



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



MENOPAUSA E SÍNDROME METABÓLICA: EFEITOS DO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO NO
ESTRESSE OXIDATIVO MUSCULAR EM MODELO
EXPERIMENTAL

ADEILSON SERRA MENDES VIEIRA

São Luís

2020

ADEILSON SERRA MENDES VIEIRA

**MENOPAUSA E SÍNDROME METABÓLICA: EFEITOS DO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO NO
ESTRESSE OXIDATIVO MUSCULAR EM MODELO
EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Saúde e Metabolismo Humano

Linha de Pesquisa: Alterações Endócrinas

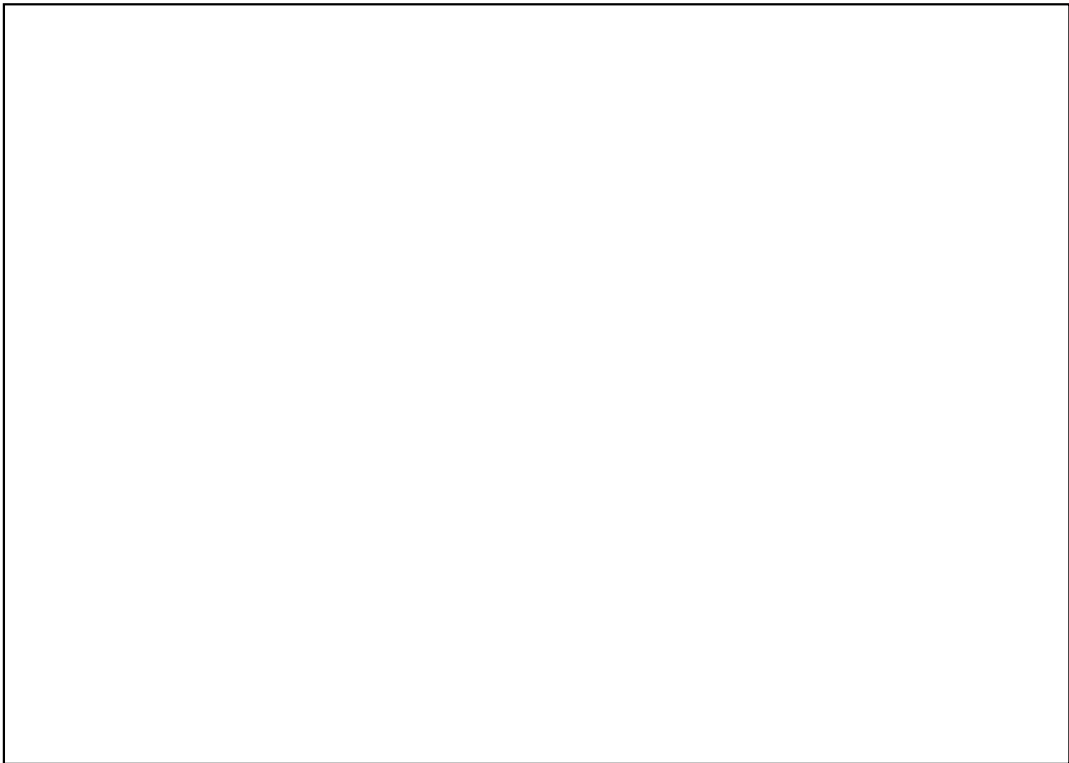
Orientador: Janaina de Oliveira Brito Monzani

Coorientador: Cristiano Teixeira Mostarda

Coordenador: Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís

2020



ADEILSON SERRA MENDES VIEIRA

**MENOPAUSA E SÍNDROME METABÓLICA: EFEITOS DO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E RESISTIDO NO
ESTRESSE OXIDATIVO MUSCULAR EM MODELO
EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof.^a Dr.^a Janaina de Oliveira Brito Monzani (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof.^a Dr.^a Danielle da Silva Dias (Examinador)
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Prof.^a Dr.^a Nathalia Bernardes (Examinador)
Universidade São Judas Tadeu - USJT

Prof. Dr. Almir Vieira Dibai Filho (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro de Sousa Cartagenes (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Dedico este momento à Deus porque dele, por ele e para ele são todas as coisas.

Aos meus pais por todo apoio e incentivo.

A minha esposa e filho que se mantiveram firmes comigo durante a realização desse trabalho.

A minha orientadora por pacientemente conduzir este trabalho e compartilhar o seu conhecimento comigo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por ter me tomado em suas mãos e guiado meus passos em direção ao sucesso deste trabalho.

Aos meus pais Avaldinar e Jorcenilde, sem os quais eu não poderia estar aqui vivendo esses momentos de luta e de vitória.

A minha esposa Jacqueline e ao meu filho Alef que, acrescentam a minha vida e contribuem para minha formação como homem.

Ao meu irmão Abner que, tem me dado apoio em relação a equipamentos de trabalho e pelas conversas esclarecedoras.

A minha Orientadora, Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani, por sua bondade e simplicidade ao lidar comigo, buscando tirar sempre o melhor de mim como estudante e, principalmente como pessoa. Me orientou com maestria, além de, me auxiliar e me compreender em momentos difíceis, como grande amiga que és.

Ao meu Coorientador, Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda, por sempre estar disponível para ajudar no que fosse preciso, desde de questões profissionais até pessoais.

Aos companheiros do Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício - LACORE que, estão sempre disponíveis para ajudar a desenvolver projetos, com ideias e mão de obra.

Ao Laboratório de Fisiologia Translacional, sob Coordenação da Profa. Dra. Kátia De Angelis, pela parceria no desenvolvimento do projeto, sem a qual não poderíamos realizar nosso trabalho.

A Universidade Nove de Julho – UNINOVE, na qual foi realizada a pesquisa.

Aos colegas da turma 17, com os quais tive a satisfação de compartilhar momentos de grande aprendizado e alegria!

A Coordenação e a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto - PPGSAD que contribuíram para minha formação de maneira ímpar, assim como, aos funcionários que direta e indiretamente possibilitaram a realização deste trabalho!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pelo apoio financeiro (Processo: 88882.445665/2019-01).

"Na natureza nada se cria, nada se perde,
tudo se transforma".

Antoine Laurent Lavoisier

RESUMO

Introdução: A menopausa associada a fatores de risco cardiovascular, causam um prejuízo à saúde da mulher e podem exacerbar o perfil de estresse oxidativo nos tecidos corporais. Por outro lado, sabe-se que o exercício físico é um método eficaz no tratamento e/ou prevenção em diferentes situações no que se refere a prejuízo na saúde. O entendimento de como o treinamento físico afeta o comportamento do estresse oxidativo no músculo esquelético, pode contribuir com informações relevantes para o tratamento de mulheres menopausadas com síndrome metabólica.

Objetivo: Avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica com foco no papel do estresse oxidativo muscular. **Métodos:** Este estudo é do tipo experimental *in vivo*. Para amostra foram utilizadas 8 ratas Wistar e 40 SHR fêmeas, divididas igualmente em 6 grupos: normotensas (C), hipertensas (H), hipertensas ooforectomizadas (HO), hipertensas ooforectomizadas tratadas com frutose (HOF), submetidas ao treinamento físico aeróbio (HOFTa) ou ao 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. Após 19 semanas de protocolo, foram avaliados parâmetros metabólicos, capacidade funcional, o dano causado a membrana celular e proteínas do tecido muscular, atividade da enzima superóxido dismutase e a concentração da enzima catalase. O teste de análise de variância (ANOVA) *two way* seguido do *post hoc* de *Tukey* foram utilizados para análise dos dados no programa *GraphPad Prism 5*, adotando-se $p < 0,05$ como significativo. **Resultados:** No presente estudo, ambos os treinamentos físicos foram capazes de melhorar a capacidade funcional nos testes de esforço máximo (HOF: $22 \pm 3,17$ vs. HOFTa: $30 \pm 0,87$ min; $p < 0,0001$) e de carga máxima (HOF: $412 \pm 52,80$ vs. HOFTTr: $550 \pm 39,60$ g; $p < 0,0001$). O peso corporal reduziu com o treinamento físico resistido (HOF: $260 \pm 7,92$ vs. HOFTTr: $245 \pm 7,92$ g; $p < 0,0001$). Por sua vez, o treinamento físico aeróbio reduziu a glicemia (HOF: $94 \pm 5,54$ vs. HOFTa: $79 \pm 4,75$ mg/dL; $p < 0,0001$). Os triglicerídeos demonstraram aumento com associação de fatores de risco. Porém, foi atenuado com o treinamento físico aeróbio. Ambos os treinamentos físicos atenuaram a redução da sensibilidade à insulina gerada pela associação de fatores de risco. O

treinamento físico resistido reduziu a concentração da enzima catalase em relação ao grupo hipertenso (H: $0,21 \pm 0,05$ vs. HOFT: $0,12 \pm 0,07$ nmol/mg proteína; $p < 0,0005$). A atividade da superóxido dismutase foi atenuada pelo treinamento físico aeróbio. **Conclusão:** A indução do modelo de menopausa já foi divulgada em estudo prévio, confirmando que houve privação de hormônios ovarianos. Os parâmetros metabólicos no presente estudo comprovaram que o modelo também é síndrome. No entanto, o treinamento físico aeróbio foi eficaz em melhorar a capacidade funcional, reduzir a glicemia, atenuar a trigliceridemia e a atividade da enzima superóxido dismutase. Por outro lado, o treinamento físico resistido foi eficaz em melhorar também a capacidade funcional, o peso corporal e atenuar a concentração da enzima catalase.

Palavras-chave: Treinamento físico. Menopausa. Síndrome metabólica. Estresse oxidativo. Músculo esquelético.

ABSTRACT

Introduction: Menopause associated with cardiovascular risk factors, cause damage to women's health and can exacerbate the oxidative stress profile in body tissues. On the other hand, it is known that physical exercise is an effective method in the treatment and / or prevention in different situations with regard to health damage. The understanding of how physical training affects the behavior of oxidative stress in skeletal muscle, can contribute with relevant information for the treatment of menopausal women with metabolic syndrome. **Objective:** To evaluate the effects of aerobic and resistance training in an experimental model of menopause and metabolic syndrome focusing on the role of oxidative muscle stress. **Métodos:** This study is an in vivo experimental type. For sample, 8 female Wistar rats and 40 female SHR were used, equally divided into 6 groups: normotensive (C), hypertensive (H), oophorectomized hypertensive (HO), oophorectomized hypertensive women treated with fructose (HOF), submitted to aerobic physical training (HOFTa) or resistance physical training (HOFTTr). 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. After 19 weeks of protocol, metabolic parameters, functional capacity, damage to cell membrane and muscle tissue proteins, activity of the superoxide dismutase enzyme and the concentration of the catalase enzyme were evaluated. The two way analysis of variance test (ANOVA) followed by Tukey's post hoc were used for data analysis in the GraphPad Prism 5 program, adopting $p < 0.05$ as significant. **Resultados:** In the present study, both physical training were able to improve functional capacity in tests of maximum effort (HOF: 22 ± 3.17 vs. HOFTa: 30 ± 0.87 min) and maximum load (HOF: 412 ± 52.80 vs. HOFTTr: 550 ± 39.60 g). Body weight decreased with resistance physical training (HOF: 260 ± 7.92 vs. HOFTTr: 245 ± 7.92 g). In turn, aerobic physical training reduced blood glucose (HOF: 94 ± 5.54 vs. HOFTa: 79 ± 4.75 mg / dL). Triglycerides showed an increase with the association of risk factors. However, it was mitigated with aerobic physical training. Both physical training attenuated the reduction in insulin sensitivity generated by the association of risk factors. Resistance physical training reduced the catalase enzyme concentration in relation to the hypertensive group (H: 0.21 ± 0.05 vs. HOFTTr: 0.12 ± 0.07 nmol / mg protein). Superoxide dismutase activity was attenuated by aerobic

physical training. **Conclusion:** The induction of the menopause model has already been disclosed in a previous study, confirming that there was a deprivation of ovarian hormones. The metabolic parameters in the present study proved that the model is also syndromic. However, aerobic physical training was effective in improving functional capacity, reducing glycemia, attenuating triglyceridemia and superoxide dismutase enzyme activity. On the other hand, resistance physical training was effective in also improving functional capacity, body weight and attenuating the catalase enzyme concentration.

