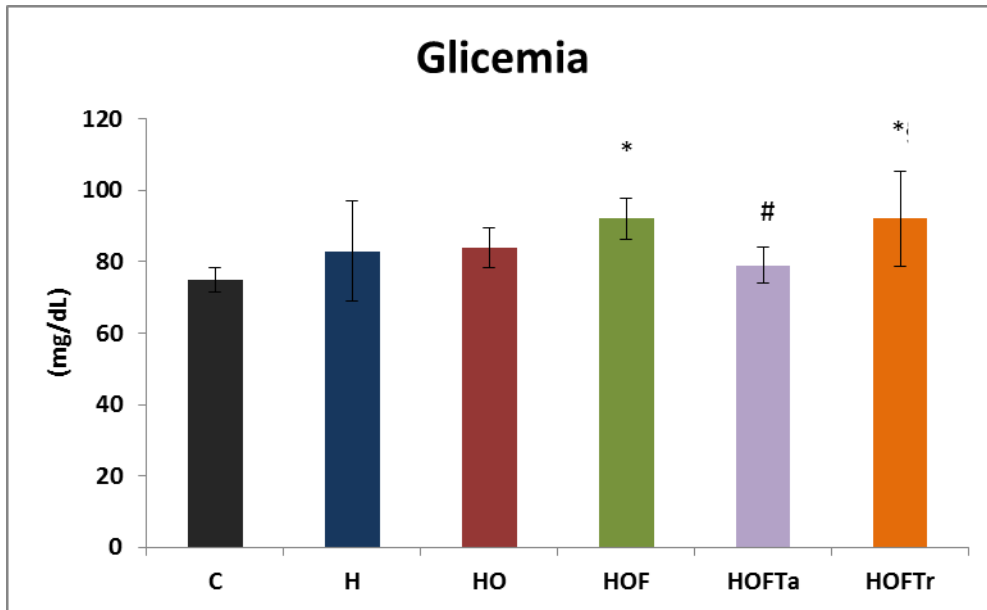


Figura 2. Glicemia dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p<0,05$ vs. C; # $p<0,05$ vs. HOF; $p<0,05$. ANOVA ($p=0,0017$).

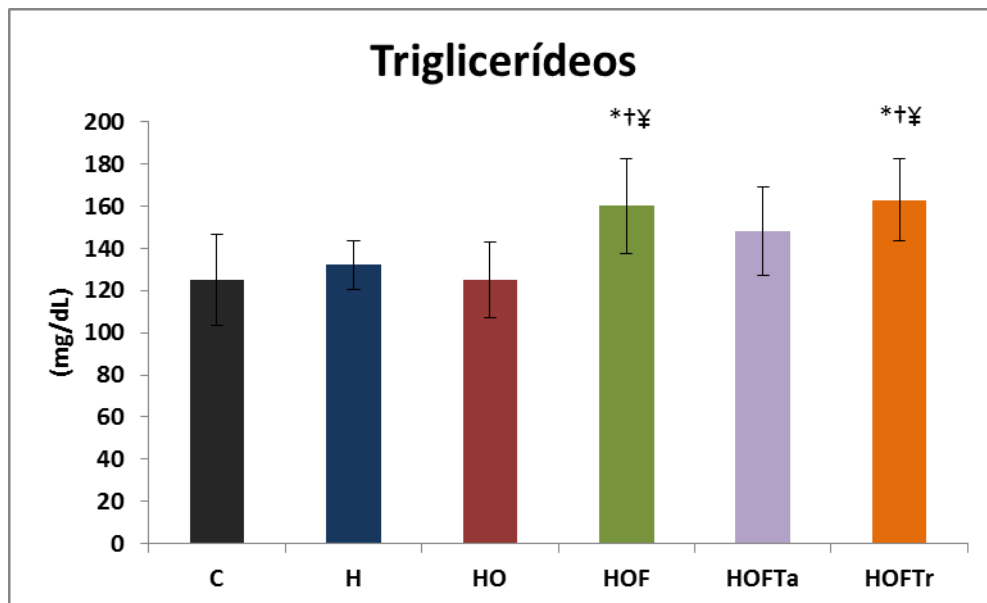


Figura 3. Triglicerídeos dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p<0,05$ vs. C; † $p<0,05$ vs. H; ¥ $p<0,05$ vs. HO. ANOVA ($p=0,0002$).

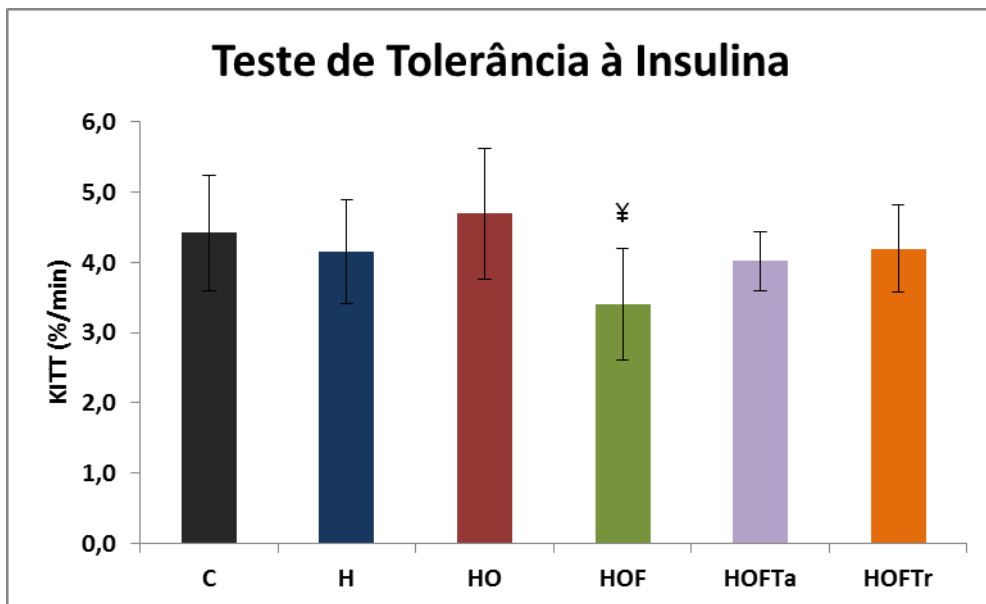


Figura 4. Teste de tolerância à insulina dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). ¥ $p < 0,05$ vs. HO. ANOVA ($p = 0,0224$).

6.2. Capacidade física

6.2.1. Teste de esforço máximo

A capacidade física foi obtida através do teste de esforço máximo e do teste de carga máxima. Foi observado no início do protocolo diferenças entre as ratas SHRs quando comparado com as ratas Wistar. Entretanto, após a realização do teste de esforço (Figura 5) realizado ao final das oito semanas de treinamento físico aeróbio foi evidenciado aumento no tempo de corrida das ratas treinadas (HOFTa: $25 \pm 2,3$ min) em relação as ratas sedentários (C: $18 \pm 5,6$ min, H: $24 \pm 4,8$ min, HO: $23 \pm 4,8$ min, HOF: $22 \pm 4,8$ min), demonstrando melhora na capacidade física.

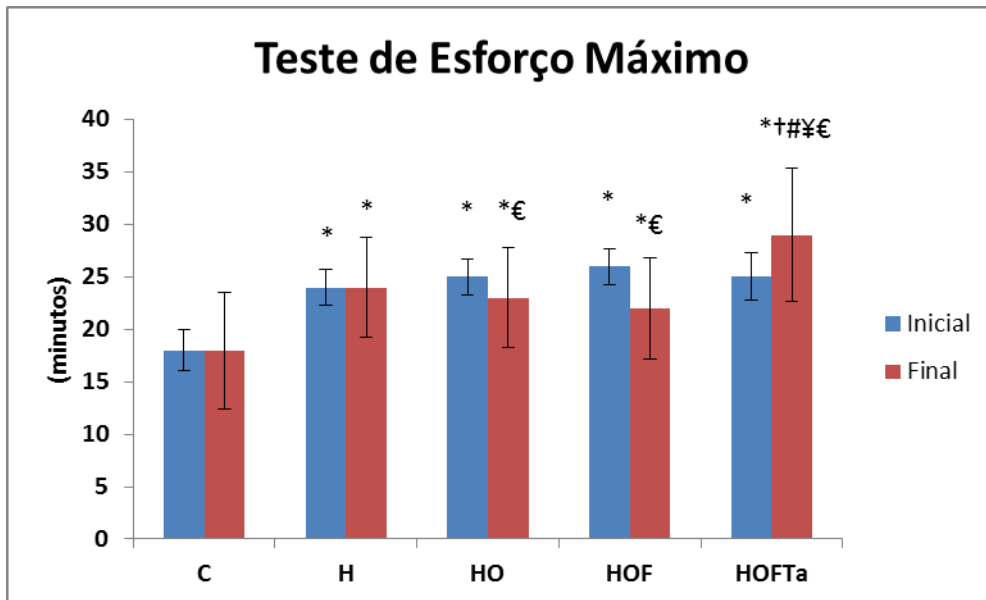


Figura 5. Teste de esforço máximo dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C; † $p < 0,05$ vs. H; ‡ $p < 0,05$ vs. HO; § $p < 0,05$ vs. HOF; € $p < 0,05$ vs inicial. ANOVA ($p < 0,0001$).

