

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ASPECTOS ENDÓCRINO-
METABÓLICOS DE RATOS ADMINISTRADOS COM DEXAMETASONA**

JOSÉ RODRIGO PAULI

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências do Câmpus de Rio Claro,
Universidade Estadual Paulista, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Motricidade (Área de Biodinâmica da
Motricidade)

RIO CLARO
Estado de São Paulo-Brasil
03/2005
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ASPECTOS ENDÓCRINO-
METABÓLICOS DE RATOS ADMINISTRADOS COM DEXAMETASONA**

JOSÉ RODRIGO PAULI

Orientadora: Profa. Dra. ELIETE LUCIANO

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências do Câmpus de Rio Claro,
Universidade Estadual Paulista, como parte
dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Motricidade (Area de
Biodinâmica da Motricidade)

RIO CLARO
Estado de São Paulo-Brasil
03/2005



*Se todos os seus esforços forem vistos com indiferença, não desanime...
Porque também o sol ao nascer, oferece um espetáculo divino, todo
especial e, no entanto a maioria da platéia continua dormindo. (autor
desconhecido)*

DEDICATÓRIA

Aos meus familiares, pelo apoio e compreensão sempre presentes.

Em especial, a meu pai e minha mãe – amo vocês

AGRADECIMENTOS

O encorajamento e a participação de algumas pessoas foram fundamentais na realização deste projeto. É motivo de grande orgulho reconhecer o auxílio de vários professores que cooperaram durante todo o período de elaboração do trabalho e, por medo de omitir alguém, decidi não agradecer individual e nominalmente. A todos que doaram seu tempo tão generosamente e compartilharam, objetivamente e criticamente da realização e avaliação da dissertação, estendo meus sinceros agradecimentos.

Faço um agradecimento especial a Profa. Dr. Maria Alice pela dedicação, colaboração e sugestões que foram fundamentais na realização deste trabalho científico. Agradeço também sua participação na banca de qualificação e defesa desta dissertação de mestrado, que incontestavelmente, foi relevante para a melhora da qualidade deste estudo.

Um agradecimento muito especial ao Prof. Dr. Gustavo Rogatto da Universidade Federal de Cuiabá-MT. Obrigado pela força e atenção prestadas durante a graduação e também na pós-graduação. Sua participação nos momentos da qualificação e da defesa desta dissertação foi importante para compreensão e aperfeiçoamento do estudo.

Agradeço também o prestimoso auxílio de alguns colegas, que contribuíram no desenvolvimento do projeto e fizeram parte dos dias de trabalho intensivo, e, criaram um ambiente favorável as muitas horas exigidas para a geração deste estudo. Meu muito obrigado a José Alexandre (o Zé), Daniel Crespilho (soneca), Ricardo, Adelino, Frederico (Ico), Marcos Menucci (marculino), Débora, fabricio e todos os outros que convivi dentro do laboratório de fisiologia.

Generosamente quero agradecer ao Eduardo Custódio (china), ao Roberto (Beto) e a Clarice, pela considerável atenção e dedicação durante as análises bioquímicas realizadas no laboratório de fisiologia, meu muito obrigado.

Sou particularmente grato a Profa. Dra. Eliete Luciano, orientadora que me assistiu na elaboração deste projeto. Estendo a ela meu mais profundo reconhecimento e agradecimento por sua participação e amizade. Durante estes anos desfrutar da sua companhia me fez aprender, a refletir e a entender a fisiologia de maneira mais ampla. Percebi, também, o quanto paciente, responsável, profissional, mas, acima de tudo humana, generosa, dócil, que fizeram que estes anos de convívio fossem agradáveis, produtivos e construtivos a minha vida.

Um agradecimento muito especial à minha amada, generosa e considerada noiva Luciana, que sempre esteve acessível e compreensiva ao meu temperamento nem sempre agradável. A ela o meu mais profundo reconhecimento e obrigado por devotar confiança e carinho em todos os momentos juntos ao meu lado.

Seria omissos se não agradecesse a minha família. Por sua tolerância à minha ausência, física e emocionalmente, por seu encorajamento espontâneo e por sua fé confiada em mim e na concretização desse sonho, o mais efusivo muito obrigado. Pai, Mãe, a presença de vocês é imprescindível, aprendi a ser forte, justo, responsável. As pessoas mais importantes na conquista deste ideal, meu infinito obrigado.

E oportunamente agora, desejo expressar aqui minha imensa alegria de ter edificado minha idéia de pesquisa e de poder colaborar com a literatura científica em fisiologia; sou profundamente grato a essa capacidade intelectual, criativa e de inspiração, cedida gentilmente pela excelência e divina mão de Deus.

Agradeço também o apoio financeiro do CNPq que foi importante para a realização deste estudo.

Quero desejar Boas-vindas a todos os leitores que se interessarem pela leitura desta obra. Quero lembrar, que este não é apenas um projeto, mas um objetivo de vida muito especial, em que dediquei o máximo de esforço e atenção para concretização desse ideal. Mesmos nos detalhes mais sutis foram tomados o máximo de cuidado para que o estudo pudesse chegar de forma crítica e com informações preciosas ao final na mão do leitor. A busca de excelência e dedicação são atributos intimamente relacionados às virtudes da orientadora e hoje minha grande amiga Eliete Luciano, que serão facilmente observadas nesta dissertação. A todos meu muito obrigado e uma boa leitura.