Keywords: Physical training, Menopause, Metabolic syndrome, Oxidative stress, Skeletal muscle.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica	6
Tabela 2 - Critérios da IDF/AHA para definição da síndrome metabólica	7
Tabela 3 - Avaliações metabólicas e capacidades físicas de ratas Wistar e SHR ooforectomizadas, com sobrecarga de frutose e treinadas após 19 semanas.....	19
Tabela 4 - Avaliações de estresse oxidativo no tecido muscular esquelético de ratas Wistar e SHR ooforectomizadas após 19 semanas	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACEE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AHA/NHLBI	<i>American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
CAT	Catalase
cm	Centímetros
COX	Citocromo Coxidase
CS	Citrato Sintase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNPH	Dinitro Fenil Hidrazina
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
g	Velocidade
GPx	Glutathiona Peroxidase
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HCL	Ácido Clorídrico
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
KCL	Cloreto de Potássio
kitt	Constante de Queda da Glicose
km/h	Quilômetro por Hora
M	Concentração Molar
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kg	Miligrama por Quilograma
min	Minutos
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol/L	Milimoles por Litro
mtDNA	Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
nm	Nanômetro
NO	Óxido Nítrico

NOS	Óxido Nítrico Sintase
O ₂ ^{•-}	Superóxido
•OH	Radical Hidroxila
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Probabilidade
p/v	Peso/Volume
PA	Pressão Arterial
ph	Potencial Hidrogeniônico
PMSF	Fluoreto de Fenil Metil Sulfonila
SDH	Succinato Desidrogenase
SHR	<i>Spontaneously Hypertensive Rats</i>
SM	Síndrome Metabólica
SOD	Superóxido Dismutase
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCA	Ácido Tricloroacético
U/mg	Unidades por Miligrama
v/v	Volume/Volume
VO ₂ máx.	Consumo Máximo de Oxigênio
μmol	Micromoles

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	2
2	REFERENCIAL TEÓRICO	5
	2.1 Climatério e Síndrome Metabólica	5
	2.2 Estresse Oxidativo Muscular	8
	2.3 Treinamento Físico	10
3	OBJETIVOS	12
	3.1 Geral	12
	3.2 Específicos	12
4	ARTIGO	13
5	CONCLUSÕES	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)	41
	APÊNDICE A – ESCOPO E NORMAS DO PERIÓDICO <i>REDOX REPORT</i>	44

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que até 2030, aproximadamente 1,2 bilhão de mulheres no mundo estarão na menopausa ou pós-menopausa (JOHNSON, ROBERTS e ELKINS, 2019). A menopausa é um processo biológico que ocorre como parte do envelhecimento nas mulheres. Porém, não deve ser considerada como uma doença, no entanto, pode afetar adversamente a saúde da mulher pela falta de estrogênio em tecidos alvo, incluindo o cérebro, esqueleto e pele, bem como o sistema cardiovascular (BLÜMEL et al., 2014).

Com o advento da menopausa, são observadas alterações como redução na capacidade física, na força muscular e na massa óssea, bem como aumento do peso corporal e da prevalência de doenças (SOWERS e LA PIETRA, 1995). Neste período, comumente os níveis pressóricos estão elevados nas mulheres quando comparados aos homens, tornando mais prevalente a hipertensão (STAMLER, STAMLER e NEATON, 1993; BRITO-MONZANI et al., 2021). Neste sentido, sugere-se que a presença dos hormônios ovarianos pode ser responsável por manter ou reduzir a pressão arterial (PA) em mulheres pré-menopausadas, e a sua ausência por aumentar a PA em mulheres pós-menopausadas (DI GIOSIA, et al., 2018), exercendo um papel de proteção no sexo feminino.

Além disso, os maiores níveis de estrogênio circulantes podem estar relacionados ao aumento da síntese de óxido nítrico (NO) (DUBEY, JACKSON e LÜSCHER, 1995; MONCADA, PALMER e HIGGS, 1991). Há evidências de aumento do estresse oxidativo após a privação dos hormônios ovarianos, caracterizada por aumento da lipoperoxidação de membrana e redução das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) em tecido cardíaco (DA PALMA et al., 2016; LIMA et al., 2007).

Vale ressaltar que o nosso organismo em uma condição biológica sofre com o desequilíbrio de substâncias geradas pelo processo de respiração e sinalização celular denominadas de espécies reativas de oxigênio (EROs) (KIM, MCCARTER e YU, 1996; SCHEFFER et al., 2012), bem como, com a desintoxicação através de sistemas biológicos que atuam na remoção ou reparação de danos causados por tais substâncias, diante desta situação temos um quadro de estresse oxidativo (GOMES et al., 2017). Por outro lado, na tentativa de minimizar os efeitos decorrentes do estresse oxidativo, há em nosso organismo o sistema de defesa

antioxidante, cuja função é inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres e espécies reativas não radicalares, atuando como sistema de prevenção, de varredura e de reparo (CLARKSON e THOMPSON, 2000; KOURY e DONANGELO, 2003).

Estudos evidenciam o papel importante do estresse oxidativo na Síndrome Metabólica (SM), principalmente relacionado ao desenvolvimento de doenças/disfunções como: o diabetes tipo II, a obesidade, a hipertensão, a aterosclerose e a resistência à insulina (CERIELLO e MOTZ, 2004; VONA et al., 2019). O desenvolvimento dessas doenças/disfunções pode ser intensificado pelo consumo exacerbado de açúcares simples, como a frutose, muito utilizada em produtos industrializados (CONTI et al., 2015). O metabolismo da frutose gera aumento na produção de EROs por vários mecanismos, podendo produzir até 100 vezes mais EROs do que a glicose, além de, agudamente causar frutolização de proteína, ocorrendo sete vezes mais rápido do que a glicação (JEGATHEESAN e DE BANDT, 2017). Além disso, pacientes com SM apresentam aumento do dano oxidativo e redução da defesa antioxidante, ou seja, diminuição da SOD, aumento da lipoperoxidação de membrana e dano a proteínas (ARMUTCU et al., 2005; PALMIERI et al., 2006).

Neste sentido, estudos relataram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia aumentam a peroxidação lipídica e diminuem os antioxidantes no plasma, sugerindo que os dois estejam interligados (MIZUNO et al., 2004; XU e BADR, 1999). O aumento do estresse oxidativo foi ainda relacionado com um aumento da insulina circulante e redução da concentração da CAT em animais (XU e BADR, 1999). Essas evidências sugerem que o aumento excessivo de EROs pode ser considerado um mecanismo envolvido no desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes e doença cardiovascular.

Como mencionado anteriormente, as EROs podem reagir com lipídeos e proteínas das membranas celulares dos tecidos, incluindo o músculo esquelético. Há um consumo de grandes quantidades de oxigênio no músculo esquelético, gerando um aumento na produção de EROs, sendo intensificado em um músculo envelhecido em condições fisiológicas normais do processo de envelhecimento (GOMES et al., 2017). Mulheres na pós-menopausa e com alterações cardiometabólicas podem sofrer com efeitos negativos adicionais do estresse oxidativo (CONTI et al., 2015).

Uma estratégia não farmacológica utilizada para combater os efeitos negativos pós-menopausa e SM é o treinamento físico que, tem demonstrado benefícios em ambas as condições, incluindo melhorias no perfil do estresse oxidativo (BROOKS et al., 2018; DA PALMA et al., 2016; LIN e LEE, 2018; ZHANG et al., 2018). Entretanto, o tecido muscular esquelético também é modelado pelo equilíbrio entre a produção de EROs e a defesa antioxidante, principalmente quando estimulado pelo treinamento físico (DI MEO, NAPOLITANO e VENDITTI, 2019).

No entanto, torna-se importante entendermos como cada tipo de treinamento físico afeta o mecanismo de estresse oxidativo no tecido muscular esquelético, sobretudo, em mulheres na pós-menopausa e com SM, contribuindo assim, com informações auxiliares para melhor recomendação de treinamento físico para esse público. No presente estudo, avaliamos os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental menopausa e síndrome metabólica com foco no papel do estresse oxidativo muscular.

A nossa hipótese foi a de que o treinamento físico aeróbio e resistido, proporcionaria redução ou normalização de alterações no músculo esquelético, causadas por alto consumo de frutose e menopausa, redução da resistência à insulina e dos níveis de triglicerídeos, e por fim melhora da capacidade funcional.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Climatério e Síndrome Metabólica

O processo de menopausa faz parte de um período de transição fisiológica, conhecida por perimenopausa que, pode durar entre 5 a 10 anos, encerrando-se com a ausência total de sangramento menstrual por no mínimo 12 meses, em mulheres entre 45 e 52 anos de idade, podendo ser percebido por ciclos menstruais irregulares e/ou por sintomas vasomotores como: sensação repentina de calor extremo (fogacho), rubor, calafrios, viscosidade, suor, ansiedade e palpitações que podem durar de 1 a 5 minutos (GRACIA e FREEMAN, 2018; JOHNSON, ROBERTS e ELKINS, 2019). Os sintomas vasomotores são comuns na menopausa em pelo menos 80% das mulheres, sendo o fogacho o mais presente, iniciando na perimenopausa e podendo durar por até mais 10 anos na pós-menopausa, ainda que, não se tenha certeza dos possíveis motivos para essa variação de temperatura (GRACIA e FREEMAN, 2018).

Em até 2030, aproximadamente 1,2 bilhão de mulheres no mundo estarão na menopausa ou pós-menopausa, com pelo menos 47 milhões ingressando nesta fase a cada ano consecutivo (JOHNSON, ROBERTS e ELKINS, 2019). Essa estimativa pode servir de alerta para que se busque formas de amenizar os efeitos negativos da menopausa, uma vez que, está propicia um estado clínico favorável para problemas de saúde e doenças, como: obesidade, SM e diabetes, doença cardiovascular, osteoporose e osteoartrite, declínio cognitivo, demência e depressão, com também câncer (LOBO et al., 2014).

Dentre esses exemplos, a SM é um quadro que, compreende fatores de risco para doenças cardiovasculares, como: resistência à insulina, intolerância à glicose (diabetes tipo 2, tolerância a glicose diminuída ou glicemia em jejum prejudicada), obesidade central, dislipidemia e hipertensão (ECKEL et al., 2005). No intuito de ajudar no diagnóstico da SM, instituições como a Organização Mundial de Saúde (OMS), International Diabetes Federation (IDF), National Cholesterol Education Program (NCEP), American Association of Clinical Endocrinologists (ACEE) e o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) contribuíram com critérios para este fim, diferindo em alguns pontos (Tabela 1), porém, as três primeiras são mais populares (EDUARDO SANTOS, SCHRANK e KUPFER, 2009).

Tabela 1. Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica

	OMS (1998)	IDF (2005)	NCEP**** (2001)
Obesidade	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m ²	Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos e > 80 cm em mulheres***	Cintura abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
Glicose plasmática	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo <i>clamp</i> *	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 110 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL**	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL
HDL	< 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
Pressão arterial	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg, ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg
Outros	Excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g		

Adaptado de Eduardo Santos, Schrank e Kupfer (2009).

* Dois fatores e obrigatoriamente o componente assinalado; ** Tanto triglicerídeos elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS; *** Componente obrigatório; **** Presença de três ou mais dos componentes citados. IDF: *International Diabetes Federation*; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; OMS: Organização Mundial da Saúde.