6.2.2. Teste de carga máxima

De forma semelhante ao teste de esforço máximo, para o teste de carga máxima inicial (Figura 6) em C (129 ± 17 g), H (315 ± 54 g), HO (320 ± 37 g), HOF (334 ± 56 g) e HOFTr (328 ± 37 g) não houve diferença significativa. Entretanto, o teste de carga máxima final, o grupo submetido ao treinamento físico resistido, (HOFTr: 554 ± 42 g) foi maior que C (204 ± 31 g), H (360 ± 56 g), HO (335 ± 104 g), HOF (410 ± 56 g), evidenciando como é eficaz o treinamento nessas ratas.

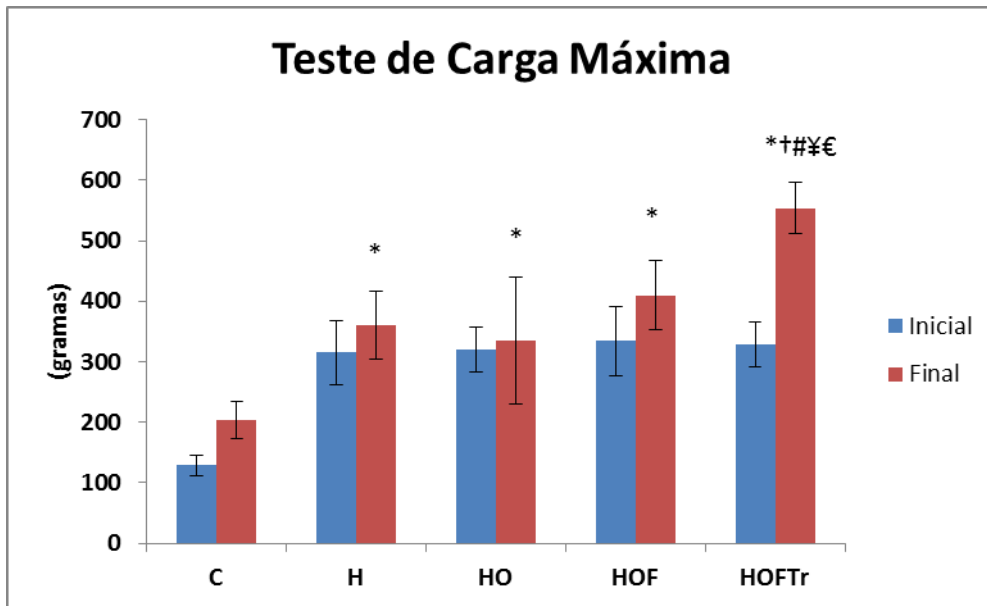


Figura 6. Teste de carga máxima dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C; † $p < 0,05$ vs. H; ‡ $p < 0,05$ vs. HO; § $p < 0,05$ vs. HOF; € $p < 0,05$ vs inicial. ANOVA ($p < 0,0001$).

6.4. Avaliações cardiovasculares

As avaliações hemodinâmicas de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM) podem ser observadas nas figuras 7 e 8.

Os resultados evidenciam aumento da FC no grupo hipertenso submetido à ooforectomia + sobrecarga de frutose (HOF: 393 ± 28 bpm), se comparado aos grupos: controle (C: 350 ± 31 bpm), hipertenso (H: 355 ± 18 bpm) e hipertenso ooforectomizado (HO: 345 ± 34 bpm). Em contrapartida, ambos os tipos de treinamento físico promoveram redução da FC ($p = 0,0026$), considerado um marcador de eficácia do treinamento físico.

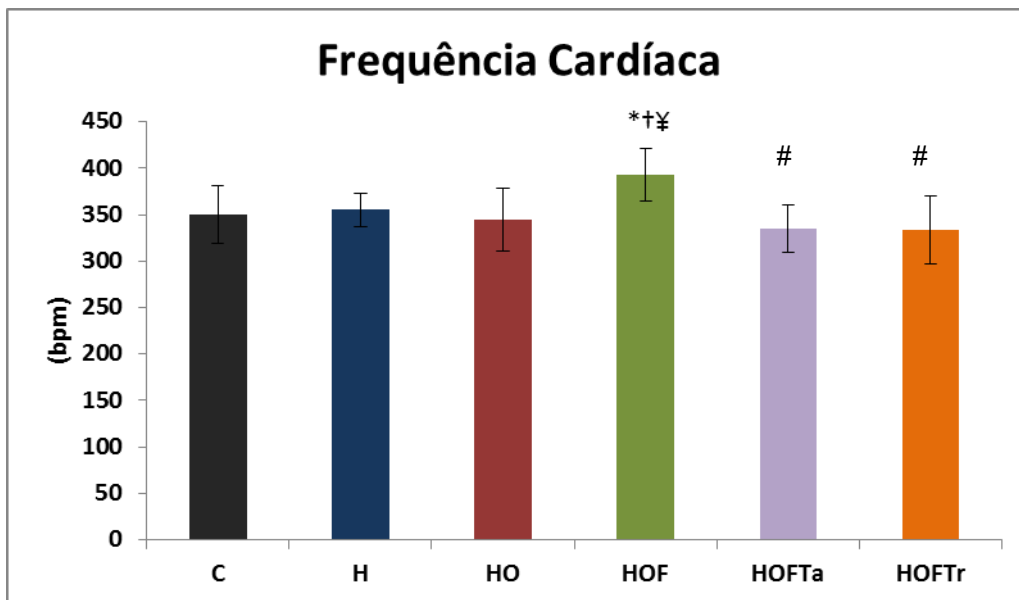


Figura 7. Frequência cardíaca dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C; † $p < 0,05$ vs. H; ‡ $p < 0,05$ vs. HO; # $p < 0,05$ vs. HOF; ANOVA ($p = 0,0026$).

Entretanto, para os níveis pressóricos, foi observado aumento da PAM ($p < 0,0001$) nos grupos hipertenso (H: 154 ± 8 mmHg), hipertenso submetido à ooforectomia (HO: 164 ± 11 mmHg), hipertenso submetido à ooforectomia + sobrecarga de frutose (HOF: 173 ± 3 mmHg), hipertenso ooforectomizado + sobrecarga de frutose + treinamento físico aeróbio (HOFTa: 174 ± 6 mmHg), hipertenso ooforectomizado + sobrecarga de frutose + treinamento físico resistido (HOFTr: 164 ± 14 mmHg), se comparado ao grupo controle (C: 110 ± 3 mmHg).

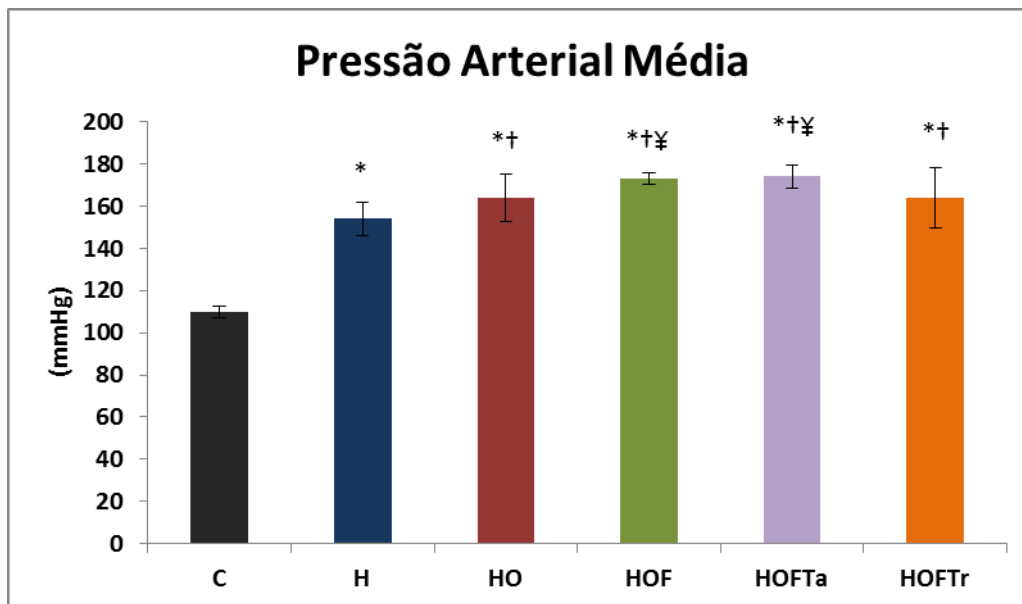


Figura 8. Pressão arterial média dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C; † $p < 0,05$ vs. H; ‡ $p < 0,05$ vs. HO. ANOVA ($p < 0,0001$).