RESUMO

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ASPECTOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS DE RATOS ADMINISTRADOS COM DEXAMETASONA

Existem consideráveis evidências demonstrando que tanto animais quanto humanos tratados com glicocorticóides freqüentemente apresentam anormalidades no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras. Já é bem sabido, que estas mudanças metabólicas podem provocar diversas complicações, tais como, dislipidemias, hipertensão, resistência à insulina, disfunção renal, que são considerados fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Além disso, alta dose de dexametasona promove supressão do sistema imune e funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Por outro lado, a atividade física regular promove diversos benefícios à saúde, resultando em melhoras na obesidade, composição corporal, sensibilidade à insulina, e no perfil lipídico, contribuindo, desse modo, com a homeostase corporal. Os objetivos do presente estudo foram: 1) investigar as adaptações endócrino-metabólicas em ratos submetidos ao exercício físico agudo e crônico de natação associado com a administração de dexametasona durante 10 semanas. 2) analisar os efeitos do treinamento associado à utilização de baixas doses de dexametasona na funcionalidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Ratos jovens Wistar foram divididos em 4 grupos: controle sedentário (CS), controle treinado (CT), dexametasona sedentário (DxS) e dexametasona treinado (DxT). O protocolo de treinamento consistiu de natação 1 hora/dia, 5 dias/semana, durante 10 semanas, suportando uma sobrecarga relativa a 5% do seu peso corporal. A dexametasona foi administrada 5 dias/semana (2µg/dia via subcutânea, diluída em 150µl de NaCl - 0,9%), também durante 10 semanas. Ao final da 9ª semana de experimento os ratos foram submetidos aos testes de tolerância à glicose (GTT) e teste de tolerância à insulina (ITT). Após 10 semanas os animais foram sacrificados tanto na condição de repouso quanto após uma sessão aguda de exercício físico. Amostras de sangue foram coletadas para determinação de ACTH, ácidos graxos livres (AGL), colesterol total, triglicéride, insulina e glicose. O tecido muscular e hepático foi usado para determinação do glicogênio e da razão proteína/DNA. As adrenais foram pesadas e usadas para determinar o conteúdo de colesterol e de ácido ascórbico. A análise estatística foi feita por ANOVA e aplicação do teste de post-hoc de Newman-Keuls, onde adequado, com nível de significância pré-fixado em 5%. Os resultados indicam que os ratos treinados tiveram maior tolerância à glicose comparada aos animais sedentários durante o GTT. Nossos dados mostram que a exposição crônica a dexametasona esta associada com diminuição da sensibilidade à insulina. O grupo sedentário administrado com dexametasona mostrou uma menor taxa de desaparecimento da glicose durante o ITT quando comparado com os outros grupos, e o treinamento físico reverteu estes aspectos. O treinamento promoveu aumento nos estoques de glicogênio no músculo e fígado quando comparado ao grupo controle na condição de repouso, com isso pressupomos que o treinamento físico favorece a síntese de glicogênio. Os animais treinados, sacrificados na

condição de repouso ou logo após o exercício agudo, apresentaram uma menor concentração de ácidos graxos livres quando comparado aos animais sedentários, assim podemos dizer que o treinamento altera o metabolismo deste substrato, promovendo uma maior utilização de AGLs no sangue, que certamente contribuiu para prevenção do desenvolvimento da resistência à insulina nos ratos dexametasona treinados. O tecido adiposo epididimal foi diminuído nos ratos treinados comparados aos grupos de ratos sedentários. Os demais parâmetros analisados (glicose, insulina, colesterol total, triglicérides séricos e colesterol adrenal e razão proteína/DNA muscular e hepática) não tiveram alterações significantes em seus resultados. A concentração de ácido ascórbico da adrenal foi maior no grupo dexametasona sedentário quando comparados aos demais grupos do estudo. É possível que a administração de dexametasona promoveu após 10 semanas de experimento supressão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Além disso, a dexametasona provocou diminuição na liberação de ACTH em resposta ao exercício agudo, mostrando marcada diferença na funcionalidade do eixo HHA. Com estes resultados obtidos nós concluímos que: 1) baixa dose de dexametasona promove diversos efeitos colaterais no metabolismo intermediário. O uso crônico deste esteróide tem um importante papel no desenvolvimento da resistência à insulina periférica. A insulino resistência é um importante fator para o desenvolvimento do diabetes mellitus, hipertensão, menor tolerância aos carboidratos, e alteração lipídica; 2) o exercício regular de natação promove aumento na sensibilidade à insulina e reverte estes aspectos. Além disso, o treinamento físico promove o aumento dos estoques de energia no músculo e fígado e contribui para um menor acúmulo de tecido adiposo epididimal; 3) o exercício pode ainda preponderar sobre o feedback negativo da dexametasona na ativação do eixo hipotálamo-hipofisiário-adrenal em ratos.

Palavras Chaves: treinamento físico, dexametasona, metabolismo, resistência à insulina e eixo hipotálamo-hipófise-adrenais.