A IDF e a *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), se uniram para tentar organizar melhor os critérios de definição da SM e seus pontos de corte, para que, fosse utilizado de forma global (Tabela 2) (ALBERTI et al., 2009). No entanto, a prevalência de SM nas diferentes populações depende dos critérios utilizados para sua definição e das características étnicas regionais (EDUARDO SANTOS, SCHRANK E KUPFER, 2009; HERATH et al., 2018).

Tabela 2. Critérios da IDF/AHA para definição da síndrome metabólica.

Medidas	Pontos de corte categóricos
Circunferência da cintura elevada *	Definições específicas de população e país
Triglicerídeos elevados (o tratamento com medicamentos para triglicerídeos elevados é um indicador alternativo †)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL-C reduzido (o tratamento com drogas para HDL-C reduzido é um indicador alternativo †)	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) para homens; < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) para mulheres.
Pressão arterial elevada (o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos em um paciente com histórico de hipertensão é um indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mmHg
Glicose em jejum elevada ‡ (o tratamento medicamentoso da glicose elevada é um indicador alternativo)	≥ 100 mg/dL

Adaptado de Alberti et al. (2009).

HDL-C indica colesterol de lipoproteína de alta densidade.

* Recomenda-se que os pontos de corte do IDF sejam usados para não europeus e os pontos de corte do IDF ou AHA / NHLBI usados para pessoas de origem europeia até que mais dados estejam disponíveis.

† Os medicamentos mais comumente usados para triglicerídeos elevados e HDL-C reduzido são fibratos e ácido nicotínico. Pode-se presumir que um paciente tomando um desses medicamentos tem triglicerídeos altos e HDL-C baixo. Ácidos graxos ω -3 em altas doses pressupõem triglicerídeos altos.

‡ A maioria dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 terá a síndrome metabólica pelos critérios propostos.

Em resumo, quadros de disfunção endotelial, resistência à insulina, dislipidemia e obesidade abdominal podem estar associados a vários fatores como: estresse oxidativo, estilo de vida não saudável (tabagismo, sedentarismo, dieta hipercalórica/hipergordurosa) e herança genética (diabetes tipo II, coronariopatia e dislipidemia), sendo que, o estresse oxidativo exerce papel relevante na patogênese dos eventos descritos (FERREIRA, CORREA e FREIRE, 2011).

Dentre muitos fatores de risco, um dos que mais se destaca é o consumo crônico de frutose, no qual sugere-se ser o responsável pelo composto lipogênico da SM associado ao acúmulo de gordura (TASKINEN, PACKARD e BORÉN, 2019). O

consumo crônico de frutose tem mostrado grande participação no desenvolvimento de distúrbios metabólicos como: hiperglicemia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina em humanos e em modelo experimental (BRITO et al., 2008; DE ANGELIS et al., 2012; HANNOU et al., 2018). Estudos vêm utilizando a frutose para indução de SM em camundongos e ratos, para melhor compreensão e realização de possíveis intervenções, a exemplo do treinamento físico (BRITO-MONZANI et al., 2017; CONTI et al., 2015; DA PALMA et al., 2016; DE ANGELIS et al., 2012). Os critérios mais utilizados para diagnóstico do desenvolvimento de SM nesses estudos com modelos experimentais são os da NCEP, de acordo com a tabela 1. O metabolismo da frutose gera aumento na produção de EROs por vários mecanismos (JEGATHEESAN e DE BANDT, 2017):

1. Promove mais danos hepatocelulares por conta da sua estrutura;
2. Produz mais ácido úrico pelo acúmulo de AMP, devido a fosforilação da frutose no fígado;
3. Produz outras moléculas como o metilglioxal (MG), um potente agente glicante que leva ao estresse celular e alteração da sinalização da insulina;
4. Gera disfunção mitocondrial induzida pela lipotoxicidade relacionada à perturbação do metabolismo lipídico hepático induzida pela frutose.

As modificações causadas pela dieta rica em frutose prejudicam a função do músculo, reduzindo a massa muscular através da queda da atividade do complexo de rapamicina (mTOR) 1, reduzindo a síntese de proteínas e aumentando a inflamação local, culminando com a produção exacerbada de EROs no músculo esquelético, devido as disfunções listadas acima (JEGATHEESAN e DE BANDT, 2017).

2.2 Estresse Oxidativo Muscular

Por volta do século 20, os radicais livres existentes em sistemas químicos foram demonstrados (GOMBERG, 1990), e mesmo assim, não se acreditava que fosse possível existir *in vivo* (PRYOR, 1968). Posteriormente, a ideia era que, as EROs só estavam envolvidas em muitas doenças, assim como, no processo de envelhecimento (HARMAN, 1956).

Esses achados se basearam na descoberta de que, as EROs reagem com macromoléculas biológicas, causando oxidação, podendo resultar em perda de função (BARTOSZ, 2009). As EROs incluem radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), que é altamente reativa, formando outras espécies menos reativas, dentre as quais o superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (HALLIWELL, 1987).

Organismos aeróbios possuem um sistema de defesa antioxidante enzimático que incluem as enzimas: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). Também, existe os antioxidantes não enzimáticos, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos (POWERS et al., 2011; DORMANDY, 1978; SIES, 1986; SCHNEIDER e OLIVEIRA, 2004). A remoção das EROs ocorre de maneira rápida antes de causar disfunção celular e conseqüentemente apoptose, porém, sempre há um desequilíbrio (estresse oxidativo) para que haja uma adaptação do sistema de defesa antioxidante (SIES, 1997).

O músculo esquelético corresponde aproximadamente a 40% da massa total do corpo. É um tecido muito maleável que suporta a ação de vários agentes estressores, sendo a homeostase celular deste tecido muito importante na prevenção de estresse e de doenças crônicas, contribuindo também com aminoácidos para o controle da glicemia em jejum (BEYFUSS e HOOD, 2018; FRONTERA e OCHALA, 2015). Do ponto de vista metabólico, o músculo esquelético contribui para o metabolismo energético basal, armazena substratos importantes como aminoácidos e carboidratos, produz calor para a manutenção da temperatura central, consumo da maior parte do oxigênio e fornecimento de energia para atividade física e exercícios (FRONTERA e OCHALA, 2015). Assim, como outros tecidos, as células do músculo esquelético também produzem EROs, e podem ser prejudicadas com o estresse oxidativo (CARRIER, 2017). Essa produção de EROs ($\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2^{\cdot-}$ e H_2O_2) ocorre pela contração muscular, influenciando na capacidade do músculo de produzir força (POWERS, RADAK e JI, 2016). Há evidência de que, o óxido nítrico (NO) também modula a produção de força no músculo, tornando-se reduzida por doadores de NO e aumentada com eliminadores de NO, como também pela inibição do óxido nítrico sintase (NOS) (POWERS e JACKSON, 2008). O músculo esquelético por ser grande consumidor de oxigênio, produz EROs nas fibras musculares pela fosforilação oxidativa da respiração celular nas mitocôndrias,

no citosol e nas membranas, também por enzimas como: xantina oxidase, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e óxido nítrico sintase (GOMES et al., 2017). Dessa forma, pode ocorrer aumento na lipoperoxidação de membrana (POWERS, RADAK e JI, 2016). A regeneração muscular pós lesão causada por exercício, envelhecimento ou distrofias musculares depende da atuação de células satélite (células tronco musculares), porém essa atuação pode ser influenciada por células endoteliais, intersticiais e inflamatórias, sendo o estresse oxidativo o ponto de partida inicial para o processo de regeneração muscular (LE MOAL et al., 2017). Por outro lado, o tecido muscular esquelético tem grande potencial para produzir enzimas antioxidantes gerando um equilíbrio no estresse oxidativo muscular (POWERS, RADAK e JI, 2016).

O exercício físico agudamente estimula a produção de EROs e pode causar danos ao tecido muscular esquelético, quando submetido a contrações excêntricas gerando alterações estruturais e funcionais (CLARKSON, 1997; MCCUTCHEON, BYRD e HODGSON, 1992). Por outro lado, o exercício físico crônico não demonstra aumento no dano oxidativo do tecido muscular esquelético (ALESSIO e GOLDFARB, 1988; AZIZBEIGI et al., 2013; VENDITTI e DI MEO, 1996, 1997). A adaptação ao exercício físico aumenta a produção de enzimas antioxidantes em função da intensidade e duração do exercício, devido a um equilíbrio dose-resposta (POWERS, RADAK e JI, 2016).

2.3 Treinamento Físico

O treinamento físico induz adaptações como melhora da função muscular, aumento da sensibilidade à insulina, proteção contra distúrbios metabólicos, aumento da massa mitocondrial e potencialização do sistema antioxidante (EGAN; ZIERATH, 2013). Porém, os benefícios da adaptação ao treinamento físico e na capacidade do exercício vistas no músculo esquelético, são baseadas em efeitos agudos cumulativos, gerando mudanças na expressão gênica, alterando uma variedade de produtos do gene do DNA nuclear e mitocondrial (mtDNA) (HAWLEY, 2002; PERRY et al., 2010).

O músculo esquelético responde de maneira específica aos tipos de treinamento físico (aeróbio ou resistido). O treinamento físico aeróbio determina uma

transformação do tipo de fibra, aumentando massa mitocondrial, aumentando a vascularização que, é necessária para oxigenação mitocondrial e outras adaptações (PRIOR, YANG e TERJUNG, 2004; YAN et al., 2011). O aumento do conteúdo de enzimas no ciclo de Krebs (succinato desidrogenase (SDH), citrato sintase (CS) e citocromo oxidase (COX)) e da fosforilação oxidativa acompanham o aumento da densidade mitocondrial, assim as capacidades oxidativas no músculo esquelético são elevadas (REICHMANN et al., 1985).

Por outro lado, o treinamento físico resistido induz hipertrofia muscular, ganho de força e ajustes funcionais (LOPEZ et al., 2018; NARICI et al., 1996; SALE, 1988). O treinamento físico resistido é indicado para idosos por reduzir a sarcopenia e fragilidade (CADORE et al., 2014; DOHERTY, 2003), também é recomendado para adultos saudáveis e hipertensos, por reduzir as chances de hipertensão ou baixar a pressão arterial (POLITO, PAPST e GOESSLER, 2021; CORNELISSEN e FAGARD, 2005) e o risco de outras doenças cardiovasculares (SCHROEDER et al., 2019; TANASESCU et al., 2002).

Evidências mostram que o treinamento físico aeróbio e o resistido podem melhorar a ação da insulina e metabolismo da glicose (WOJTASZEWSKI e RICHTER, 2006), estimular a biogênese mitocondrial (PESTA et al., 2011), aumentar a densidade mitocondrial e unidades miofibrilares do músculo esquelético (DAVIES; PACKER e BROOKS, 1981; GONYEA e SALE, 1982). Ambos os treinamentos físicos em indivíduos sedentários saudáveis aumentam a capacidade oxidativa, sem modificação na densidade mitocondrial, demonstrando que os benefícios não dependem de mudanças qualitativas nas mitocôndrias (PESTA et al., 2011).

Nesse sentido, os dois tipos de treinamento induzem proliferação mitocondrial muscular e a combinação de ambas modalidades reduzem acentuadamente o dano oxidativo em lipídeos e carboidratos, maior aumento de conteúdo nas mitocôndrias e atividades enzimáticas mitocondriais musculares, sugerindo que a combinação das duas modalidades seja mais saudável, protegendo contra os efeitos do diabetes tipo 2 (SPARKS et al., 2013). Porém, no músculo de idosos o treinamento físico demonstrou grandes adaptações energéticas, mas não estruturais e, também mostrou que somente o treinamento resistido induziu aumento na densidade mitocondrial e na secção transversal do músculo (JUBRIAS et al., 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica com foco no papel do estresse oxidativo muscular.