6.5. Perfil de Estresse Oxidativo

Para caracterização de perfil de estresse oxidativo, a sobrecarga de frutose promoveu um aumento no TBARS, com valor de $p = 0,0029$, (HOF: $1,6 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/mg}$ proteína) em comparação aos grupos: H ($1,0 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/mg}$ proteína) e HO ($1,0 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/mg}$ proteína), demonstrando um prejuízo acentuado em lipoperoxidação de membrana (Figura 9).

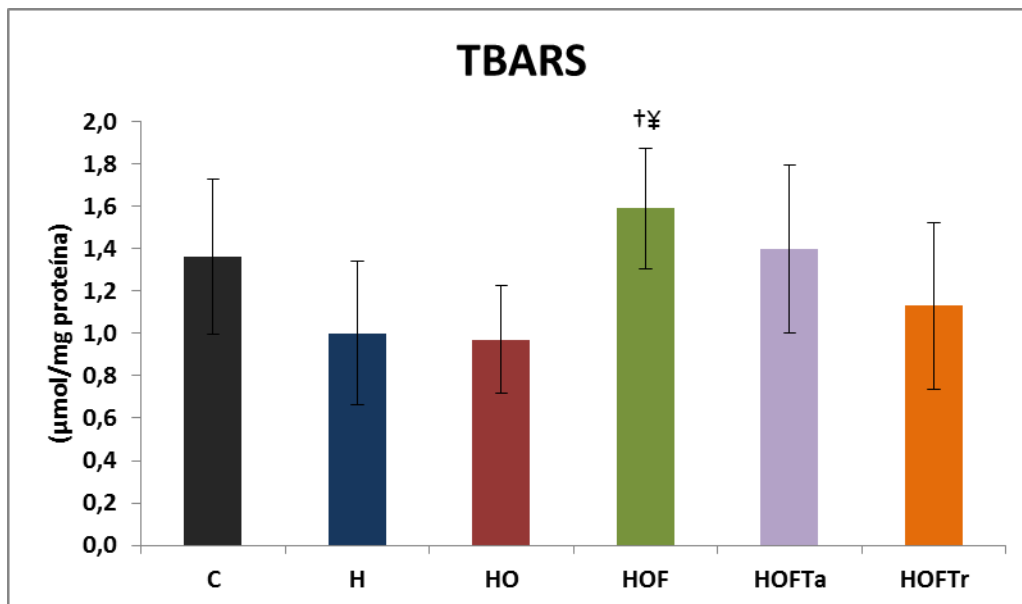


Figura 9. TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico nos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). † $p < 0,05$ vs. H; ¥ $p < 0,05$ vs. HO. ANOVA ($p = 0,0029$).

Já para o dano às proteínas, as carbonilas ($p < 0,0001$), todos os grupos apresentaram um aumento (H: $7 \pm 3,05$; HO: $5,9 \pm 1,13$; HOF: $5,2 \pm 1,27$; HOFTa: $5,2 \pm 1,13$; HOFTr: $5,3 \pm 1,47$ vs. C: $1,0 \pm 0,42$ nmol/mg proteína) (Figura 10). Na figura 11, o mesmo foi observado na concentração da catalase, com valor de $p < 0,0001$, (H: $6,6 \pm 1,35$; HO: $6,9 \pm 2,85$; HOF: $7,8 \pm 1,92$; HOFTa: $6,2 \pm 0,93$; HOFTr: $6,4 \pm 2,20$ vs. C: $2,7 \pm 0,90$ nmol/mg proteína) e da glutaciona peroxidase (H: $112,2 \pm 12,21$; HO: $101,4 \pm 22,67$; HOF: $108,1 \pm 20,70$; HOFTa: $119,6 \pm 15,57$; HOFTr: $98,4 \pm 26,09$ vs. C: $41,0 \pm 16,36$ nmol/mg proteína), figura 12. Entretanto, para a atividade da enzima antioxidante SOD ($p = 0,0032$), grupo HOFTa: $28,0 \pm 5,02$ nmol/mg proteína foi maior que em C ($22 \pm 7,56$ nmol/mg proteína), H ($18,9 \pm 3,72$ nmol/mg proteína), HO ($19,4 \pm 4,54$ nmol/mg proteína), HOF ($20,1 \pm 5,30$ nmol/mg proteína), e com exceção à HOFTr ($16,7 \pm 5,19$ nmol/mg proteína), , apresentada na figura 13

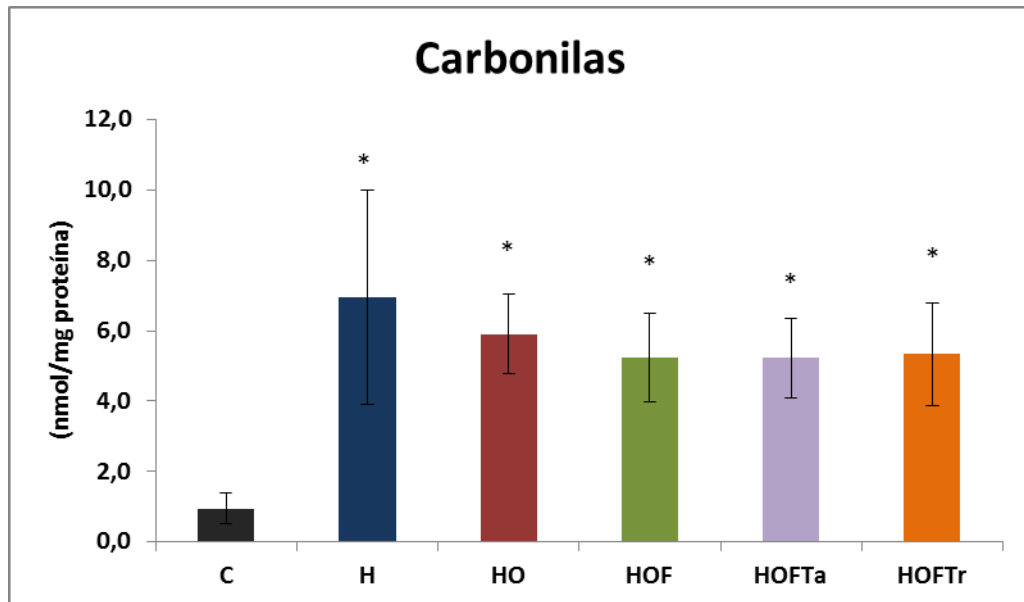


Figura 10. Carbonilas dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C. ANOVA ($p < 0,0001$).

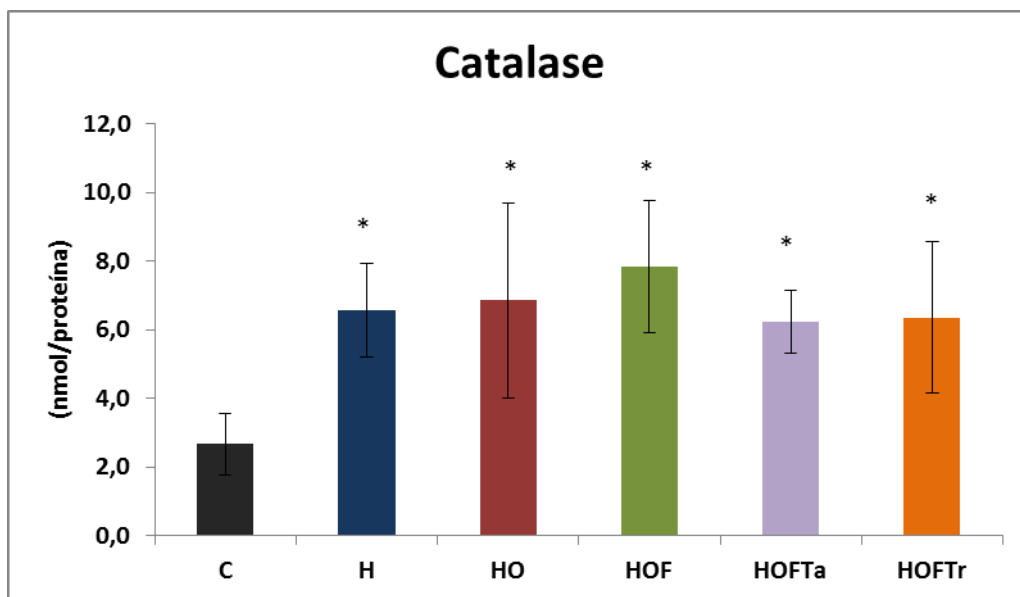


Figura 11. Atividade da catalase dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C ANOVA ($p < 0,0001$).