	Página
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de figuras.....	xiv
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. OBJETIVOS.....	3
III. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1. Resistência periférica à insulina.....	4
3.2. Glicocorticóides e aspectos fisiológicos gerais.....	6
3.3. Glicocorticóides e metabolismo intermediário.....	7
3.4. Glicocorticóides e modelos de resistência à insulina.....	9
3.5. Atividade física e aspectos endócrino metabólicos.....	11
IV. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1. Animais e seu tratamento.....	16
4.2. Delineamento e grupos experimentais.....	16
4.3. Protocolo de treinamento.....	17
4.4. Administração de dexametasona.....	18
4.5. Avaliações.....	19
4.5.1. Avaliações prévias ao sacrifício dos animais.....	19
4.5.2. Avaliações após o sacrifício dos animais.....	20
4.5.3. Avaliações na condição de repouso.....	20
4.5.4. Avaliações após a sessão aguda de exercício físico.....	24
4.6. Análise estatística.....	26

	Página
V. RESULTADOS	27
5.1. Parâmetros avaliados previamente ao sacrifício	27
5.2. Parâmetros avaliados após o sacrifício dos animais	29
5.2.1. Parâmetros sanguíneos.....	29
5.2.2. Parâmetros teciduais.....	30
5.3. Parâmetros avaliados após a sessão aguda de exercício físico	54
5.3.1. Parâmetros sanguíneos.....	54
5.3.2. Parâmetros teciduais.....	55
VI. DISCUSSÃO	73
6.1. Avaliações realizadas antes do sacrifícios dos animais	73
6.2. Avaliações realizadas depois do sacrifício dos animais	87
VII. CONCLUSÕES	109
VIII. REFERÊNCIAS	111
Abstract	137

LISTA DE TABELAS

	Página
RESULTADOS EM REPOUSO	
<i>TABELA 1</i> – Evolução do peso corporal.....	32
<i>TABELA 2</i> – Comprimento corporal.....	33
<i>TABELA 3</i> – Ingestão alimentar.....	34
<i>TABELA 4</i> – Ingestão hídrica.....	35
<i>TABELA 5</i> – Área total sob a curva de glicose (GTT).....	36
<i>TABELA 6</i> – Taxa de desaparecimento da glicose (K ITT).....	37
<i>TABELA 7</i> – Glicose sérica.....	38
<i>TABELA 8</i> – Insulina sérica.....	39
<i>TABELA 9</i> – Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).....	40
<i>TABELA 10</i> – Colesterol total séricos.....	41
<i>TABELA 11</i> – Triglicérides séricos.....	42
<i>TABELA 12</i> – Ácidos graxos livres (AGLs).....	43
<i>TABELA 13</i> – Hematócrito.....	44
<i>TABELA 14</i> – Proteínas totais séricas.....	45
<i>TABELA 15</i> – Peso do tecido adiposo epididimal.....	46
<i>TABELA 16</i> – Glicogênio do músculo gastrocnêmio.....	47
<i>TABELA 17</i> – Glicogênio hepático.....	48

	Página
TABELA 18 – Razão proteína/DNA no gastrocnêmio.....	49
TABELA 19 – Razão proteína/DNA no tecido hepático.....	50
TABELA 20 – ácido ascórbico adrenal.....	51
TABELA 21 – Peso da glândula adrenal.....	52
TABELA 22 – Peso do músculo gastrocnêmio inteiro.....	53

RESULTADOS APÓS A SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO FÍSICO

TABELA 23 – Glicose sérica.....	57
TABELA 24 – Insulina sérica.....	58
TABELA 25 – Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).....	59
TABELA 26 – Ácidos graxos livres (AGLs).....	60
TABELA 27 – Uréia sérica.....	61
TABELA 28 – Creatinina sérica.....	62
TABELA 29 – Proteínas totais séricas.....	63
TABELA 30 – Tecido adiposo epididimal.....	64
TABELA 31 – Glicogênio do músculo gastrocnêmio.....	65
TABELA 32 – Glicogênio do tecido hepático.....	66
TABELA 33 – Razão proteína/DNA no gastrocnêmio.....	67
TABELA 34 – Razão proteína/DNA no tecido hepático.....	68

	Página
<i>TABELA 35</i> – Peso do músculo gastrocnêmio inteiro.....	69
<i>TABELA 36</i> – Ácido ascórbico adrenal.....	70
<i>TABELA 37</i> – Peso da glândula adrenal.....	71
<i>TABELA 38</i> – Colesterol adrenal.....	72

LISTA DE FIGURAS

	Página
RESULTADOS EM REPOUSO	
FIGURA 1 – Evolução do peso corporal.....	32
FIGURA 2 – Comprimento corporal.....	33
FIGURA 3 – Ingestão alimentar.....	34
FIGURA 4 – Ingestão hídrica.....	35
FIGURA 5 –Área total sob a curva de glicose (GTT).....	36
FIGURA 6 –Taxa de desaparecimento da glicose (K ITT).....	37
FIGURA 7 – Glicose sérica.....	38
FIGURA 8 – Insulina sérica.....	39
FIGURA 9 – Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).....	40
FIGURA 10 – Colesterol total séricos.....	41
FIGURA 11 – Triglicérides séricos.....	42
FIGURA 12 – Ácidos graxos livres (AGLs).....	43
FIGURA 13 – Hematócrito.....	44
FIGURA 14 – Proteínas totais séricas.....	45
FIGURA 15 – Peso do tecido adiposo epididimal.....	46
FIGURA 16 – Glicogênio do músculo gastrocnêmio.....	47
TABELA 17 – Glicogênio hepático.....	48