3.2 Específicos

- Induzir menopausa através do procedimento de ooforectomia;
- Induzir síndrome metabólica através de sobrecarga de frutose associada à predisposição genética a hipertensão;
- Destacar os parâmetros metabólicos para caracterização da síndrome metabólica;
- Comparar a capacidade funcional após aplicação dos protocolos de treinamento;
- Descrever atividade e a concentração relativas de antioxidantes endógenos do tecido muscular esquelético.

4 ARTIGO

O manuscrito será submetido ao periódico *Redox Report*, com WEBQUALIS A4 e Fator de Impacto: 2.753.

Treinamento físico aeróbio e resistido atenuam a resistência à insulina e influenciam mudanças no perfil antioxidante muscular em modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica.

Adeilson Serra Mendes Vieira^{1,3}, Jerdianny Silva Serejo³, Rafael Durans Pereira³, Karoline da Silva Dias³, Jadna Maryane Pereira Costa³, Antonio Cardoso de Oliveira Neto³, Danielle da Silva Dias², Kátia De Angelis², Cristiano Teixeira Mostarda^{1,3,4}, Janaina de Oliveira Brito-Monzani^{1,3,4}.

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD) - Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Brasil.

²Professor adjunto – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

³Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício (LACORE) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

⁴Professor adjunto - Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Brasil.

Autor Correspondente: Janaina de Oliveira Brito Monzani, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária Dom Delgado, São Luís, MA, Brasil; CEP: 65085-580; Telefone: +05511967928430; e-mail: janaina.monzani@ufma.br

Resumo

Introdução: A menopausa associada com outros fatores de risco cardiovascular, causam um prejuízo à saúde da mulher e podem exacerbar o perfil de estresse oxidativo nos tecidos corporais. Por outro lado, sabe-se que o exercício físico é um método eficaz no tratamento e/ou prevenção em diferentes situações no que se refere a prejuízo na saúde. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica com foco no papel do estresse oxidativo muscular. **Métodos:** Foram utilizadas 8 ratas Wistar e 40 SHR fêmeas divididas igualmente em 6 grupos. Foram avaliados parâmetros metabólicos, de capacidade funcional, o dano causado às proteínas e a membrana celular, bem como, a atividade da enzima superóxido dismutase e concentração da enzima catalase. **Resultados:** O treinamento físico aeróbio foi eficaz em melhorar a capacidade funcional, reduzir a glicemia, atenuar a trigliceridemia e a atividade da enzima SOD. Por outro lado, o treinamento físico resistido foi eficaz em melhorar também a capacidade funcional, o peso corporal e atenuar a concentração da enzima CAT. **Conclusão:** Os treinamentos físicos

melhoram a capacidade funcional e podem atenuar/reduzir parâmetros metabólicos e do perfil antioxidante.

Palavras-chave: Treinamento físico. Menopausa. Síndrome metabólica. Estresse oxidativo. Músculo esquelético.

Introdução

Estima-se que até 2030, 1,2 bilhão de mulheres no mundo estarão na menopausa ou pós-menopausa (1). Com o advento da menopausa, são observadas alterações como redução na capacidade física, na força muscular e na massa óssea, bem como aumento do peso corporal e da prevalência de doenças (2).

A privação de hormônios ovarianos reduz os níveis de estrogênio, causando diversas consequências no organismo da mulher como aumento da pressão arterial, riscos cardiovasculares e a longo prazo, osteoporose (3). Além disso, há também evidências de aumento do estresse oxidativo na pós-menopausa, caracterizado por aumento da lipoperoxidação de membrana e redução de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) (4,5).

O organismo humano, em condição biológica, sofre com o desequilíbrio de substâncias geradas pelo processo de respiração e sinalização celular denominadas espécies reativas de oxigênio (EROs) (6,7). A desintoxicação ocorre através de sistemas biológicos que atuam na remoção ou reparação de danos causados por tais substâncias, a exemplo do sistema de defesa antioxidante, cuja função é inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres e espécies reativas não radicalares (8,9). O desequilíbrio entre a produção de EROs e o sistema antioxidante é, o que denominamos de estresse oxidativo (10).

Estudos evidenciam o papel importante do estresse oxidativo na Síndrome Metabólica (SM), principalmente relacionado ao desenvolvimento de doenças/disfunções como: o diabetes tipo 2, a obesidade, a hipertensão, a aterosclerose e a resistência à insulina (11,12). O desenvolvimento dessas doenças/disfunções pode ser intensificado pelo consumo exacerbado de açúcares simples, como a frutose, muito utilizada em produtos industrializados (13).

O treinamento físico tem se destacado como uma estratégia não farmacológica utilizada para combater os efeitos negativos da pós-menopausa e SM (4,14–16).

Visto isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em um modelo experimental de menopausa e síndrome metabólica com foco no papel do estresse oxidativo muscular.

Métodos

Declaração ética

Este estudo é do tipo experimental in vivo, assim, todos os procedimentos e protocolos cirúrgicos seguiram as recomendações do Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório do *National Institutes of Health* (NIH Publication No. 85-23, revisto em 1996) e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Nove de Julho (protocolos 01/2008 e AN002/2012).

Amostra

Foram utilizadas 8 ratas Wistar e 40 SHR fêmeas, pesando em torno de 50g, provenientes do biotério da Universidade de São Paulo que, foram mantidas no Biotério da Universidade Nove de Julho. Os animais foram mantidos em gaiolas (máximo 5 animais por caixa), em ambiente com temperatura controlada (22 - 24°C) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro-escuro, invertido). Os animais foram avaliados clinicamente uma vez por dia e o peso corporal foi medido semanalmente. Os animais foram divididos igualmente em seis grupos: normotensas (C), hipertensas (H), hipertensas ooforectomizadas (HO), hipertensas ooforectomizadas tratadas com frutose (HOF), ooforectomizadas tratadas com frutose e submetidas ao treinamento físico aeróbio (HOFTa) e ooforectomizadas tratadas com frutose e submetidas ao treinamento físico resistido (HOFTTr).

Sobrecarga de frutose

Foi administrada na água de beber (100 g/L), durante 19 semanas nos grupos HOF, HOFTa e HOFTTr. Os animais de todos os grupos receberam ração e água ad libitum (17,18).

Ooforectomia

Após 10 semanas de sobrecarga de frutose, os animais foram anestesiados (80 mg/kg cetamina e 12 mg/kg xilazina), e os ovidutos foram seccionados e os

ovários removidos, com descrição detalhada em artigo previamente publicado (19).

Treinamento físico aeróbio

O teste de esforço consistiu 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 pelos animais. O critério utilizado para a determinação da exaustão do animal e interrupção do teste foi o momento em que o animal perdeu a capacidade de correr mediante o incremento de velocidade da esteira (20). Uma semana após a ooforectomia, o grupo HOFTa foi submetido ao protocolo de treino (50-70% da velocidade máxima alcançada no teste de esforço) por 60 minutos, 5 dias por semana em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas (21).

Treinamento físico resistido

O teste de carga máxima foi realizado em uma escada adaptada para ratos com aproximadamente 54 degraus verticais de 1,0 cm. Durante o período de adaptação, os animais foram colocados nos degraus inferiores e adaptados ao ato de escalar durante 5 dias consecutivos. No topo da escada, os animais encontraram uma gaiola onde descansaram por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais subissem a escada voluntariamente 3 vezes consecutivas. Para determinação da carga máxima, os animais realizaram no máximo 6 escaladas com cargas progressivas. Na escalada inicial aplicou-se 75% do peso corporal do animal. Após completar o carregamento dessa carga com sucesso, a carga foi aumentada 15%, 25% e 40% do peso corporal do teste realizado na 1^a, 4^a e 8^a semana, respectivamente (22). O protocolo de treinamento físico resistido foi realizado utilizando o valor normalizado da carga máxima de cada animal do grupo HOFTr, e ajustado semanalmente, de acordo com o peso corporal do animal. O treinamento foi realizado durante 8 semanas, 5 dias por semana e com intensidade moderada (40-60% da carga máxima) com 15 escaladas por sessão e com 1 minuto de intervalo entre as subidas (13).

Teste de tolerância à insulina

Os animais foram submetidos à jejum de 2 horas, foram anestesiados com

pentobarbital sódico (40 mg/kg), e receberam uma injeção endovenosa de insulina (0,75 U/kg peso corporal). A glicose plasmática foi medida a partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal utilizando-se de um glicosímetro (Accucheck, Roche) nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina. Os valores de glicemia dos minutos 4 a 16, usou-se para calcular a constante de queda da glicose sanguínea (Kitt) (23).

Determinação dos Níveis Sanguíneos de Glicose e Triglicerídeos

Ao final dos protocolos, níveis sanguíneos de glicemia e triglicerídeos foram determinados através da coleta de 1 ml de sangue através do capilar ocular após 4 horas de jejum. A glicemia e os triglicerídeos serão obtidos através dos aparelhos Accuchecke e Accutrend da Roche, respectivamente através de tiras reagentes.

Preparação de tecidos

Após o protocolo, os animais foram pesados e eutanasiados por decapitação. O músculo gastrocnêmio foi coletado e homogeneizado durante 30 segundos em um homogeneizador Ultra-Turrax, com KCl 1,15% e fluoreto de fenil metil sulfonila (PMSF), na concentração de 100mmol/L em isopropanol e na quantidade de 10µL/ml de KCl adicionado. Em seguida, os homogeneizados foram centrifugados por 10 minutos a 3000 g, em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (Eppendorf, 5804-R), e o sobrenadante foi congelado em freezer a -70°C para as dosagens (24).

Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Para o ensaio TBARS, ácido tricloroacético (10%, p/v) foi adicionado ao homogenato para precipitar proteínas e acidificar as amostras. Esta mistura foi então centrifugada (10000 g, 3 minutos), a amostra livre de proteína foi extraída e ácido tiobarbitúrico (0,67%, p/v) foi adicionado ao meio de reação. Os tubos foram colocados em banho-maria (100° C) por 15 minutos. As absorvâncias foram medidas a 535 nm usando um espectrofotômetro (Biospectro). Os resultados são expressos em µmol por miligrama de proteína (25).

Dosagem de Carbonilas (Dano a proteínas)

O ensaio para detecção das carbonilas é uma das técnicas utilizadas para a

determinação de proteínas modificadas oxidativamente (26). A técnica se baseia na reação das proteínas oxidadas do tecido muscular 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 absorvância das carbonilas foi medida em um espectrofotômetro (Biospectro) em um 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).

Atividade e concentração de enzimas antioxidantes

A quantificação da atividade da SOD, expressa em U/mg de proteína, foi baseada na inibição da reação entre $O_2^{\cdot-}$ e o pirogalol (27). A concentração de CAT foi determinada medindo a diminuição da absorvância de H_2O_2 a 240 nm. A concentração de CAT foi expressa como $\mu\text{mol } H_2O_2$ reduzido / min / mg de proteína (28). A redução das absorvâncias foi monitorada no espectrofotômetro (Biospectro).

Análise estatística

Para o teste de normalidade foi utilizado teste de *Shapiro-Wilk*. O Teste de análise de variância (ANOVA) *two way* seguido do *post hoc* de *Tukey* para análise dos dados. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. O programa *GraphPad Prism 5* foi utilizado para às análises.

Resultados

O peso do grupo H reduziu em relação aos demais grupos e o grupo HOFT_r reduziu o peso em relação aos grupos C, HO, HOF e HOFT_a ($p < 0,0001$; tabela 3).

A glicemia aumentou nos grupos HOF e HOFT_r em relação ao grupo C, reduziu no grupo HOFT_a em relação ao grupo HOF e aumento no grupo HOFT_r em relação aos grupos C e HOFT_a ($p < 0,0001$; tabela 3). Os triglicérides aumentaram nos grupos HOF e HOFT_r em relação aos grupos C, H e HO ($p < 0,0003$; tabela 3). Já o teste de tolerância à insulina apresentou redução do grupo HOF em relação ao grupo HO ($p < 0,02$; tabela 3).