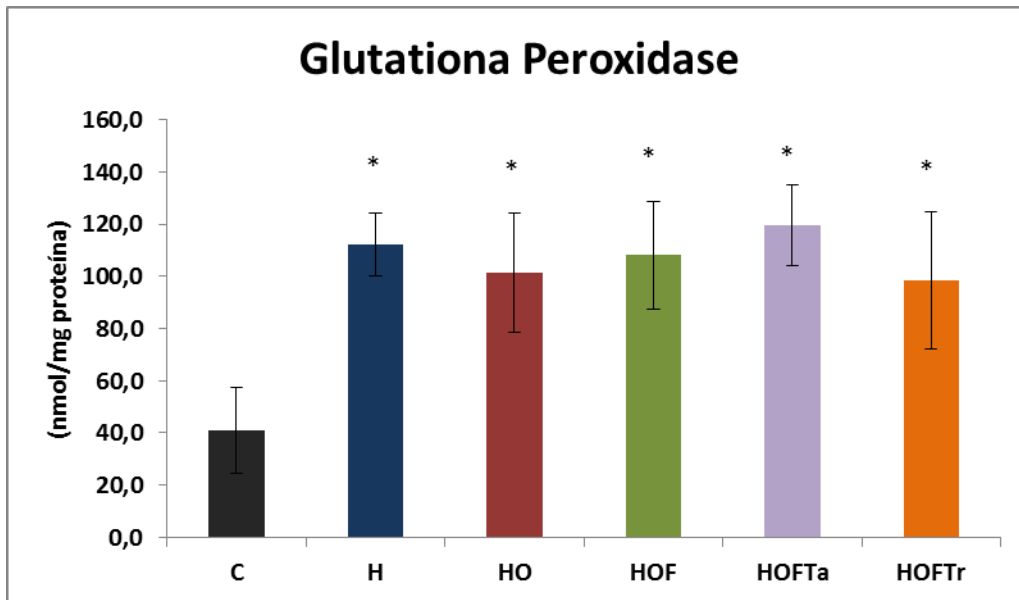


Figura 12. Glutationa Peroxidase dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C ANOVA ($p < 0,0001$).

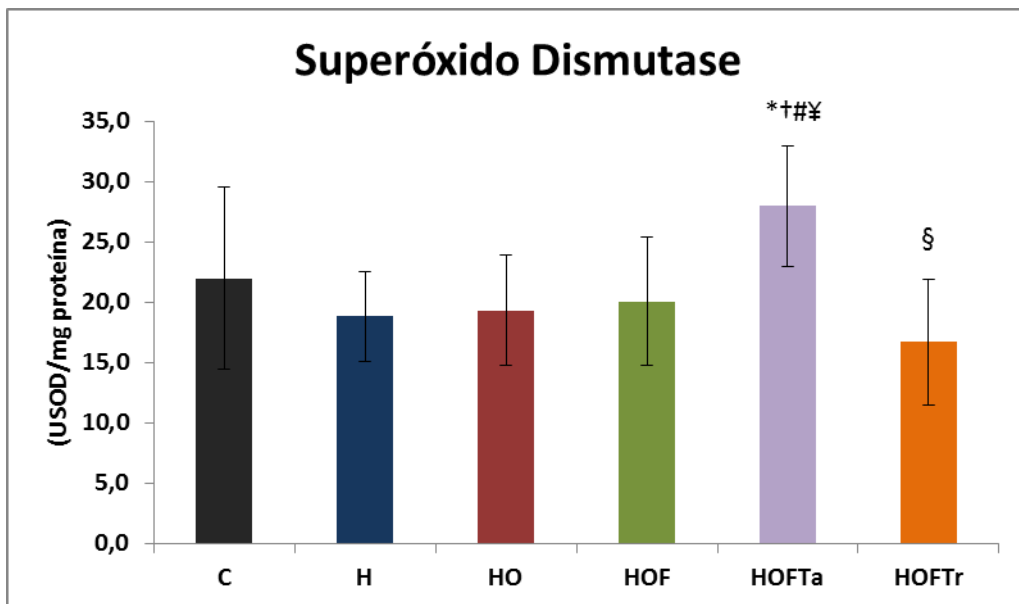


Figura 13. Superóxido Dismutase dos grupos: C (controle), H (hipertenso), HO (hipertenso ooforectomizado), HOF (hipertenso ooforectomizado + frutose), HOFTa (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico aeróbio) HOFTTr (hipertenso ooforectomizado + frutose + treinamento físico resistido). * $p < 0,05$ vs. C; † $p < 0,05$ vs. H; ¥ $p < 0,05$ vs. HO; # $p < 0,05$ vs. HOF; § $p < 0,05$ HOFTa. ANOVA ($p = 0,0032$).

7. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a privação dos hormônios ovarianos em fêmeas SHR associado ao consumo crônico de frutose, induziu aumento de peso corporal, elevou a pressão arterial, acompanhados de aumento de estresse oxidativo, caracterizado por aumento de parâmetros de lipoperoxidação de membrana, danos à proteínas e redução de enzimas antioxidantes. Tais alterações foram atenuadas pelo treinamento físico. A associação da frutose em ratas SHR submetidas à ooforectomia com o treinamento físico resistido normalizou o ganho de peso corporal e os parâmetros de ação da catalase e superóxido dismutase. Enquanto, o treinamento físico aeróbico atenuou valores séricos de glicemia e triglicerídeos. E ambos os treinamentos normalizaram valores de FC. Em conjunto, os achados do presente estudo evidenciam que o treinamento físico sugere melhorar o perfil oxidativo hepático observado em ratas submetidas a um modelo de associação de fatores de risco.

Devemos levar em consideração que historicamente, mais precisamente, no século XX, o conhecimento acerca da massa corporal da mulher no decorrer da vida, especialmente no envelhecimento, não eram sistematizados. Inerente ao fato, há de ser considerado que os estudos caminhavam a passos modestos. Neste ponto, o aumento de massa corporal e a relação sobre a dinâmica hormonal não estavam bem esclarecidos, então realizaram estudos correlacionando peso corporal elevado, tanto para o período pré-menopausa, quanto na menopausa. O que de fato verificaram sobre a atividade do hormônio folículo estimulante – FSH – em mulheres de meia idade no incremento de depósitos de gordura e aumento de peso corporal (WING et al., 1991; MATHEWS et al., 2001; SOWERS et al., 1995).

Não obstante, mudanças antropométricas, especialmente, na relação direta entre cintura e quadril no decorrer do tempo de vida da mulher, de forma pontual, na menopausa ou climatério. O que de fato, remete a diminuição dos hormônios ovarianos (ASIKAINEN et al., 2004; FLORES et al., 2005).

Desta forma, o treinamento físico denota eficiência no controle do balanço de peso corporal (DE ANGELIS et al., 1997; TEIXEIRA et al., 2003). Para Ponciano (2006) o treinamento físico demonstrou que o grupo experimental treinado ooforectomizado, com o protocolo de 8 semanas, reduziu o peso corporal doravante ao gasto energético. Interessantemente, Kumagai e colaboradores (1993) demonstraram que modelos experimentais ooforectomizados apresentam ineficiência na síntese de glicogênio. Adicionalmente Delarue e Magnann (2007) corroboram com as alterações advindas do metabolismo de carboidratos em modelos ooforectomizados, e demonstram aumento nas

concentrações de ácidos graxos livre no plasma, aumento no tecido adiposo e diminuição da lipase lipoproteica. Vale ressaltar, que em nossos achados demonstramos também que o treinamento físico resistido é eficaz na redução de peso corporal em ratas com privação dos hormônios ovarianos e sobrecarga de frutose.