	Página
FIGURA 18 – Razão proteína/DNA no gastrocnêmio.....	49
FIGURA 19 – Razão proteína/DNA no tecido hepático.....	50
FIGURA 20 – ácido ascórbico adrenal.....	51
FIGURA 21 – Peso da glândula adrenal.....	52
FIGURA 22 – Peso do músculo gastrocnêmio inteiro.....	53

RESULTADOS APÓS A SESSÃO AGUDA DE EXERCÍCIO FÍSICO

FIGURA 23 – Glicose sérica.....	57
FIGURA 24 – Insulina sérica.....	58
FIGURA 25 – Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).....	59
FIGURA 26 – Ácidos graxos livres (AGLs).....	60
FIGURA 27 – Uréia sérica.....	61
FIGURA 28 – Creatinina sérica.....	62
FIGURA 29 – Proteínas totais séricas.....	63
FIGURA 30 – Tecido adiposo epididimal.....	64
FIGURA 31 – Glicogênio do músculo gastrocnêmio.....	65
FIGURA 32 – Glicogênio do tecido hepático.....	66
FIGURA 33 – Razão proteína/DNA no gastrocnêmio.....	67
FIGURA 34 – Razão proteína/DNA no tecido hepático.....	68

	Página
<i>FIGURA 35</i> – Peso do músculo gastrocnêmio inteiro.....	69
<i>FIGURA 36</i> – Ácido ascórbico adrenal.....	70
<i>FIGURA 37</i> – Peso da glândula adrenal.....	71
<i>FIGURA 38</i> – Colesterol adrenal.....	72

I – INTRODUÇÃO

A relevância do estudo da resistência periférica à insulina é indiscutível, visto que está associada a diversas patologias como Diabetes Mellitus não-insulino-dependente, obesidade, hipertensão e aterosclerose (KAHN; FLIER, 2000). A resistência ao hormônio pode ser decorrente de níveis elevados de glicocorticóides, hormônio do crescimento e catecolaminas. A resistência dos tecidos à insulina tem sido estudada em modelos experimentais por meio da administração de glicocorticóides sintéticos, como a dexametasona, o que facilita a investigação dos mecanismos fisiológicos envolvidos nos referidos processos (STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO, 1990; SCHNEITER; TAPPY, 1998).

A resistência periférica à insulina afeta o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, resultando em hiperglicemia, dislipidemias, atrofia muscular, entre outros distúrbios metabólicos. Estas alterações sobre o metabolismo podem provocar diversas complicações, tais como problemas cardiovasculares, hipertensão e disfunções renais (SEVERINO et al., 2002).

As desordens metabólicas que ocorrem em organismos insulino resistentes podem exercer efeitos também sobre estruturas envolvidas no

mecanismo de respostas ao estresse, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA). Sabe-se, que a administração de altas doses de glicocorticóides em longo prazo interferem na funcionalidade do eixo HHA, podendo suprimir a produção de esteróides por inibição do ACTH hipofisiário (DEUSTER et al., 1998).

Por outro lado, o treinamento físico exerce efeitos positivos sobre o organismo, podendo promover alterações endócrino-metabólicas mesmo nas condições adversas, como na resistência à insulina, na ausência de hormônios da hipófise anterior, entre outras, auxiliando na homeostase corporal.

Os efeitos do treinamento físico aeróbio por longo período sobre as alterações endócrino-metabólicas em modelos experimentais de resistência à insulina induzida pela administração de glicocorticóides sintéticos têm sido pouco investigados.

Portanto, verifica-se a necessidade de trabalhos que esclareçam alguns aspectos fundamentais relativos aos efeitos do treinamento físico sobre alguns parâmetros metabólicos e hormonais de organismos sob a administração crônica de dexametasona.

II. OBJETIVOS

Diante dos estudos encontrados na literatura, verifica-se a necessidade de realização de trabalhos que esclareçam os mecanismos envolvidos no papel do exercício físico (crônico e agudo) sobre a resistência periférica à insulina e decorrente desordens endócrino-metabólicas do uso de glicocorticóides. Portanto os objetivos do presente estudo são:

1. Estudar os efeitos da administração da dexametasona sobre a resistência periférica à insulina, bem como sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas em ratos Wistar.
2. Investigar a influência do treinamento aeróbio e de uma sessão aguda de esforço físico sobre as alterações endócrino-metabólicas induzidas pela administração da dexametasona.
3. Por fim, analisar os possíveis efeitos do treinamento físico, da sessão aguda de natação e da dexametasona sobre alguns parâmetros funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais.

III - REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Resistência periférica à insulina

Desde a descoberta da insulina em 1921, muito esforço tem sido destinado ao entendimento do mecanismo fisiológico e molecular de ação deste hormônio. A importância dos estudos da ação da insulina está fundamentada na prevalência de altos índices de indivíduos insulino resistentes e sua associação com a patogênese de diversas doenças, incluindo diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão, aterosclerose, entre outras, como também, por estar associada a outras enfermidades endócrinas como hipercortisolismo (síndrome de cushing) e acromegalia.

A insulina é um hormônio polipeptídico anabólico que exerce papel central na regulação da homeostase da glicose e atua de maneira coordenada em eventos celulares que regulam os efeitos metabólicos e de crescimento. Este hormônio facilita e aumenta o transporte de glicose e de aminoácidos para as células musculares e para os adipócitos, aumenta a síntese e armazenamento de proteínas celulares, de glicogênio nos músculos e dos triglicerídios nas células

adiposas, além de diminuir o catabolismo protéico (PESSIN; SALTIEL, 2000; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

Conceitua-se resistência à insulina como uma resposta diminuída às ações fisiológicas da insulina, e esta diminuição não se limita em sua capacidade de exercer efeito metabólico sobre os carboidratos, mas também no metabolismo de lipídios e das proteínas.

O mecanismo de ação da insulina pode ser afetado de maneiras diferentes por alterações fisiológicas ou fatores circulantes. A secreção endógena ou a administração em excesso de glicocorticóides, glucagon ou hormônio do crescimento induzem resistência à insulina, tanto em humanos como em animais. Condições fisiológicas como a gestação e o envelhecimento também apresentam resistência à insulina (BUCHANAN; XIANG, 2005; RHODES, 2005).

A obesidade, particularmente a obesidade abdominal, é considerada um poderoso fator de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 e da doença cardiovascular (DAVY; HALL, 2004). É importante ressaltar que a resistência à insulina em obesos não é somente encontrada entre os diabéticos não-insulino-dependentes, mas também, na população obesa normal e que provavelmente nunca desenvolverão diabetes. Esses indivíduos normalmente apresentam hiperinsulinemia, pois a secreção de insulina pelas células β pancreáticas compensa a resistência (LEMIEUX, 2001; DESPRÉS; LAMARCHE, 2003; MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Com a perda de peso, o obeso apresenta aumento no número de receptores celulares à insulina, melhora nas anormalidades pós-receptores e,

conseqüentemente, maior sensibilidade tissular à insulina e maior tolerância à glicose (HIRSHIMAN et al., 1993; JONES et al., 2000).

Como os mecanismos moleculares responsáveis pela resistência insulínica, de um modo geral, ainda não estão completamente esclarecidos, faz-se necessário à realização de mais estudos.

3.2. Glicocorticóides e aspectos fisiológicos gerais

A hipersecreção de cortisol ou a administração terapêutica em longo prazo dos análogos do cortisol para várias doenças resulta em uma série de efeitos adversos, com atrofia funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (LIMA et al., 2002). O uso crônico destes esteróides sintéticos pode suprimir o ACTH e a retirada abrupta pode encontrar o organismo deficiente em corticosteróide endógeno (HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003). O cortisol reduz a síntese de proteínas e também diminui a formação do osso, reduzindo a síntese de colágeno, o ritmo de diferenciação das células osteoprogenitoras em osteoblastos ativos, a absorção de cálcio, acelerando o ritmo de reabsorção óssea, causando osteoporose (HADJIDAKIS et al., 2003). Pode haver o aumento da pressão sistólica pela inibição da síntese de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, que tem papel fundamental no controle fisiológico do tônus vascular (SEVERINO et al., 2002). Os corticosteróides tendem a depletar potássio e promovem moderada retenção de sódio. Em alguns casos, prejudicam a absorção de nutrientes em resposta a atrofia muscular intestinal. Em excesso esses

hormônios podem ocasionar também, insônia, elevar ou deprimir profundamente o humor, reduzir a memória e provocar perda de peso corporal, debilitando profundamente o organismo (ZANINI; OGA, 1979; WILSON; FOSTER, 1992; LIPWORTH, 1999).

3.3. Glicocorticóides e metabolismo intermediário

Os glicocorticóides são hormônios com ação antagônica à insulina. Exercem ação predominante sobre o metabolismo intermediário, com efeitos principalmente no tecido hepático, muscular e adiposo.

Estes esteróides conduzem à elevação da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose (STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO, 1990; SCHNEITER; TAPPY, 1998). Estimulam a gliconeogênese hepática a partir da liberação de ácidos graxos e glicerol dos adipócitos e de aminoácidos provenientes da inibição na síntese protéica periférica. Ativam a fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPCK), enzima responsável pelo início da cascata de eventos da gliconeogênese (ALLAN; TITHERADGE, 1984; WANG, 2005).

Nos tecidos muscular e adiposo, os glicocorticóides antagonizam a captação e utilização de glicose induzida pela insulina. Atuam inibindo a síntese protéica nos tecidos periféricos, como músculo esquelético, promovendo a proteólise e conseqüente perda e fraqueza muscular (KELLY; GOLDSPIK, 1982; LEWIS; MONN; SIECK, 1992; PREZANT et al., 1997).