Tanto no teste de esforço máximo quanto no teste de carga máxima, todos os

outros grupos aumentaram em relação ao C e os grupos HOFTa e HOFTTr aumentaram em relação aos grupos H, HO e HOF respectivamente ($p < 0,0001$; tabela 3).

Tabela 3. Avaliações metabólicas e capacidades físicas de ratas Wistar e SHR ooforectomizadas, com sobrecarga de frutose e treinadas após 19 semanas.

	C (n=8)	H (n=8)	HO (n=8)	HOF (n=8)	HOFTa (n=8)	HOFTTr (n=8)
Peso (g)	263±11,2 8	193±15,8 4*	266±7,92 †	260±7,92†	263±13,20 †	245±7,92*† ¥#§
GLI (mg/dL)	77±3,17	83±13,20	84±5,28	94±5,54*	79±4,75#	92±12,41*§
TRG (mg/dL)	126±19,8	132±11,1	125±17,2	157±21,1*† ¥	148±19,5	160±18,2*† ¥
ITT (%/min)	4,40±0,8 4	4,17±0,74	4,69±0,8 7	3,42±0,71¥	4,02±0,40	4,20±0,53
TEM (min)	18±4,01	25±1,64*	22±1,62*	22±3,17*	30±0,87*† ¥#	----
TCM (g)	205±29,0 4	364±52,8 0*	333±97,6 8*	412±52,80*	----	550±39,60* †¥#

Dados são apresentados em média ± desvio padrão. * $p < 0,05$ vs C; † $p < 0,05$ vs H; ¥ $p < 0,05$ vs HO; # $p < 0,05$ vs HOF; § $p < 0,05$ vs HOFTa. GLI: glicemia; TRG: Triglicerídeos; ITT: teste de tolerância à insulina; TEM: teste de esforço máximo; TCM: teste de carga máxima.

Em relação a TBARS, houve diferença nos grupos HOF e HOFTTr em relação aos grupos H e HO ($p < 0,0004$; tabela 4). Nas carbonilas não houve diferenças.

Já na concentração da enzima CAT, houve aumento nos grupos H, HO, HOF e HOFTa em relação ao grupo C. Além de, redução no grupo HOFTTr em relação ao grupo H ($p < 0,0005$; tabela 4).

A atividade da enzima SOD, demonstrou redução no grupo HOF em relação aos grupos C e H, assim como, do grupo HOFTTr em relação aos grupos C, H, HO e HOFTa ($p < 0,0003$; tabela 4).

Tabela 4. Avaliações de estresse oxidativo no tecido muscular esquelético de ratas Wistar e SHR ooforectomizadas após 19 semanas.

	C (n=8)	H (n=8)	HO (n=8)	HOF (n=8)	HOFTa (n=8)	HOFTr (n=8)
TBARS (μ mol/mg proteína)	1,1 \pm 0,3 7	0,34 \pm 0,2 4	0,53 \pm 0,2 6	1,48 \pm 0,79† ¥	1,08 \pm 0,5 3	1,4 \pm 0,79†¥
Carbonil as (nmol/mg proteína)	2,48 \pm 0, 50	2,41 \pm 0,4 8	2,51 \pm 0,3 4	3,4 \pm 0,98	2,13 \pm 0,8 4	2,64 \pm 1,40
CAT (nmol/mg proteína)	0,09 \pm 0, 03	0,21 \pm 0,0 5*	0,18 \pm 0,0 3*	0,19 \pm 0,08*	0,17 \pm 0,0 3*	0,12 \pm 0,07†
SOD (USOD/m g proteína)	22 \pm 7,08	23,16 \pm 1, 98	21,05 \pm 4, 07	16,34 \pm 3,09 *†	20,4 \pm 3,3 8	14,41 \pm 1,35*† ¥§

Dados são apresentados como média \pm desvio padrão. * p<0,05 vs C; † p<0,05 vs H; ¥ p<0,05 vs HO; § p<0,05 vs HOFTa. TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT: catalase; SOD: superóxido dismutase.

Discussão

O principal achado foi que o tecido muscular esquelético não sofreu aumento no dano gerado pelo estresse oxidativo, mesmo com consumo crônico de frutose associado a privação de hormônios ovarianos e predisposição genética a hipertensão. Além disso, o treinamento físico aeróbio atenuou a redução da atividade da enzima superóxido dismutase, enquanto que, o treinamento físico resistido atenuou o aumento da concentração da enzima catalase.

O consumo crônico de frutose desencadeia distúrbios metabólicos. Dieta rica em frutose contribui para a elevação da glicemia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina tanto em humanos quanto em modelos experimentais (29–31).

O fígado é o órgão responsável pelo metabolismo intermediário da frutose

(32), que pode ser utilizada na cadeia oxidativa ou contribuir com carbonos para síntese lipídica, armazenando-se somente na forma de triglicerídeos (30,33). O excesso de triglicerídeos causado pelo consumo crônico de frutose tem papel importante na resistência à insulina e na hiperglicemia (33). A redução do estrogênio também está associada ao descontrole da homeostase metabólica, possibilitando o desenvolvimento de obesidade e diabetes tipo 2 em humanos e modelos experimentais (34,35).

No presente estudo, houve aumento da glicemia, triglicerídeos e perda de sensibilidade à insulina nos grupos com associação de fatores de risco. Porém, o treinamento físico aeróbio foi eficaz em atenuar/reduzir esses parâmetros. Um artigo de revisão demonstrou que o treinamento físico aeróbio reduz a glicemia e a hemoglobina glicada em mulheres, homens e modelos experimentais, tanto saudáveis quanto com diabetes tipo 2 (36), pois este atua metabolicamente na regulação da homeostase da glicose, estimulando sua captação pelo músculo esquelético via transportador de glicose 4 (GLUT4) (37). Em relação aos triglicerídeos, a redução gerada pelo treinamento físico aeróbio ocorre pelo maior recrutamento deste substrato para produção de energia, pois melhora a oxidação lipídica e a biodisponibilidade de lipídeos séricos (33).

Sabe-se que, a resistência à insulina aumenta o risco de mortalidade cardiovascular por maior atividade simpática, devido a aumento na liberação de epinefrina em humanos (31). Porém, no presente estudo ambos os treinamentos físicos atenuaram o prejuízo causado pela associação de fatores de risco na sensibilidade à insulina. Ambos os treinamentos físicos são eficazes em aumentar a sensibilidade à insulina em vários públicos incluindo idosos, mulheres na pós-menopausa, hipertensos e com diabetes tipo 2, primeiro por reduzir a sobrecarga na via insulínica e segundo por regularizar a fosforilação de substratos do receptor de insulina (IRS 1/2) (38). Além disso, o treinamento físico resistido reduziu o peso corporal. Isso pode ser explicado por um maior gasto energético antes e após sessão de treinamento devido aumento da massa muscular, gerando maior taxa metabólica basal, gasto de energia e oxidação de gorduras (Sousa, 2014). No entanto, após 5 meses de treinamento físico resistido não houve redução do peso corporal em idosos com SM (homens e mulheres) (39).

A avaliação do teste de esforço máximo, demonstrou aumento da capacidade

aeróbia estimada em ratas treinadas aerobiamente. Evidências demonstram relação entre intensidade de teste em esteira ergométrica e consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) (40), assim como, ratas submetidas ao treinamento físico resistido, aumentaram a capacidade de carga máxima. Esses achados, demonstram a eficácia de ambos os treinamentos físicos nesse parâmetro, mesmo com o prejuízo gerado pela associação de fatores de risco, corroborando com os resultados obtidos em ratas hipertensas ooforectomizadas (4).

Em nosso estudo o consumo crônico de frutose, não gerou aumento na lipoperoxidação de membrana. Vale salientar que, no estudo de Conti e colaboradores, foi demonstrado o aumento da lipoperoxidação de membrana nos animais submetidos a associação de fatores de risco (41). No tecido muscular de ratos Wistar de ambos os gêneros submetidos ao treinamento físico aeróbio, não houve lipoperoxidação de membrana após seis semanas de treinamento (42). Em outros tecidos como o cardíaco e o renal os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado reduziram a lipoperoxidação de membrana causado por associação de fatores de risco (4,33,43). No plasma sanguíneo os treinamentos físicos aeróbio e resistido não foram eficazes em reduzir a lipoperoxidação de membrana em ratos hipertensos (44).

As carbonilas não demonstraram dano as proteínas no tecido muscular. Pois, parece que o tecido muscular esquelético consegue se adaptar as ações do estresse oxidativo, intensificando os mecanismos protetores antioxidantes, reduzindo assim o dano às proteínas (45,46). Na avaliação do tecido renal de ratas, os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado reduziram o dano gerado pela associação de fatores de risco (4,33,43). Por outro lado, o treinamento físico combinado foi ineficaz em reduzir esse parâmetro no tecido cardíaco (43).

Na concentração da enzima CAT houve um aumento nos demais grupos em relação ao grupo C, sugerindo que a hipertensão contribui consideravelmente para o aumento deste parâmetro. Porém, o treinamento físico resistido atenuou o aumento demonstrado nos demais grupos. No entanto, isso não pode ser descartado como benefício, pois há evidência de que superexpressão de CAT no tecido renal pode proporcionar elevação da pressão arterial em camundongos sensíveis ao sal (47), tendência percebida nos grupos com hipertensão, nos quais houve aumento da concentração de CAT. Estudos em ratos hipertensos e normotensos demonstraram

que os treinamentos físicos aeróbio e resistido reduzem a concentração de CAT no tecido muscular e no plasma (42,44). Em ratas hipertensas ooforectomizadas a concentração de CAT aumentou mais com o treinamento físico aeróbio do que com resistido no tecido cardíaco (4). Em modelo similar ao do presente estudo não houve alteração da concentração de CAT no tecido renal, mesmo com realização de treinamentos físicos (33). Já com treinamento físico combinado esse modelo teve a concentração de CAT normalizada no tecido cardíaco (43).

A atividade da SOD teve a redução atenuada pelo treinamento físico aeróbio e o treinamento físico resistido manteve a atividade reduzida. Outro estudo demonstrou redução da atividade da enzima SOD no tecido muscular em ratos saudáveis pós treinamento físico aeróbio, diferente do presente estudo (42). Dieta rica em gordura + frutose durante 8 semanas em modelo de hipertensão, também foi capaz de promover aumento da atividade da enzima SOD no tecido muscular (48). Tanto o treinamento físico aeróbio quanto o resistido demonstraram aumento da atividade da SOD nos tecidos renal e cardíaco em modelos experimentais de menopausa e SM (4,33), no plasma de ratos hipertensos e normotensos (44), ainda que, em alguns casos possa não alterar no tecido cardíaco (29). O treinamento físico combinado nos tecidos cardíaco e renal também demonstrou aumento (43).

Como limitações apresentamos a falta da verificação da enzima glutathione peroxidase, utilização da técnica de balanço redox e quimioluminescência, padrão ouro para avaliação de estresse oxidativo. Por tanto, apresentamos como perspectivas futuras a inserção dessas técnicas. Além de, investigar marcadores inflamatórios como: IL-6, IL-10 e TNF- α para possíveis correlações. Quantificar a concentração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para auxiliar na verificação da ação antioxidante. Também verificar antioxidantes não enzimáticos para fazer um balanço, utilizando este modelo experimental submetido ao treinamento físico.

Conclusão

O modelo experimental de menopausa e SM demonstrou prejuízos metabólicos e variação nas enzimas antioxidantes no grupo com associação de fatores de risco. No entanto, o treinamento físico aeróbio foi capaz de melhorar a capacidade funcional, reduzir a glicemia, atenuar a trigliceridemia, a resistência à

insulina e a atividade da enzima SOD. Por outro lado, o treinamento físico resistido também melhorou a capacidade funcional, atenuou a resistência à insulina e a concentração da enzima CAT.