Para a avaliação da capacidade física foi realizada os Testes de Esforço Máximo e Teste de Carga Máxima, no início e no final do protocolo. Necessariamente, destacam que, o treinamento físico aeróbio de média intensidade, realizado com periodicidade de no mínimo três vezes por semana, mobiliza os mecanismos referentes aos metabolismos de carboidratos e de lipídios, conseqüentemente modificando o peso corporal, por atuar no consumo máximo de oxigênio e resistência à insulina (SATO et al., 1986).

No intuito de estimar a capacidade física, o teste de esforço máximo foi maior para todos os grupos, em comparação com o grupo controle no início de protocolo. Porém, no final do protocolo observa-se diminuição da capacidade física dos grupos sedentários. Sendo que, o treinamento físico aeróbio foi eficiente em promover aumento da capacidade física. Quanto ao teste de carga máxima, foi maior para o grupo HOFT_r ao final do protocolo de treinamento resistido promovendo aumento da força e capacidade física das ratas. Os efeitos da hipertensão e da ooforectomia mantiveram valores elevados em comparação com o grupo C. Fato que pode ser explicado pela atuação de noraepinefrina e aldosterona (ROSETY-RODRIGUEZ, 2013; GUEDES et al., 2020).

Além disso, para o teste de esforço máximo, nosso trabalho corrobora com este estudo, em que o treinamento físico aeróbio foi eficiente em melhorar a capacidade física em mulheres no período do climatério (GREEN et al., 2002). Em modelos experimentais, o treinamento físico aeróbio foi eficiente, levando-se em consideração até mesmo no manejo de terapia hormonal endógena (FLUES et al., 2010; GUO et al., 2010). As evidências na literatura quanto aos benefícios do treinamento físico aeróbio são marcantes em no que se refere o perfil saudável, quanto acometimentos como diabetes, hipertensão e infarto (DE ANGELIS et al., 2000; SOUZA et al., 2007).

Em sujeitos com diabetes do tipo II, o treinamento resistido melhorou os níveis de colesterol, triglicérides e diminuiu a pressão arterial sistólica em um período de 8 semanas (ARORA et al., 2009). Recentemente, em mulheres na pós menopausa, submetidas ao treinamento resistido observou-se diminuição da porcentagem de gordura corporal e aumento da massa muscular e da força (ORSATTI et al., 2010).

Para avaliação hemodinâmica foram consideradas as variáveis de FC e PA, denota que a perfusão tecidual adequada deve ter níveis pressóricos de aproximadamente 120 mmHg para PAS e 80 mmHg para PAD. Estas são importantes por fornecer indícios

inerentes ao risco cardiovascular (MOSCA et al., 2007). Pois, antes do advento do climatério, os níveis pressóricos das mulheres saudáveis estão dentro da faixa de normalidade. Fato contrário se considerarmos o avançar da idade em mulheres menopausadas, de modo que, os níveis pressóricos são capazes de superar os dos homens de idade semelhante (SWALESA et al., 1994).

De fato, a privação dos hormônios ovarianos parecem induzir aumento dos níveis pressóricos (RECKELHOFF et al., 2000). E a relação do avançar da idade associado a privação dos hormônios ovarianos aumentam os riscos de doenças cardiovasculares (VIRDIS et al., 2000).

Em modelo de experimentação animal com hipertensão induzida (ratas SHR ooforectomizadas) o intervalo de 9 semanas foi capaz de aumentar a PAM em níveis de 15 mmHg aproximadamente. O treinamento físico foi eficiente em normalizar os valores pressóricos de perfusão adequada (SOUZA et al., 2007; SANCHES et al., 2007). Ambas formas de treinamento reduziram a FC em comparação com o grupo HO.

O perfil de estresse oxidativo no tecido hepático remete a inversão da razão entre oxidantes e antioxidantes entre variáveis. Pois, é sabido, segundo Sies (1997), que EAOs podem causar danos celulares, como dano ao DNA e a lipoperoxidação lipídica, ambas intrinsecamente ligadas às doenças degenerativas. Estudos corroboram quanto ao achado de danos à biomoléculas e associação com doenças crônicas degenerativas (AMES et al., 1993; FUKIO et al 2001). Porém, é necessário o equilíbrio entre a razão elencada anteriormente. O correto intervalo na proporção entre EAO (espécies reativas de oxigênio) e ERN (espécies reativas de nitrogênio) é eficiente no controle da homeostase do organismo, especialmente, no controle vasodilatador do NO e vasoconstrição da SOD (AZEVEDO et al., 2000).

Neste racional, a falta dos hormônios ovarianos leva ao desbalanço da razão oxidante/antioxidante. Esses autores evidenciaram em modelo experimental aumento na lipoperoxidação lipídica e diminuição da atividade da SOD (BARP et al., 2002). Demonstraram que a ooforectomia aumentou a lipoperoxidação lipídica e causou desequilíbrio no balanço de nitrogênio, razão entre nitritos e nitratos. Adicionalmente, o prejuízo neste perfil de estresse oxidativo levou a alterações de níveis pressóricos, com o aumento da PA, e diminuição da eficiência na condutância vascular (HERNANDEZ et al., 2000).

De fato, a alta taxa metabólica devido ao quadro de síndrome metabólica, tem vínculo com um grande fluxo eletrônico, inerentes a cadeia respiratória mitocondrial, ocasionada pelo estresse oxidativo (SILVA et al., 2010). O fígado é o controlador

metabólico mais importante de um organismo. O estresse oxidativo pode levar as mais diversas disfunções hepáticas, como a hepatite C, esteatose hepática e até mesmo a aterosclerose (KOURY et al., 2013). Além disso, o acometimento do fígado pode elevar o estresse oxidativo mesmo durante e após a atividade física (NAVARRO-AREVALO et al., 1998; OGONOVSKY et al., 2005).

Contudo, denotam que a atividade física bem planejada, diminui os efeitos deletérios do estresse oxidativo, pois há melhora das defesas antioxidantes, assim como a capacidade oxidativa do tecido hepático (HUSSAIN; SOMANI, 2005).

Em modelo de experimentação com ratas fica evidenciado que o estado redox é melhorado (PINHO et al., 2003). Demonstram que o treinamento de oito semanas com cinco sessões por semana, foram eficientes quanto à diminuição de estresse oxidativo no fígado (FREDERICO et al., 2009).

Interessantemente, estudos evidenciaram melhora no lactato com apenas duas sessões semanais de exercício (DALLECK et al., 2010). Porém, adaptações bioquímicas, para a redução de danos oxidativos no fígado, são evidenciadas a partir do manejo da intensidade e duração do treinamento (TROMM et al., 2020).

O parâmetro TBARS do presente estudo evidenciou sua exacerbação decorrida dos processos de ooforectomia e sobrecarga de frutose (grupo HOF). Desta forma, evidenciaram correlação entre fibrose tecidual e peroxidação lipídica (TSUKAMOTO et al., 1993). Adicionalmente, observaram aumento da lipoperoxidação lipídica em animais diabéticos induzidos por estreptozotocina (GOLDIN et al., 1997). O que necessariamente é explicado pelo aumento da produção de ânion superóxido que será convertido e, radical hidroxil, sendo iniciador da lipoperoxidação no tecido hepático (DIAS et al., 2004).

É evidenciado na literatura que as espécies reativas de oxigênio são capazes de modificar aminoácidos por meio da degradação proteolítica. E, desta forma, aminoácidos se convertem em carbonil (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). As proteassomas, como defesa antioxidante, são importantíssimas quanto a diminuição de carbonilação de proteínas. Esperava-se que o treinamento físico promovesse a adaptação quanto ao reparo das próprias em questão, o que de fato, é descrito na literatura como *Turnover* protéico (RADAK et al., 1999). Porém, parece que a associação de fatores de hipertensão, ooforectomia e sobrecarga de frutose dificultam a volta ao padrão de normalidade em comparação ao grupo C.

Para Silva et al. (2010) após a aplicação de treinamento físico existe aumento da atividade da SOD através da regulação do fator de transcrição NF-kB, quanto ao acionamento da SOD mitocondrial. Agindo como catalisador a CAT tem seu papel na

conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular. Desta forma, o treinamento físico atua também na transcrição da AMPK – CATmRNA, quanto ao aumento da síntese protéica. Fato este demonstrado pelo grupo HOFTa em comparação aos demais grupos, excetuando o grupo HOFTTr. O que necessariamente parece fornecer indícios sobre a atuação de via metabólica específica.