Os glicocorticóides interferem no metabolismo das gorduras, favorecendo a lipólise com aumento de ácidos graxos no plasma, decorrente de estímulo de liberação do tecido adiposo, possivelmente por ação permissiva com outros hormônios, como, as catecolaminas e o glucagon (ALLAN; TITHERADGE, 1984). Além disso, ativa a lipase hormônio sensível, uma enzima chave na lipólise, inibida pela insulina. No entanto, a secreção endógena ou administração de doses excessivas de glicocorticóide promovem aumento dos depósitos de gordura principalmente na região abdominal (LIMA et al., 2002). A resistência à insulina em obesos e sua correlação com a quantificação da gordura perivisceral, não deixa dúvidas sobre a importância desta alteração metabólica com outros fatores de risco, que passam a ter participação não somente na explicação fisiopatológica como também, e mais importante, na prevenção dos eventos cardiovasculares (LEMIEUX, 2001; MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Desse modo, a permanência da hiperglicemia como consequência da insulinoresistência e da incapacidade pancreática em compensar essa resistência, somado aos distúrbios metabólicos sobre lipídios e proteínas favorece a ocorrência das chamadas doenças crônicas degenerativas. Essas incluem, por exemplo, diabetes mellitus, obesidade, aterosclerose e suas complicações como, doença coronariana, doença vascular periférica, acidente vascular cerebral, neuropatia, nefropatia, entre outras, que aumentam as deficiências físicas e reduzem a expectativa de vida do indivíduo.

3.4. Glicocorticóides e modelos de resistência à insulina

A exposição prolongada a altas concentrações de glicocorticóides freqüentemente leva a instalação do diabetes. Apesar do principal impacto do cortisol incidir sobre o glicogênio hepático, um excesso do hormônio acaba elevando os níveis plasmáticos de glicose (STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO, 1990). Esse aumento ocorre porque o cortisol antagoniza, eficientemente, as ações da insulina sobre o metabolismo da glicose e dessa forma, inibe a captação desta hexose, estimulada por insulina, pelo músculo e tecido adiposo e inverte a supressão insulínica da produção hepática de glicose (SCHNEITER; TAPPY, 1998). Em síntese, o cortisol é um importante hormônio diabetogênico, antiinsulínico. Suas ações primárias, hiperglicemiantes e lipolíticas, e secundárias cetogênicas, são exibidas eventualmente apenas quando sua secreção é muito estimulada pelo estresse. Assim sendo, o cortisol potencializa e prolonga a duração da hiperglicemia induzida pelo glucagon, epinefrina e hormônio do crescimento e acentua a perda de proteína corporal (WILSON; FOSTER, 1992).

O cortisol por aumentar a neoglicogênese e inibir a utilização periférica de glicose, promove acúmulo de glicogênio hepático com aparecimento de hiperglicemia e glicosúria. O cortisol reduz a sensibilidade, porém não a responsividade máxima dos tecidos à insulina. Esse antagonismo ocorre, sobretudo nas etapas pós-receptor. Por exemplo, a insulina inibe, enquanto o cortisol induz, a transcrição do gene da fosfoenolpiruvato carboxiquinase. O

cortisol, também, provoca a desmobilização dos transportadores de glicose da membrana plasmática para os locais intracelulares, reduzindo, assim, diretamente a captação de glicose (GENUTH, 1998).

A administração por longo períodos de altas doses de glicocorticóides freqüentemente leva a instalação do diabetes. Aproximadamente 20% dos pacientes com Síndrome de Cushing são diabéticos (HARDIE, 1991). Experimentos em seres humanos e com animais demonstraram que os glicocorticóides diminuem a utilização de glicose pelo músculo e tecido adiposo, como também diminui a sensibilidade desses tecidos a ação da insulina (NEWSHOLME et al., 1987; BRINDLEY, 1995).

Dentre os glicocorticóides, a dexametasona tem sido prescrita e utilizada no tratamento de inúmeras doenças desencadeando efeitos colaterais tais como: resistência hepática e muscular à insulina, sendo, portanto, um agente potencial na instalação do diabetes tipo 2 (AMATRUDA; LIVINGSTON; LOCKWOOD, 1985; SEVERINO et al., 2002).

O tratamento crônico com dexametasona induz resistência à insulina no músculo esquelético. Esta resistência é caracterizada por inibição dos efeitos estimulatórios da insulina na ativação da glicogênio sintase e desta na síntese de glicogênio. A concentração de insulina é quatro vezes mais alta em ratos tratados com dexametasona, apesar de valores normais ou baixos de glicose plasmática, o que é um reflexo desta resistência à insulina.

Uma variedade de modelos têm demonstrado que a dexametasona induz resistência à insulina em ratos (STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO,

1990; SCHNEITER; TAPPY, 1998; SAKODA et al., 2000). Entretanto, a maioria destes estudos utiliza altas concentrações de glicocorticóides que por um longo período de tratamento provoca um aumento na pressão sanguínea, além de apreciáveis efeitos catabólicos e uma completa inibição da secreção de ACTH, causando ainda a retenção de sódio (SEVERINO et al., 2002).