Dessa forma, o treinamento físico além de melhorar a capacidade funcional, pode auxiliar no perfil metabólico e no perfil antioxidante. Assim, hipotetizamos que essas informações podem contribuir para o tratamento de mulheres pós menopausadas que possuem comorbidades associadas.

Referências

1. Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evidence-Based Integr Med*. 2019 Mar 12;24:1–14.
2. Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: Its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):287–302.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):598.
4. da Palma RK, Moraes-Silva IC, da Silva Dias D, Shimojo GL, Conti FF, Bernardes N, et al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. *J Appl Physiol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3];121:1031–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/jappphysiol.00130.2016>
5. Lima SMRR, Belló-Klein A, Flues K, Paulini J, Monte O, Irigoyen MC, et al. Effects of 17 β -estradiol replacement on cardiac oxidative damage in rats submitted to ovarian hormone deprivation. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2007;29(1):27–33.
6. Kim JD, McCarter RJM, Yu BP. Influence of age, exercise, and dietary restriction on oxidative stress in rats. *Aging Clin Exp Res*. 1996;8(2):123–9.
7. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PCL, de Souza CT, et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(6):1239–46.
8. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug 1;72(2 SUPPL.):637S-646S.

9. Koury JC, Donangelo CM. Zinc, oxidative stress and physical activity. *Rev Nutr.* 2003;16(4):433–41.
10. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, et al. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget.* 2017;8(12):20428–40.
11. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 May 1;24(5):816–23.
12. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:19.
13. Conti FF, Brito J de O, Bernardes N, Dias D da S, Malfitano C, Morris M, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: Autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(12):R1532–9.
14. Brooks S, Brnayan KW, DeVallance E, Skinner R, Lemaster K, Sheets JW, et al. Psychological stress-induced cerebrovascular dysfunction: the role of metabolic syndrome and exercise. *Exp Physiol.* 2018 May 1;103(5):761–76.
15. Lin YY, Lee S Da. Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 1;19(9):2523.
16. Zhang C, Wang Q, Liu S, Ding X, Wang S, Wang H. [Influence of aerobic exercise on oxidative stress and PPAR α in myocardium in metabolic syndrome rats]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2018;47(5):789–97.
17. Brito JO, Ponciano K, Figueroa D, Bernardes N, Sanches ÍC, Irigoyen MC, et al. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. *Braz J Med Biol Res [Internet].* 2008;41(41):804–8. Available from: www.bjournal.com.br
18. Suzuki M, Nomura C, Odaka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol.* 1997;74(4):297–302.
19. Flues K, Paulini J, Brito S, Sanches IC, Consolim-Colombo F, Irigoyen M-C, et al. Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular

- benefits after ovarian hormones deprivation. *Maturitas*. 2010;65:267–71.
20. Rodrigues B, Feriani DJ, Gambassi BB, Irigoyen MC, Angelis K De, Coelho-Júnior HJ. Exercise training on cardiovascular diseases: Role of animal models in the elucidation of the mechanisms. *Motriz*. 2017;23:e101624.
 21. De Brito-Monzani JO, Sanches IC, Bernardes N, Ponciano K, Moraes-Silva IC, Irigoyen MC, et al. Hypertension induces additional cardiometabolic impairments and attenuates aerobic exercise training adaptations in fructose-fed ovariectomized rats. *Hypertens Res*. 2018 Feb 1;41(2):88–95.
 22. Sanches IC, de Oliveira Brito, Janaina Candido GO, da Silva Dias D, Jorge L, Irigoyen M-CM, De Angelis K. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. *Menopause*. 2012;19(5):562–8.
 23. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Feb 1;68(2):374–8.
 24. Gonzalez Flecha B, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic Biol Med*. 1991 Jan 1;10(2):93–100.
 25. Buege JA, Aust SD. Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978 Jan 1;52(C):302–10.
 26. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 1994 Jan 1;233(C):357–63.
 27. Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in tissues and plasma from New Zealand black mice, nude mice and normal BALB/c mice. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* [Internet]. 1985 [cited 2020 Nov 30];148(1–2):129–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3969077/>
 28. Aebi H. [13] Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105(C):121–6.
 29. Brito-Monzani J de O, Sanches I, Bernardes N, Ponciano K, Moraes-Silva IC, Irigoyen M-C, et al. Hypertension induces additional cardiometabolic impairments and attenuates aerobic exercise training adaptations in fructose-fed ovariectomized rats. *Hypertens Res*. 2017;41(8):88–95.
 30. Taskinen, Packard, Borén. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome.

- Nutrients. 2019;11(9):1987.
31. de Angelis K, Senador DD, Mostarda C, Irigoyen MC, Morris M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(8):R950–7.
 32. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2018;128(2):545–55.
 33. Brito-Monzani JO, Stoyell-Conti FF, Shecaira TP, dos Santos Ferreira Silva MP, da Silva Dias D, Bernardes N, et al. Aerobic or resistance training improves autonomic control of circulation in oophorectomized rats with cardiometabolic dysfunctions: Impact on renal oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2021;145(2020):111181.
 34. Yan H, Yang W, Zhou F, Li X, Pan Q, Shen Z, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1. *Diabetes*. 2019;68(2):291–304.
 35. de Souza Santos R, Camargo RL, Vanzela EC, Batista TM, Morato PN, Leite NC, et al. Diet-induced glucose homeostasis dysregulation is enhanced by taurine supplementation in ovariectomized mice. *Amino Acids*. 2018;50(3–4):469–77.
 36. Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. *Nutrients*. 2019;11(2432):1–24.
 37. Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci*. 2016;25(3):546–58.
 38. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1–58.
 39. Normandin E, Chmelo E, Lyles MF, Marsh AP, Nicklas BJ. Effect of Resistance Training and Caloric Restriction on the Metabolic Syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(3):413–9.
 40. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren M V., Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc*

- Diabetol. 2007;6(38):1–7.
41. Conti FF, Brito JDO, Bernardes N, Dias S, Sanches IC, Malfitano C, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(185):1–7.
 42. Farhat F, Amérand A, Simon B, Guegueniat N, Moisan C. Gender-dependent differences of mitochondrial function and oxidative stress in rat skeletal muscle at rest and after exercise training. *Redox Rep.* 2017;22(6):508–14.
 43. Conti FF, Brito J de O, Bernardes N, Dias D da S, Malfitano C, Morris M, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(12):R1532–9.
 44. Jakovljevic B, Nikolic Turnic T, Jeremic N, Jeremic J, Bradic J, Ravic M, et al. The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. *Mol Cell Biochem.* 2019;454(1–2):111–21.
 45. Moraes C De, Sampaio RC. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. *Motriz Rev Educ Física UNESP.* 2010;16(2):506–15.
 46. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P. Mediators of physical activity protection against ros-linked skeletal muscle damage. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 2;20(12):1–38.
 47. Cuevas S, Asico LD, Jose PA, Konkalmatt P. Renal Hydrogen Peroxide Production Prevents Salt-Sensitive Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(e013818):1–9.
 48. Girard A, Madani S, El Boustani ES, Belleville J, Prost J. Changes in lipid metabolism and antioxidant defense status in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats fed a diet enriched with fructose and saturated fatty acids. *Nutrition.* 2005;21(2):240–8.

5 CONCLUSÕES

A indução do modelo de menopausa já foi divulgada em estudo prévio, confirmando que houve privação de hormônios ovarianos. Os parâmetros metabólicos no presente estudo comprovaram que o modelo também é síndrome. No entanto, o treinamento físico aeróbio foi eficaz em melhorar a capacidade funcional, reduzir a glicemia, atenuar a trigliceridemia e a atividade da enzima SOD. Por outro lado, o treinamento físico resistido foi eficaz em melhorar também a capacidade funcional, o peso corporal e atenuar a concentração de CAT.

Visto isso, pensando em uma translação dos resultados encontrados, podemos contribuir com informações auxiliares para protocolos de treinamentos físicos aplicáveis no tratamento de mulheres menopausadas com fatores de risco associados.

REFERÊNCIAS

AEBI, H. [13] Catalase in Vitro. **Methods in Enzymology**, [s. l.], v. 105, n. C, p. 121–126, 1984. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6727660/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

ALBERTI, K. G. M. M.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J. C.; JAMES, W. P. T.; LORIA, C. M.; SMITH, S. C. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. **Circulation**, [s. l.], v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.

ALESSIO, H. M.; GOLDFARB, A. H. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: Adaptive response to training. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 1333–1336, 1988. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1988.64.4.1333>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

ANGELIS, K. De; SENADOR, D. D.; MOSTARDA, C.; IRIGOYEN, M. C.; MORRIS, M.; MORRIS, M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, [s. l.], v. 302, p. 950–957, 2012. Disponível em: <www.ajpregu.org>. Acesso em: 20 ago. 2018.

ARMUTCU, F.; COSKUN, Ö.; GÜREL, A.; KANTER, M.; CAN, M.; UCAR, F.; UNALACAK, M. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 540–547, 2005.

AZIZBEIGI, K.; AZARBAYJANI, M. A.; PEERI, M.; AGHA-ALINEJAD, H.; STANNARD, S. The effect of progressive resistance training on oxidative stress and antioxidant enzyme activity in erythrocytes in untrained men. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 230–238, 2013. Disponível em: <<https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/23/3/article-p230.xml>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

BARTOSZ, G. **Reactive oxygen species: Destroyers or messengers?**, Elsevier Inc., 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071092/>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

BIANCHI, G.; FOX, U.; IMBASCIATI, E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. **Life Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 339–347, 1974.

BLÜMEL, J. E.; LAVÍN, P.; VALLEJO, M. S.; SARRÁ, S. Menopause or climacteric,

just a semantic discussion or has it clinical implications? **Climacteric**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 235–241, 2014.

BONORA, E.; MOGHETTI, P.; ZANCANARO, C.; CIGOLINI, M.; QUERENA, M.; CACCIATORI, 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**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 374–378, 1989.

BRITO, J. O.; PONCIANO, K.; FIGUEROA, D.; BERNARDES, N.; SANCHES, Í. C.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. **Braz J Med Biol Res**, [s. l.], v. 41, n. 41, p. 804–808, 2008. Disponível em: <www.bjournal.com.br>

BROOKS, S.; BRNAYAN, K. W.; DEVALLANCE, E.; SKINNER, R.; LEMASTER, K.; SHEETS, J. W.; PITZER, C. R.; ASANO, S.; BRYNER, R. W.; OLFERT, I. M.; FRISBEE, J. C.; CHANTLER, P. D. Psychological stress-induced cerebrovascular dysfunction: the role of metabolic syndrome and exercise. **Experimental Physiology**, [s. l.], v. 103, n. 5, p. 761–776, 2018.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal Lipid Peroxidation. **Methods in Enzymology**, [s. l.], v. 52, n. C, p. 302–310, 1978.

CARRIER, A. **Metabolic syndrome and oxidative stress: A complex relationship**, Mary Ann Liebert Inc., 2017. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2016.6929>>. Acesso em: 24 nov. 2020.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 816–823, 2004.

CLARKSON, P. M. Eccentric exercise and muscle damage. **International Journal of Sports Medicine, Supplement**, [s. l.], v. 18, n. SUPPL. 4, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9391847/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

CLARKSON, P. M.; THOMPSON, H. S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? **American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 72, n. 2 SUPPL., p. 637S-646S, 2000.