Adicionalmente, como componente na elucidação do perfil de estresse oxidativo, como antioxidante não enzimático, a glutathiona, é o tiol não proteico mais importante nos mamíferos. Seu papel principal está na atuação contra as EAOs no metabolismo aeróbio, e redução de peróxidos, como doador de elétrons para a enzima GPx. Vale elencar que a glutathiona é encontrada nas formas oxidada e reduzida, GSSG e GSH, respectivamente. Os sufixos SS da GSSG referem-se ao dissulfeto e SH à sulfidrina, responsáveis pela oxirredução. O balanço redox, GSH/GSSG tem sido utilizado como índice de estresse oxidativo no entendimento da interação das camadas eletrônicas entre doadores e receptores. O tecido cardíaco tem predominância da forma GSH (REED, 1990).

Para Mills (1960) a GPx acoplada a água a partir da redução da glutathiona, GSH, é eficiente em promover a peroxidação do hidrogênio (atividade similar a CAT, porém otimizada para grande quantidade de peróxidos de hidrogênio). A dinâmica eletrônica de valência prevê a forma oxidada da glutathiona, GSSG, em água e sua remoção a partir das interações citosólicas.

Del Maestro (1980) denota que a GPx é capaz de acelerar, ou seja, catalisar a prevenção de formação de lipoperóxidos, assim como a sua redução. Desta forma, a lipoperoxidação pode ser atenuada a partir das interações da primeira.

A GPx possui boa atividade no tecido hepático, porém, em todos os grupos analisados sua atividade está aumentada exceto em padrão de normalidade inerente ao grupo C. Vale elencar que tanto a catalase quanto a GPx parecem estar relacionadas quanto aos mecanismos de cardioproteção decorrente da privação dos hormônios ovarianos, pois, a própria dinâmica citosólica, derivada de sítios mitocondriais, na normalidade é eficiente na detoxificação de peróxidos de hidrogênio. Adicionalmente, a ação antioxidante promove função endotelial satisfatória (GAGO-DOMINGUES et al., 2005).

Baeza et al. (2010) demonstraram que a ooforectomia é capaz de acelerar o envelhecimento de ratas Wistar, assim como, prejuízo no balanço redox (GSH/GSSG), e exacerbação dos níveis de MDA (malondealdeído), como produto resultante em tecido hepático. Necessariamente, este é diminuído por conta da baixa ativação do Nrf2 (Fator 2 de Transcrição Nuclear) quanto à transcrição genética (KENSLE, 2007).

De fato, os hormônios ovarianos, mais especificamente, o estrogênio, tem papel ímpar quanto ao “sequestro” de radicais livres. Para Nikki e Nakano (1990) o grupo metila e o grupo fenólico hidroxila são eficientes na captação e retenção eletrônica dos radicais livres. Em contrapartida, a privação de estrogênio diminui a expressão da NO Sintase quanto à ativação do óxido nítrico. O que necessariamente, ocasiona a diminuição cardioprotetora do hormônio (HUANG et al., 1997).

Desta forma, o treinamento físico, como ferramenta inerente ao risco cardiovascular, é eficiente na diminuição de perfis de estresse oxidativo, aumentando as defesas antioxidantes (RUSH et al., 2003). Porém, é controverso devido ao grau de lesão hepático (JINAH e JAMES, 2006), atividade enzimática (VIDELA et al., 2004) e tempo-intensidade de treinamento (SILVA et al., 2010; ARAÚJO, 2011; TROMM, 2020).

Os mecanismos para diminuição do estresse oxidativo por meio do treinamento físico podem ser expressados com o aumento da atividade antioxidante, redução da produção de oxidantes, principalmente em decorrência do *spill* (extravasamento) mitocondrial e adaptação crônica do tecido alvo (NOJIMA et al., 2008).

Necessariamente, a enzima CAT tem aumento em sua concentração após uma sessão de exercício aeróbio e melhorada após treinamento físico (JI et al., 1992; AIKAWA et al., 1984). Já a SOD tem sua ação imediata e “estendida” na aplicação do exercício físico (QUINTANILHA et al., 1993) e treinamento físico (SEN et al., 1992). Pode-se elencar que a SOD permanece aumentada após a realização da atividade física. Adicionalmente, Pinho e colaboradores (2010) correlaciona a disponibilidade e papel do estrogênio frente a aplicação do exercício físico, de forma que, o aumento da SOD está ligada à diminuição de variáveis pró inflamação no fígado. O que necessariamente, pode ocasionar danos ao DNA e até morte celular.

8. CONCLUSÃO

De acordo com nosso estudo, evidenciamos que a sobrecarga de frutose associada ao modelo de menopausa e hipertensão em ratas promoveu prejuízos hemodinâmicos, metabólicos e estresse oxidativo hepático. Entretanto, o treinamento físico aeróbio e resistido atenuou algumas dessas alterações promovidas pela associação de fatores de risco neste modelo experimental. Como também, demonstrou melhora na capacidade física das ratas submetidas aos treinamentos. Desta forma, aceitamos nossa hipótese de nulidade, uma vez que o treinamento aeróbio e resistido promoveu adaptações fisiológicas positivas nos fatores de risco cardiometabólicos.

Portanto, sugere-se a utilização de ambos os tipos de abordagem de treinamento físico como alternativas no tratamento das co-morbidades evidenciadas em mulheres pós-menopausadas.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, F. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v.15, p.539-5539, 1998.
- AMES B.N, SHIGENAGA M.K, and HAGEN T.M. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. **PNAS**; 90: 7915-1993.
- ARAÚJO, M.B. et al. Oxidative stress in the liver of exercised rats supplemented with creatine. **International Journal of Nutrition and Metabolism**. Vol. 3(5), pp. 58-64, June 2011.
- BARBOSA, K. B. F., COSTA, N. M. B., ALFENAS, R. D. C. G., DE PAULA, S. O., MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J.. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, 23, 2010, p. 629-643.
- BARREIROS, A. L. B. S., DAVID, J. M. DAVID, J. P. D. L. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quimica Nova**, 29, 2006, p. 113-123.
- BASCIANO, H.; FEDERICO, L.; ADELI, K. Fructose, insulin resistance and metabolic dyslipidemia. **Nutrition & Metabolism**, n.5, p.1-14, 2005.
- BERNARDES, N., DA SILVA DIAS, D., STOYELL-CONTI, F.F. et al. Baroreflex Impairment Precedes Cardiometabolic Dysfunction in an Experimental Model of Metabolic Syndrome: Role of Inflammation and Oxidative Stress. **Sci Rep** 8, 8578 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26816-4>
- BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATONI, V.; CORGNATI, A.; MUGGEO, M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, n.68, p.374-378, 1989.
- BRAY, G. A.; NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr**, n.79, p.537-543, 2004.
- BRITO, J.O.; PONCIANO, K.; FIGUEROA, D; BERNARDES, N.; SANCHES, I.C.; IRIGOYEN, MC; DE ANGELIS, K. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.41, n.9, p. 804-808, 2008.
- BRITO-MONZANI, J. D. O. et al. Hypertension induces additional cardiometabolic impairments and attenuates aerobic exercise training adaptations in fructose-fed ovariectomized rats. **Hypertension Research**, 2018.
- BROOKS, G. A. WHITE, T. P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **J Appl Physiol**, v.45, n.6, p.1009-15, 1978.

BRUM, PC. **Hipertensão arterial e exercício físico aeróbio**. In: *Cardiologia do Exercício: Do atleta ao Cardiopata*. Barueri - Sp: Manole, 2006

BUEGE, J. A. AUST, S.D. Metabolic syndrome in the rat: females are protected against the pro-oxidant effect of a high sucrose diet. **Exp Biol Med**, v. 227, p.837-842, 2002.

CARNEIRO, G.; FARIA, A.N.; FILHO, F.F.R.; GUIMARÃES, A.; LERÁRIO, D.; FERREIRA, S.R.G.; ZANELLA, M.T. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovasculares em indivíduos obesos. **Rev Assoc. Med. Brasil**, v.49, n.3, p.306-311, 2003.

CARR, M.C. & BRUNZELL, J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.6, p.2601–2607, 2003.

CUNHA, T.S.; FARAH, V.A.M.; PAULINI, J.; PAZZINE, M.; ELASED, K.; MARCONDES, F.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K.; MORRIS, M. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. **Regulatory Peptides**, v.1, n.139, s.1-3, p.1-4, 2007.