Em virtude disso, um novo modelo induzido por administração de baixas doses de glicocorticóides foi proposto recentemente pelos mesmos pesquisadores para o estudo da resistência à insulina (SEVERINO et al., 2002). Este modelo é caracterizado pela ausência de parte dos efeitos catabólicos da dexametasona. Os efeitos incluem aumento na concentração de insulina sérica, diminuição da tolerância à insulina, e elevado steady-state de glicose durante a infusão exógena de insulina e glicose. A resistência ao hormônio nesse modelo animal precede o desenvolvimento da hipertensão (SEVERINO et al., 2002).

Assim sendo, a administração crônica de baixas doses de dexametasona promove a redução da captação de glicose na musculatura esquelética sem alterações vasculares mais sérias e portanto, constitui-se num modelo adequado de resistência à insulina.

3.5. Atividade física e aspectos endócrino-metabólicos

O exercício físico tem sido apontado por alguns autores como promotor de bem estar e saúde aos seus praticantes, promovendo melhora na aptidão funcional e contribuindo favoravelmente, com o sistema circulatório, respiratório,

imunológico, entre outros, e reduzindo os fatores deletérios ao organismo relacionados ao sedentarismo (DENGEL et al., 1998; PAULI et al., 2004). Admite-se atualmente que um estilo de vida fisicamente ativo é um fator de grande importância na redução de uma série de distúrbios dentre os quais incluem-se os problemas cardíacos, alguns tipos de câncer, diabetes mellitus não-insulino-dependente, obesidade, osteoporose entre outros (BOULÉ et al., 2001; BOULÉ et al., 2003; CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

O interesse pelo assunto tem estimulado estudos clínicos sobre as adaptações ao treinamento físico, tanto para as pessoas saudáveis, quanto para aqueles que possuem determinadas patologias, tendo em vista que o exercício pode provocar alterações metabólicas mesmo nas condições em que o funcionamento normal do organismo está alterado, como na ausência de insulina, hormônios tireoidianos, ou hormônios da hipófise anterior (GOODYEAR et al., 1988).

Rodnick et al., (1987) e Dengel et al., (1998) mostraram que o exercício físico crônico aeróbio proporciona melhoria na ação insulínica. A captação de glicose induzida por insulina foi significativamente aumentada em indivíduos treinados em relação a indivíduos sedentários. Esta melhora na ação insulínica foi observada em músculos, hepatócitos e adipócitos.

A resistência à insulina pode estar relacionada a um ou mais defeitos nas várias etapas da sinalização do hormônio tais como: no acoplamento da insulina ao seu receptor, na transmissão do sinal no interior das células alvo e na

translocação dos transportadores de glicose (Glut4) para a membrana plasmática (SAAD, 1994).

Os efeitos metabólicos do treinamento físico no diabetes mellitus se devem, de uma forma geral, a um aumento na sensibilidade à insulina, pois sua secreção encontra-se reduzida nesta situação (FARREL et al., 1992). Deve-se considerar também que o aumento nos níveis de fatores semelhante à insulina (IGFs) induzida pelos exercícios pode atuar no transporte de glicose para os músculos em atividade (GOMES; CAETANO; LUCIANO, 2001; GOMES et al., 2003).

O aumento da sensibilidade à insulina observada após o treinamento físico parece ser conseqüência de uma melhora na resposta dos eventos pós-receptores da insulina, isto é, na fosforilação de proteínas que iniciam as ações do hormônio (LUCIANO et al., 2002). Associado a isto, ocorre o aumento da síntese de transportadores de glicose e da atividade de enzimas ligadas ao seu metabolismo. Todos estes fenômenos proporcionam melhorias na tolerância à glicose (BOOTH; CHAKRAVARTHY; SPANGENBURG, 2002).

O efeito do exercício sobre o transporte da glicose é mediado através de um processo associado com a da contração muscular. Estudos têm observado que os efeitos da insulina e da contração dos músculos são aditivos, sugerindo que a insulina e o exercício ativam os transportadores de glicose por diferentes mecanismos (KIRWAN et al., 2000; LUCIANO et al., 2002).

O mesmo efeito é observado com uma única sessão de exercício agudo, que promove, aumento do RNAm do Glut4 no músculo esquelético (REN

et al., 1994). Assim, os exercícios físicos agudos e crônicos, promovem respostas adaptativas que elevam a capacidade de transporte de glicose no músculo.

O conteúdo protéico muscular também pode sofrer influência da realização de treinamento físico, resultando em alterações deste tecido (BROOKS, 1987; DOHM; TAPSCOTT; KASPEREK, 1987; ERIKSSON et al., 1997; LUCIANO; MELLO 1998; McCALL et al., 1999; SMILIOS et al., 2003). A ativação constante da musculatura, durante a contração muscular, pode contribuir com o aumento da estimulação necessária para ocorrer à síntese de proteínas (MACDOUGALL et al., 1995).

A síntese protéica no músculo esquelético é estimulada pelo aumento da disponibilidade de aminoácidos, ou pelo exercício de resistência (KIMBALL; VARY; JEFFERSON, 2002). Os mesmos autores em extensa revisão realizada envolvendo estudos que investigaram o papel da insulina, dos aminoácidos e do exercício na síntese de proteínas, demonstraram que determinada concentração de insulina plasmática é requerida tanto para o aumento da síntese de nova proteína, como também, ao incremento de massa muscular em resposta ao exercício físico.