CONTI, F. F.; BRITO, J. D. O.; BERNARDES, N.; DIAS, S.; SANCHES, I. C.; MALFITANO, C.; LLESUY, S. F.; IRIGOYEN, M.; ANGELIS, K. De. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. **BMC Cardiovascular Disorders**, [s. l.], v. 14, n. 185, p. 1–7, 2014. Disponível em: <<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-14->

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effect of resistance training on resting blood a pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 251–259, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15662209/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

DA PALMA, R. K.; MORAES-SILVA, I. C.; DA SILVA DIAS, D.; SHIMOJO, G. L.; CONTI, F. F.; BERNARDES, N.; BARBOZA, C. A.; IRIS SANCHES, X. C.; SANDER DA ROSA ARAÚJO, A.; IRIGOYEN, M.-C.; DE ANGELIS, K.; PALMA, Da R. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. **J Aool Physiol**, [s. l.], v. 121, p. 1031–1038, 2016. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/japplphysiol.00130.2016>>. Acesso em: 3 abr. 2018.

DAVIES, K. J. A.; PACKER, L.; BROOKS, G. A. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 209, n. 2, p. 539–554, 1981.

DE BRITO-MONZANI, J. O.; SANCHES, I. C.; BERNARDES, N.; PONCIANO, K.; MORAES-SILVA, I. C.; IRIGOYEN, M. C.; LLESUY, S.; DE ANGELIS, K. Hypertension induces additional cardiometabolic impairments and attenuates aerobic exercise training adaptations in fructose-fed ovariectomized rats. **Hypertension Research**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 88–95, 2018.

DI MEO, S.; NAPOLITANO, G.; VENDITTI, P. Mediators of physical activity protection against ros-linked skeletal muscle damage. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 1–38, 2019.

DOHERTY, T. J. **Invited review: Aging and sarcopenia**, American Physiological Society, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970377/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

DORMANDY, T. L. **FREE-RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANTS**, Elsevier, 1978.

DUBEY, R. K.; JACKSON, E. K.; LÜSCHER, T. F. Nitric oxide inhibits angiotensin II-induced migration of rat aortic smooth muscle cell: Role of cyclic-nucleotides and angiotensin1 receptors. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 96, n. 1, p. 141–149, 1995.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, [s. l.], v. 365, n. 9468, p. 1415–1428, 2005.

EDUARDO SANTOS, C.; SCHRANK, Y.; KUPFER, R. Análise crítica dos critérios da

OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, [s. l.], v. 5353, n. 9, p. 1096–102, 2009.

EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 162–184, 2013.

Disponível em:

<<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1550413112005037?token=F29F7948F5721C40327CD48CC585215EE2EC72F1355BD12373D953B55446D4DDFCFB2F2BB3A8926E661033D8D2755DFE>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

FARHAT, F.; AMÉRAND, A.; SIMON, B.; GUEGUENIAT, N.; MOISAN, C. Gender-dependent differences of mitochondrial function and oxidative stress in rat skeletal muscle at rest and after exercise training. **Redox Report**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 508–514, 2017.

FERREIRA, A.; CORREA, C.; FREIRE, C. Síndrome metabólica : atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. **Rev Bras Clin Med.**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 54–61, 2011.

FLUES, K.; PAULINI, J.; BRITO, S.; SANCHES, I. C.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; IRIGOYEN, M.-C.; DE ANGELIS, K. Exercise training associated with estrogen therapy induced cardiovascular benefits after ovarian hormones deprivation. **Maturitas**, [s. l.], v. 65, p. 267–271, 2010.

GIRARD, A.; MADANI, S.; EL BOUSTANI, E. S.; BELLEVILLE, J.; PROST, J. Changes in lipid metabolism and antioxidant defense status in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats fed a diet enriched with fructose and saturated fatty acids. **Nutrition**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 240–248, 2005.

GOMBERG, M. An instance of trivalent carbon: Triphenylmethyl. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 757–771, 1900. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja02049a006>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

GOMES, M. J.; MARTINEZ, P. F.; PAGAN, L. U.; DAMATTO, R. L.; CEZAR, M. D. M.; LIMA, A. R. R.; OKOSHI, K.; OKOSHI, M. P. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 20428–20440, 2017.

GONYEA, W. J.; SALE, D. Physiology of weight-lifting exercise. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s. l.], v. 63, n. 5, p. 235–237, 1982. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7073463/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

GONZALEZ FLECHA, B.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated

chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 93–100, 1991.

GORDON, B.; CHEN, S.; DURSTINE, J. L. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. **Current Sports Medicine Reports**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 253–259, 2014.

GRACIA, C. R.; FREEMAN, E. W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 585–597, 2018.

HALLIWELL, B. Oxidants and human disease: some new concepts - PubMed. **FASEB Journal**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 358–64, 1987. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2824268/>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **Journal of gerontology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 298–300, 1956. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13332224/>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

HAWLEY, J. A. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 218–222, 2002.

HERATH, H. M. M.; WEERASINGHE, N. P.; WEERARATHNA, T. P.; AMARATHUNGA, A. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome among Sri Lankan Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using WHO, NCEP-ATP III, and IDF Definitions. **International Journal of Chronic Diseases**, [s. l.], v. 2018, p. 1–8, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301106798/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

HILL, K. The demography of menopause. **Maturitas**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 113–127, 1996.

JAKOVLJEVIC, B.; NIKOLIC TURNIC, T.; JEREMIC, N.; JEREMIC, J.; BRADIC, J.; RAVIC, M.; JAKOVLJEVIC, V. L.; JELIC, D.; RADOVANOVIC, D.; PECHANOVA, O.; ZIVKOVIC, V. The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 454, n. 1–2, p. 111–121, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s11010-018-3457-y>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

JEGATHEESAN, P.; DE BANDT, J. P. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301106793/>>. Acesso em: 23 nov. 2020.

JOHNSON, A.; ROBERTS, L.; ELKINS, G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, [s. l.], v. 24, p.

1–14, 2019.

JUBRIAS, S. A.; ESSELMAN, P. C.; PRICE, L. B.; CRESS, M. E.; CONLEY, K. E. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 1663–1670, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11299253/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

KIM, J. D.; MCCARTER, R. J. M.; YU, B. P. Influence of age, exercise, and dietary restriction on oxidative stress in rats. **Aging Clinical and Experimental Research**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 123–129, 1996.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinc, oxidative stress and physical activity. **Revista de Nutricao**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 433–441, 2003.

LEEUWENBURGH, C.; FIEBIG, R.; CHANDWANEY, R.; LI LI JI. Aging and exercise training in skeletal muscle: Responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [s. l.], v. 267, n. 2 36-2, 1994.

LIMA, S. M. R. R.; BELLÓ-KLEIN, A.; FLUES, K.; PAULINI, J.; MONTE, O.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Effects of 17 β -estradiol replacement on cardiac oxidative damage in rats submitted to ovarian hormone deprivation. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 27–33, 2007.

LIN, Y. Y.; LEE, S. Da. Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 2523, 2018.

LOBO, R. A.; DAVIS, S. R.; DE VILLIERS, T. J.; GOMPEL, A.; HENDERSON, V. W.; HODIS, H. N.; LUMSDEN, M. A.; MACK, W. J.; SHAPIRO, S.; BABER, R. J. Prevention of diseases after menopause. **Climacteric**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 540–556, 2014.

MARKLUND, S. L. Superoxide dismutase isoenzymes in tissues and plasma from New Zealand black mice, nude mice and normal BALB/c mice. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [s. l.], v. 148, n. 1–2, p. 129–134, 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3969077/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

MCCUTCHEON, L. J.; BYRD, S. K.; HODGSON, D. R. Ultrastructural changes in skeletal muscle after fatiguing exercise. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 72, n. 3, p. 1111–1117, 1992. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1992.72.3.1111>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

MESSINA, G.; VALENZANO, A.; MOSCATELLI, F.; SALERNO, M.; LONIGRO, A.;

ESPOSITO, T.; MONDA, V.; CORSO, G.; MESSINA, A.; VIGGIANO, A.; TRIGGIANI, A. I.; CHIEFFI, S.; GUGLIELMI, G.; MONDA, M.; CIBELLI, G. **Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue**, Frontiers Research Foundation, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5344930/?report=abstract>. Acesso em: 6 dez. 2020.

MIZUNO, T.; MATSUI, H.; IMAMURA, A.; NUMAGUCHI, Y.; SAKAI, K.; MUROHARA, T.; OKUMURA, K. Insulin resistance increases circulating malondialdehyde-modified LDL and impairs endothelial function in healthy young men. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 455–461, 2004.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 109–142, 1991.

MORAES, C. De; SAMPAIO, R. C. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. **Motriz. Revista de Educação Física. UNESP**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 506–515, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/270025645>. Acesso em: 19 nov. 2020.

NARICI, M. V.; HOPPELER, H.; KAYSER, B.; LANDONI, L.; CLAASSEN, H.; GAVARDI, C.; CONTI, M.; CERRETELLI, P. Human quadriceps cross-sectional area, torque and neural activation during 6 months strength training. **Acta Physiologica Scandinavica**, [s. l.], v. 157, n. 2, p. 175–186, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800357/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

NORMANDIN, E.; CHMELO, E.; LYLES, M. F.; MARSH, A. P.; NICKLAS, B. J. Effect of Resistance Training and Caloric Restriction on the Metabolic Syndrome. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 413–419, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741216>. Acesso em: 28 nov. 2018.

PALMIERI, V. O.; GRATAGLIANO, I.; PORTINCASA, P.; PALASCIANO, G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. **Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 136, n. 12, p. 3022–3026, 2006.

PEREIRA, M. C.; RIBEIRO, L. Stresse, Catecolaminas e Risco Cardiovascular. **Arquivos de Medicina**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 245–253, 2012.

PERRY, C. G. R.; LALLY, J.; HOLLOWAY, G. P.; HEIGENHAUSER, G. J. F.; BONEN, A.; SPRIET, L. L. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. **Journal of Physiology**, [s. l.], v. 588, n. 23, p. 4795–4810, 2010. Disponível em: </pmc/articles/PMC3010147/?report=abstract>. Acesso em: 30 nov. 2020.

PESTA, D.; HOPPEL, F.; MACEK, C.; MESSNER, H.; FAULHABER, M.; KOBEL, C.; PARSON, W.; BURTSCHER, M.; SCHOCKE, M.; GNAIGER, E. Similar qualitative and quantitative changes of mitochondrial respiration following strength and endurance training in normoxia and hypoxia in sedentary humans. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [s. l.], v. 301, n. 4, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775647/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 88, n. 4, p. 1243–1276, 2008.

POWERS, S. K.; JI, L. L.; KAVAZIS, A. N.; JACKSON, M. J. Reactive oxygen species: Impact on skeletal muscle. **Comprehensive Physiology**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 941–969, 2011.

PRIOR, B. M.; YANG, H. T.; TERJUNG, R. L. **What makes vessels grow with exercise training?**, American Physiological Society, 2004. Disponível em: <<http://www.>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

PRYOR, W. A. Organic free radicals. **Chemical and Engineering News**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 70–89, 1968. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cen-v046n003.p070>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

REICHMANN, H.; HOPPELER, H.; MATHIEU-COSTELLO, O.; VON BERGEN, F.; PETTE, D. Biochemical and ultrastructural changes of skeletal muscle mitochondria after chronic electrical stimulation in rabbits. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, [s. l.], v. 404, n. 1, p. 1–9, 1985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4011395/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

REID, M. B. **Invited review: Redox modulation of skeletal muscle contraction: What we know and what we don't**, American Physiological Society, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11160074/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

REID, M. B.; KHAWLI, F. A.; MOODY, M. R. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 75, n. 3, p. 1081–1087, 1993. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1993.75.3.1081>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

REZNICK, A. Z.; PACKER, L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. **Methods in Enzymology**, [s. l.], v. 233, n. C, p. 357–363, 1994.

RODRIGUES, B.; FERIANI, D. J.; GAMBASSI, B. B.; IRIGOYEN, M. C.; ANGELIS,

K. De; COELHO-JÚNIOR, H. J. Exercise training on cardiovascular diseases: Role of animal models in the elucidation of the mechanisms. **Motriz**, [s. l.], v. 23, p. e101624, 2017.