CUNNINGHAM, J. **Tratado de fisiologia veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.

DALL'AGO, P.; SCHAAN, B.D.; SILVA, V.O.; WERNER, J.; SOARES, P.P.S.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M.C. Parasympathetic dysfunction is associated with baroreflex and chemoreflex impairment in streptozotocin-induced diabetes in rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v.131, p.28-35, 2007. 89

DALLECK, L.; BUSHMAN, T.T.; CRAIN, R.D.; GADJA, M.M.; KOGER, E.M.; DERKSEN, L.A. Dose- -response relationship between interval training frequency and magnitude of improvement in lactate threshold. **Int J Sports Med** 2010;31:567-71.

DALY PA, LANDSBERG L. Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. **Diabetes Care**, v.14, p.240-248, 1991.

DE ANGELIS, K.; 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.; 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. **Braz J Med Biol Res**, n.33, p.635 - 641, 2000.

DE ANGELIS, K.; SCHAAN, B.D.; MAEDA, C.Y.; DALL'AGO, P.; WICHI, R.B.; IRIGOYEN, M.C. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Brazilian Journal Of Medical Biological Research**, v.35, n.9, p.1091-1100, 2002.

DE ANGELIS, K. WICHI, RB. JESUS, WRA. MOREIRA, ED. MORRIS, M. KRIEGER,

- EM. IRIGOYEN, MC. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**. v. 96, n.6, p.2174–2178, janeiro, 2004.
- 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.
- DIAS, A.S.; LLESUY, S.; MARRONI, C.A.; MARRONI, N. Gastrointestinal alterations in diabetes mellitus: oxidative stress and blood flow in the superior mesenteric artery – experimental study. **Arq Gastroenterol**. 2004; 41 (2): 108-13.
- DORMANDY, T.L. Free-radical oxidation and antioxidants. **Lancet**, 1:647-650, 1978.
- ELLIOT, S.S.; KEIM, N.L.; STERN, J.S.; TEFF, K.; HAVEL, P.T. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, n.76, p. 911-922, 2002.
- FARAH, V.; DE ANGELIS, K.; CANDIDO, G.; BERNARDES, N.; JOAQUIM, L.F; SCHAAN, B.D.; IRIGOYEN, M.C. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertension diabetic rats. **Clinics**, v.62, n.4, p.477-482, 2007.
- FERREIRA, I. C. F. R. & ABREU, R. Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. **Bioanálise**, 1, 2007. P.32-39.
- FLOHE, L.; GUNZLER, W.A. Assays of glutathione peroxidase. **Methods Enzymol**, n.105, p.114-121, 1984.
- FLORES L.J.F., SANCHES, I., AGUIAR, J., FLUES, K., JORGE, L., PUREZA, D.Y., IRIGOYEN, M.C., DE ANGELIS, K. **Privação estrogênica induz disautonomia cardiovascular em ratas**. In: XX Reunião Anual da Fesbe, 2005, Águas de Lindóia. Anais da XX Reunião Anual da Fesbe. 2005 (15): 056.
- FREDERICO, M.; LUZ, G.; JUSTO, S.L.; SILVA S.; MEDEIROS, C.; BARBOSA, V.A. et al. Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol. **Free Radic Res** 2009;11:1-8.
- GAGO-DOMINGUEZ, M.; CASTELAO, J.E.; PIKE, M. D. Role of Lipid Peroxidation in the Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. **Can Epid Biom & Prev.**, vol. I, p. 2829–2839, nov. 2005.
- GAINO, N. M.; SILVA, M.V.D. Consumo de frutose e impacto na saúde humana. **Segr Alim Nutr**, v. 18, n. 2, p. 88-98, 2011.
- GORDON, N.F. SCOTT, C.B. LEVINE, B.D. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? **The American Journal of Cardiology**. v.15,79, n.6, p.763-767, mar 1997.
- GREEN J.S., STANFORTH P.R., GAGNON J., LEON A.S., RAO D.C., SKINNER J.S., BOUCHARD C., RANKINEN T. WILMORE J.H. Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics the HERITAGE study. **Med Sci Sports Exerc**,v.2, n.34, p.74-82, 2002.

GUEDES, J. M. et al. Muscular resistance, hypertrophy and strength training equally reduce adiposity, inflammation and insulin resistance in mice with diet-induced obesity. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

GUIMARÃES, G.V; CIOLAC, E.G. Síndrome metabólica: abordagem do educador físico. **Rev Soc Cardiol de São Paulo**, v.14 , pp. 659-70, 2004.

GOLDIN, E.; ARDITE, E.; ELIZALDE, J.I.; ODRIOZOLA, A.; PANÉS, J.; PIQUÉ, J.M.; FERNANDEZ-CHECA, J.C. Gastric mucosal damage in experimental diabetes rats: role of endogenous glutathione. **Gastroenterology**, 1997; 112:885-63.

HAAPANEM, N. MILUNPALO, S. VUORI, L. PASANEN, M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, Hypertension and diabetes in middle-80 aged men and women. **International Journal of Epidemiology**. v.26, n.4, p.739-747, agosto,1997.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, M.C. Free radicals in biology and medicine. **Oxford: University Press**; 2007

HALPEN, A. A importância da obesidade. **Diab Metab**, 2: 114-115,1998.

HARTHMANN, A.D.; DE ANGELIS, K.; COSTA, L.P.; SENADOR, D.; SCHAAN, B.D.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training improves arterial baro- and chemoreflex in control and diabetic rats. **Auton Neurosci**, n.133, p.115-120, 2007.

HÉRNANDEZ, I.; DELGADO, J. L.; DIAZ, J.; QUESADA, T.; TERUEL, M.J.G.; CARMENL, M.; CARBONELL, L. F. 17-Estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol**. n.279, p.R1599-R1605, 2000.

HUSAIN, K.; SOMANI, S.M. Interaction of exercise and adenosine receptor agonist and antagonist on rat heart antioxidant defense system. **Mol Cell Biochem** 2005;270:209-14.

III CONSENSO Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia e metabologia**. Sociedades Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. v.43, n.4, São Paulo, agosto.1999 (CBHA)

IRIGOYEN, M. C. LACCHINI, S. DE ANGELIS, K. L. D.; MICHELINI, L. C. FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO: O QUE AVANÇAMOS? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 1 p. 20-45, 2003.

IRIGOYEN, M.C.; PAULINI, J.; FLUES, K.; FLORES, L.J.F.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; MOREIRA, E.D.; BELLÓ-KLEIN, A.; DE ANGELIS, K. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, v.46, n.2, p.998-1003, 2005.

ISSA, J.S.; FRANCISCO, Y.A. Obesidade e doenças cardiovasculares. **Revista Soc Cardiol São Paulo**, v.5, p.558-630, 1996.

JI, L. L.; FU, R. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hidroperoxide. **J Appl Physiol**, n.72, p.549-54, 1992.

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

JIA, L. L. Exercise training attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating neurotransmitters and cytokines in hypothalamic paraventricular nucleus. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. E85481, 2014. ISSN 1932-6203.

JINAH, C. JAMES O. Mechanisms of Liver Injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 290: G847– G851, 2006.

KENSLER, T.W.; WAKABAYASHI, N.; BISWAL, S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. 2007;47:89-116

KIM, D. H., H. IJIMA, K. GOTO, J. SAKAI, H. ISHII, H. J. KIM, H. SUZUKI, H. KONDO, S. SAEKI, AND T. YAMAMOTO. Human apolipoprotein E receptor 2. A novel lipoprotein receptor of the low density lipoprotein receptor family predominantly expressed in brain. **J. Biol. Chem.** n. 271, p.8373–8380, 1996.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Rev nutr**, v. 16, n. 4, p. 433-41, 2003.

LEHRINGER, N. D. L. **Princípios de bioquímica**. São Paulo, 2006.

LEITE, R. D. et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. **Metabolism**, v. 62, n. 10, p. 1477-1484, 2013.

LOPES, H. F. Hipertensão, Obesidade, Resistência à insulina e Síndrome Metabólica. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v.12, n.3, p.154-158, 2005.

LOPES, S.; CONCEIÇÃO, M. M. **Síndrome Metabólica e Carcinoma Hepatocelular**. 2020.

MAEDA, C. Y.; FERNANDES, T. G.; TIMM, H. B.; IRIGOYEN, M. C. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. **Hypertension**, n.26, p.1100–1104, 1995.