RODRIGUES, B.; FIGUEROA, D. M.; MOSTARDA, C. T.; HEEREN, M. V.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovascular Diabetology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 1–7, 2007.

SALE, D. G. Neural adaptation to resistance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. S135–S145, 1988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3057313/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SANCHES, I. C.; DE OLIVEIRA BRITO, JANAINA CANDIDO, G. O.; DA SILVA DIAS, D.; JORGE, L.; IRIGOYEN, M.-C. M.; DE ANGELIS, K. Cardiometabolic benefits of exercise training in an experimental model of metabolic syndrome and menopause. **Menopause**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 562–568, 2012.

SCHEFFER, D. L.; SILVA, L. A.; TROMM, C. B.; DA ROSA, G. L.; SILVEIRA, P. C. L.; DE SOUZA, C. T.; LATINI, A.; PINHO, R. A. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 1239–1246, 2012.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. De. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 308–313, 2004.

SIES, H. **Biochemistry of Oxidative Stress**, John Wiley & Sons, Ltd, 1986. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.198610581>>. Acesso em: 10 dez. 2020.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 291–295, 1997. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

SOWERS, M. R.; LA PIETRA, M. T. Menopause: Its epidemiology and potential association with chronic diseases. **Epidemiologic Reviews**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 287–302, 1995.

SPARKS, L. M.; JOHANNSEN, N. M.; CHURCH, T. S.; EARNEST, C. P.; MOONEN-KORNIPS, E.; MORO, C.; HESSELINK, M. K. C.; SMITH, S. R.; SCHRAUWEN, P. Nine months of combined training improves Ex vivo skeletal muscle metabolism in individuals with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 98, n. 4, p. 1694–1702, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23463651/>>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SPRIET, L. L. New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 44, n. SUPPL.1, p. 87, 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4008806/?report=abstract>. Acesso em: 7 dez. 2020.

STAESSEN, J. A.; GINOCCHIO, G.; THIJS, L.; FAGARD, R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 507–514, 1997.

STAMLER, J.; STAMLER, R.; NEATON, J. D. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 153, n. 5, p. 598, 1993.

TANASESCU, M.; LEITZMANN, M. F.; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; HU, F. B. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 288, n. 16, p. 1994–2000, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12387651/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

VENDITTI, P.; DI MEO, S. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 331, n. 1, p. 63–68, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8660684/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

VENDITTI, P.; DI MEO, S. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats. **International Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 497–502, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414071/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

VONA, R.; GAMBARDELLA, L.; CITTADINI, C.; STRAFACE, E.; PIETRAFORTE, D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2019, p. 19, 2019.

WOJTASZEWSKI, J. F. P.; RICHTER, E. A. Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: Focus on molecular mechanisms in muscle. **Essays in Biochemistry**, [s. l.], v. 42, p. 31–46, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17144878/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

XIAO, T.; FU, Y. F. Resistance training vs. aerobic training and role of other factors on the exercise effects on visceral fat. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 1779–1784, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044220/>. Acesso em: 7 dez. 2020.

XU, L.; BADR, M. Z. Enhanced potential for oxidative stress in hyperinsulinemic rats: Imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia. **Hormone and Metabolic Research**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 278–282, 1999.

YAN, Z.; OKUTSU, M.; AKHTAR, Y. N.; LIRA, V. A. **Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle**, American Physiological Society, 2011. Disponível em: </pmc/articles/PMC3253006/?report=abstract>. Acesso em: 30 nov. 2020.

ZHANG, C.; WANG, Q.; LIU, S.; DING, X.; WANG, S.; WANG, H. [Influence of aerobic exercise on oxidative stress and PPAR α in myocardium in metabolic syndrome rats]. **Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 789–797, 2018.

ANEXO A – Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA)



Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA – UNINOVE
Rua Francisco Matarazzo, no 612, Prédio C, Diretoria da Saúde
ceua@uninove.br

Protocolo de Pesquisa referente ao Projeto nº An002/2012

Título do Projeto: **Efeitos do treinamento físico aeróbio, resistido ou combinado em modelos experimentais de disfunções cardiometabólicas associadas à privação dos hormônios ovarianos**

Orientador: **Profa. Katia de Angelis**

Aluno:

Objetivos: O objetivo geral do presente projeto será avaliar e comparar os efeitos do treinamento físico dinâmico aeróbio, resistido ou combinado em parâmetros cardiovasculares, de regulação autonômica cardiovascular, metabólicos e de capacidade física, e sua relação com alterações em parâmetros de estresse oxidativo, de metabolização de óxido nítrico e de inflamação, em ratas ooforectomizadas normotensas diabéticas por estreptozotocina e em ratas ooforectomizadas hipertensas submetidas à sobrecarga de frutose.

Método:

Animais (procedência, raça, linhagem, número de animais, peso, sexo):

Serão utilizados ratos Wistar fêmeas (200-250g) provenientes do biotério da Universidade Nove de Julho (SP1, SP2, SP3), SHR fêmeas (200-250g) proveniente do Biotério da Universidade Federal de São Paulo (SP3 e SP4). Os animais serão divididos nos grupos experimentais conforme descrição prévia realizada para cada subprojeto. Os grupos serão constituídos de 8 animais cada. *Embora dentre os diferentes subprojetos apresentados algumas vezes os grupos controles possam ser superponíveis (mesmos animais) nossa proposta pretende correr animais controle em paralelo com os tratados (ou grupo intervenção) levando em conta fatores que possam influenciar nos resultados, como a estação do ano, o pesquisador treinador, etc...*

Condições de alojamento e nutrição: Os animais serão mantidos em ambiente com temperatura controlada, entre 22 e 25°C, ciclo claro-escuro (12 horas) e com livre acesso a água e alimentação no Biotério da UNINOVE.

Medidas para evitar estresse e/ou dor nos animais:

As ratas dos grupos ooforectomizados serão anestesiadas com cloridrato de cetamina (50mg/Kg Ketalar a 10% ou 100mg/ml, Park-Davis) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum a 2% ou 20mg/ml, Bayer).

Canulação- Após 18 semanas de protocolo, as ratas serão anestesiadas com cloridrato de cetamina (50mg/Kg Ketalar a 10% ou 100mg/ml, Park-Davis) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum a 2% ou 20mg/ml, 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.

Procedimento Anestésico e/ou Analgésico (incluir dose e vias de administração):

Protocolo de Pesquisa referente ao Projeto nº An002/2012

Título do Projeto: Efeitos do treinamento físico aeróbio, resistido ou combinado em modelos experimentais de disfunções cardiometabólicas associadas à privação dos hormônios ovarianos

As ratas dos grupos ooforectomizadas serão anestesiadas com cloridrato de cetamina (50mg/Kg Ketalar a 10% ou 100mg/ml, Park-Davis) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum a 2% ou 20mg/ml, Bayer).

Canulação- Após 18 semanas de protocolo, as ratas serão anestesiadas com cloridrato de cetamina (50mg/Kg Ketalar a 10% ou 100mg/ml, Park-Davis) e cloridrato de xilazina (12mg/Kg, Rompum a 2% ou 20mg/ml, 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.

Eutanásia:

Os animais de todos os grupos serão sacrificados por decapitação e os tecidos serão pesados e congelados avaliações de estresse oxidativo. Tal método de eutanásia se faz necessário em função das demais técnicas induzirem aumento de estresse oxidativo (por exemplo, pela ação de anestésicos), bem como pela necessidade de coleta de grande volume de sangue para medidas bioquímicas.

Pertinência e valor científico do estudo proposto:

O Projeto é da expertise da pesquisadora e não foram encontradas questões éticas conflitantes no projeto.

O presente projeto será realizado no Laboratório de Fisiologia Translacional da Universidade Nove de Julho que conta hoje com bancadas, material cirúrgico, lupa cirúrgica, microscópios e equipamentos de monitorização de glicemia, LDL e HDL colesterol e lactato sanguíneo, esteira ergométrica para treinamento físico em animais de experimentação, biotério de manutenção de ratos, guilhotina, computadores com softwares para análise de sinais biológicos (Windaq, Matlab e Excel), centrífugas, espectrofotômetro, contador de cintilação. Vale destacar que boa parte da infraestrutura e materiais de consumo deste laboratório foram e são adquiridos com Auxílio de Projeto Jovem Investigador da FAPESP à Profª Kátia De Angelis (Processo 07/57595-5) e com o Edital Universal do CNPq (479766/2011-8). As técnicas hemodinâmicas, bem como de análise de sinais, os métodos de dosagem de parâmetros de estresse oxidativo, nitritos e nitratos estão padronizados em nosso grupo de pesquisa.

Todos os procedimentos experimentais são de domínio de nosso grupo de pesquisa e temos experiência comprovada pela publicação de artigos internacionais com o uso destas técnicas. Com relação aos aspectos éticos e acurácia dos pesquisadores informo que os alunos recebem formação e treinamentos nos procedimentos realizados em nosso laboratório. Contamos ainda com uma técnica de pesquisa com bolsa FAPESP que acompanha todos os procedimentos experimentais, os quais também são supervisionados pela docente responsável.

Protocolo de Pesquisa referente ao Projeto nº An002/2012

Título do Projeto: **Efeitos do treinamento físico aeróbico, resistido ou combinado em modelos experimentais de disfunções cardiometabólicas associadas à privação dos hormônios ovarianos**

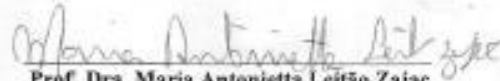
Apresentado a este Comitê para análise ética, foi considerado:

Aprovado, sendo que este projeto deverá permanecer arquivado por 05 (cinco) anos nesta Secretaria.

Com pendência (relacionar), devendo o Pesquisador encaminhar as modificações sugeridas, e iniciar a coleta de dados somente após a aprovação do projeto por este Comitê.

Não-Aprovado

São Paulo, 14 de março 2012



Prof. Dra. Maria Antonietta Leitão Zajac
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais da
Universidade Nove de Julho

APÊNDICE A – Escopo e Normas do Periódico *Redox Report*

Objetivos e escopo

Redox Report é um jornal multidisciplinar de acesso aberto revisado por pares com foco no papel dos radicais livres e processos redox.

O jornal tem como objetivo publicar pesquisas originais de alta qualidade, essenciais para a prática de bioquímicos, biólogos celulares, químicos, médicos, fisiopatologistas e todos aqueles que se preocupam com os radicais livres.

O Redox Report aceita trabalhos relacionados ao meio ambiente e à patologia humana por meio dos seguintes tópicos: estresse oxidativo, oxigênio ativado e processos peroxidativos e redox.

Redox Report publica artigos originais de pesquisa e artigos de revisão.

A revista opera com uma única política de revisão cega por pares.

Estrutura

Seu artigo deve ser compilado na seguinte ordem: página de rosto; abstrato; palavras-chave; introdução do texto principal, materiais e métodos, resultados, discussão; agradecimentos; declaração de declaração de juros; referências; apêndices (conforme apropriado); tabela (s) com legenda (s) (em páginas individuais); figuras; legendas das figuras (como uma lista).

Limites de palavras

Um artigo típico para este periódico não deve ter mais do que 2500 palavras. Resumo de até 200 palavras.

Envio sem formatação

Os autores podem enviar seus artigos em qualquer formato ou layout acadêmico. Os manuscritos podem ser fornecidos como arquivos únicos ou múltiplos. Eles podem ser Word, formato de texto rico (rtf), formato de documento aberto (odt) ou arquivos PDF. As figuras e tabelas podem ser inseridas no texto ou enviadas como documentos separados. As figuras devem ter resolução suficiente para permitir a arbitragem.

O estilo de referência do periódico será aplicado à pós-aceitação do artigo por Taylor & Francis.

A ortografia pode ser inglês dos EUA ou do Reino Unido, desde que o uso seja consistente. Observe que, independentemente do formato do arquivo da submissão original, uma versão editável do artigo deve ser fornecida na fase de revisão.