MAEDA, C. Y.; SCHAAN, B. D.; OLIVEIRA, E. M.; OLIVEIRA, V. L.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C. Chronic salt loading and cardiovascular-associated changes in experimental diabetes in rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.34, n.7, p.574-80, 2007.

MILLS G. C. J. Glutathione peroxidase and the destruction of hydrogen peroxide in animal tissues. **Arch. Biochem. Biophys.** 86: 1-5, 1960.

MORAES-SILVA, I. C. et al. Preventive role of exercise training in autonomic, hemodynamic, and metabolic parameters in rats under high risk of metabolic syndrome development. **Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 6, p. 786–791, 2013.

MORAES-SILVA, I. C., DE LA FUENTE, R. N., MOSTARDA, C., ROSA, K., FLUES, K., DAMACENO-RODRIGUES, N. R., IRIGOYEN, M. C. Baroreflex deficit blunts exercise

training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 37(3), 2010.

MOSCA, L.; BANKA, C.L.; BENJAMIN, E.J.; BERRA, M. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. **Circulation**, v.20, n.115, supl.11, p.1481-501, 2007.

MUIR, A.; SCHATZ, D. A.; MACLAREN, N. K. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. **Endocrinology Metabolism Clinic North American**, v.21, n.2, p.199-219. 1992.

NAVARRO-AREVALO, A.; SANCHEZ-DEL-PINO, M.J. Age and exercise-related changes in lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in liver and soleus muscle tissues of rats. **Mech Ageing Dev** 1998;104:91-102.

NCEP- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (**adult treatment panel III**) **JAMA**, n.285, p.2486-2497, 2001.

NOJIMA, H.; WATANABE, H.; YAMANE, K.; KITAHARA, Y.; SEKIKAWA, K.; YAMAMOTO, H. et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism** 2008;57:170-6.

NORDMANN, R. Alcohol and antioxidant systems. **Alcohol**, n.29, p.513-522, 1994.

OGONOVSKY, H.; SASVÁRI, M.; DOSEK, A.; BERKES, I.; KANEKO, T.; TAHARA, S. et al. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. **Can J Appl Physiol** 2005;30:186-95.

OSTCHEGA, Y. YOON, S. S. HUGLES, J. LOUIS, T. Hypertension Awareness, Treatment, and Control -Continued Disparities in Adults: **United States, 2005–2006. Centers for Disease Control and Prevention National - Center for Health Statistics**. n.3, p.1-8. Janeiro 2008.

OSCAI, L. B. ESSIG, D. A. PALMER, W. K. Lipase regulation of muscle triglyceride hydrolysis. **Journal of Applied Physiology**. v.69, n.5, p. :1571-1577, 1990.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. **Scand J Med Sci Sports**, v.16 ,supl.1, p.3–63, 2006.

PINHO, R. A.; ANDRADES, M. E.; OLIVEIRA, M. R.; PIROLA, A.C.; ZAGO, M.S.; SILVEIRA, P.C. et al. Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. **Cell Biol Int** 2006;30:848-53.

PONCIANO, K.R. **Efeitos cardiovasculares e metabólicos do treinamento físico em ratas submetidas à sobrecarga de frutose e à privação dos hormônios ovarianos**. Dissertação de mestrado, 2006.

RADÁK, Z.; TAHARA, T. K.; NAKAMOTO, H.; OHNO, H.; SASVÁRI, M.; NYAKAS, C. et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. **Free Radic Biol Med** 1999;27:69-74

- ROCCHINI, A.P.; KATSCH, V.; KVESELIS, D. et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. **Hypertension**, 14 : 367-374, 1989.
- RODRIGUES, B.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Correlation between speed and oxygen consumption (VO₂) in rats submitted to maximum exercise test. **FIEP Bulletin**, n.76, p.231-233, 2006.
- ROSETY-RODRIGUEZ, M.; CAMACHO, A.; ROSETY, I.; FORNIELES, G.; ROSETY, M. A.; DIAZ, A. J.;ROSETY, M.; ORDONEZ, F. J. Resistance circuit training reduced inflammatory cytokines in a cohort of male adults with Down syndrome. **Med Sci Monit**, v.19, n.949-53, 2013.
- RUSSO, C. & BRACARENSE, A. P. F. R. L. Oxidative stress in dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, 37, 2016, p. 1431-1440.
- SANCHES, I. C. **Perfil metabólico e cardiovascular de ratas hipertensas submetidas a um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica: papel do treinamento físico** Dissertação de mestrado, 2007.
- SCHEURINK, A. J. STTEFENS, A. B. GAYKEMA, R. A. Hypothalamic adrenoceptors mediate sympathoadrenal activity in exercising rats. **America Journal Physiology**. v.258, n.3, p.470- 477,1990.
- SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 10, 2004, p. 308-313.
- SIES, H. Biochemistry of oxidative stress. **Angew Chem Int Ed Engl**, n.25, p.1058-71, 1986.
- SILVA, C. T. & JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, 66, 2014, p. 38-42.
- SILVA, L.A.; ROSANI, M.M.; SOUZA, P.S.; SEVERINO, J.B.; FRAGA, D.; STRECK, E.L. ET AL. Comparação do treinamento físico de quatro e oito semanas sobre a atividade da cadeia transportadora de elétrons e marcadores de estresse oxidativo em fígado de camundongos. **Rev Bras Med Esporte** 2010;16:126-9.
- SOUZA, S.B.C.; FLUES, K.; PAULINI, J.; MOSTARDA, C.; RODRIGUES, B.; SOUZA, L.E.; IRIGOYEN, M.C.; DE ANGELIS, K. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. **Hypertension**, n.30, p.786-791, 2007.
- SOWERS, M. R.; L.A PIETRA, M. Menopause: its epidemiology and potencial association with chronic diseases. **Epidemiol Rev**, n.17, p. 287-302, 1995.
- SCHNEIDER C. D, OLIVEIRA A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**. vol.10 n. 4, 2004
- SIES H.; MURPHY M.E. Role of Tocopherols in the protection of Biological Against Oxidative Damage. **J. Photochem. Photobiol. B. Biol.** 8: 211-224, 1991.

SUZUKI, M.; NOMURA, C.; ODAKA, H.; IKEDA, H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. **Jpn J Pharmacol**, v.74, n.4, p.297-302, 1997.

TEIXEIRA, P.J., GOING, S.B., HOUTKOOPEL, L.B., METCALFE, L.L., BLEW, R.M., FLINT-WAGNER, H.G., CUSSLER, E.C., SARDINHA, L.B. e LOHMAN, T.G. Resistance training in postmenopausal women with and without hormone therapy. **Med Sci Sports Exerc**, v.4, n.35, p.555-562, 2003.

TEFF, K.L.; ELLIOTT, S.S.; TSCHOP, M.; KIEFFER, T.J.; RADER, D.; HEIMAN, M.; TOWNSEND, R.R.; KEIM, N.L.; D'ALESSIO, D.; HAVEL, P. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. **J Clin Endocrinol Metab**, n.89, p.2963-2972, 2004.

TIPTON, C.M. Exercise training and hypertension, an update. **Exercise and Sport Science Review**. v.19, n.1, p.447-505, 1991.

TROMM, C. B. Efeito de diferentes frequências semanais de treinamento sobre parâmetros de estresse oxidativo. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum., Florianópolis**, v. 14, n. 1, p. 52-60, 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198000372012000100006&lng=en&nrm=iso>. access on 12 Oct. 2020.

TSUKAMOTO, H.; KIM, C.M.; LUOZ, Z.Z.; HORN, W.; SU, L.C. Role of lipid peroxidation in vivo and in vitro models of liver fibrogenesis. **Gastroenterology**, 1993; 104: 1012A.

VASCONCELOS, S. M. L., GOULART, M. O. F., MOURA, J. B. F., MANFREDINI, V., BENFATO, M. D. S.; KUBOTA, L. T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, 30, 2007, p. 1323-1338 .

VIDELA L. A. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. **Clin Sci (Lond)** 2004; 106:261-8.

WARRAM, J. H.; MARTIN, B. C.; KROLEWSKI, A. S.; SOELDNER, J. S., KAHN, C. R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetes parents. **Ann Inter Méd**, 113: 909-915, 1990.

WILLIAMS C. L. HAYMAN L. L. DANIELS S.R. ROBINSON, T. N. STEINBERGER, J. PARIDON, S. BAZZARRE, T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. **American Heart Association. Circulation**. v.106, n.1, p.143-160, 2002

WILMORE J. H.; COSTILL D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. Trad. de Marcos Ikeda. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001.