O aumento na síntese protéica e aumento na massa muscular após exercício de resistência ocorre mesmo em ratos moderadamente diabéticos (FARRELL et al., 1999). Entretanto, o mesmo não ocorreu quando os animais utilizados eram severamente afetados pela doença.

O exercício físico exerce papel importante também no metabolismo das gorduras. O treinamento estaria associado a menor acúmulo de tecido adiposo

corporal, especialmente na região do tronco e também, a um melhor perfil lipídico, sendo um grande aliado no combate as doenças relacionadas as dislipidemias, como a doença arterial coronariana (PRADO; DANTAS, 2002).

Alem dos efeitos sobre o metabolismo intermediário, o treinamento físico exerce influência sobre eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA). Tal eixo é ativado por fatores de estresse e inibido pelos glicocorticóides. Diversos tipos de fatores de estresse estimulam o ACTH modificando sua ritmicidade de secreção normal. Estresse físico, emocional e químico como dor, trauma, hipóxia, hipoglicemia aguda, exposição ao frio, cirurgia e depressão, estimulam a secreção de ACTH e cortisol.

O uso de altas doses de glicocorticóides sintéticos pode suprimir o ACTH e a retirada abrupta pode encontrar o organismo deficiente em corticosteróide endógeno (HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003). Nesse sentido, o treinamento físico pode exercer efeitos positivos sobre o eixo HHA de organismos submetidos à administração crônica de glicocorticóides, já que nessa situação de estresse pode permanecer a liberação de ACTH (PETRIDES et al., 1997a; INDER et al., 1998). Deuster et al., (1998) observaram que homens saudáveis previamente administrados com dexametasona exibiam significativo aumento na concentração de ACTH e cortisol em resposta ao exercício de alta intensidade. Entretanto, os possíveis mecanismos pelo qual o exercício físico prepondera sobre o feedback negativo do glicocorticóide e aumenta a responsividade do eixo HHA, não são totalmente conhecidas.

IV - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais e seu tratamento

Para o desenvolvimento deste trabalho, utilizamos ratos jovens Wistar (*Rattus Norvegicus albinus* Wistar) com 65 dias de vida. Os animais, provenientes do Biotério Central da UNESP – Botucatu, foram mantidos no Biotério do Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física do Instituto de Biociências – UNESP – Rio Claro. Os animais foram alimentados com ração balanceada padrão (Purina) e água “ad libitum”, e distribuídos em gaiolas coletivas (com 5 ratos por gaiola) à temperatura ambiente controlada de 25° C e fotoperíodo de 12h claro/12h escuro.

4.2. Delineamento e grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos denominados:

- **Controle Sedentário (CS)**: constituído de ratos normais que não foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e/ou a administração de dexametasona;

- **Controle Treinado (CT)**: constituído de ratos normais que foram submetidos somente ao protocolo de treinamento físico;
- **Dexametasona Sedentário (DxS)**: constituído de ratos que foram submetidos somente à administração de dexametasona;
- **Dexametasona Treinado (DxT)**: ratos que foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e à administração de dexametasona.

4.3. Protocolo de treinamento

O protocolo de exercício consistiu de natação 5 vezes/semana, 1 hora/dia, com sobrecarga de 5% em relação ao peso corporal do rato, que foi acoplada com elástico ao tronco dos animais. O período de treinamento perdurou por 10 semanas, coincidentes com a administração da dexametasona.

Período de adaptação: Na 1ª semana os ratos iniciaram o treinamento nadando 20 minutos sem sobrecarga adicional ao seu peso corporal, com incremento de 10 min/dia, até completar 1 hora por sessão. Após esse período de adaptação, foi imposta a sobrecarga ao treinamento, sendo semanalmente aferida e ajustada em 5% em relação ao peso do animal.

Local de treinamento: As sessões de natação foram realizadas em tanque de amianto com 100cm de comprimento, 70cm de largura e 60cm de altura, contendo água numa profundidade de 40cm, para evitar que os ratos apoiassem a cauda no fundo do recipiente.

Foram colocados no máximo 8 animais nadando ao mesmo tempo em cada recipiente. A temperatura da água foi mantida entre 31°C e 32°C por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura corporal do rato (AZEVEDO, 1994). As sessões de treino eram realizadas sempre no final da tarde entre 17:00 e 18:00 horas.

4.4. Administração de Dexametasona

A dexametasona foi administrada na concentração de 2µg diluído em 150µl de NaCl - 0,9%, via subcutânea, 5 dias por semana, durante 10 semanas consecutivas. A droga foi injetada diariamente sempre as 8:00 horas da manhã. O uso de baixas doses de dexametasona na ordem de microgramas por dia é sugerida por Severino et al., (2002). Nesse novo modelo experimental de indução da resistência à insulina, os efeitos catabólicos comumente observados em modelos que fazem uso de altas concentrações de glicocorticóides, como, atrofia da musculatura esquelética, completa supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais, retenção de sódio, entre outros, estão ausentes. Além disso, a resistência à insulina nesse modelo antecede a elevação da pressão arterial e as possíveis interferências que este aumento pode exercer sobre o fluxo sanguíneo periférico e conseqüentemente na mensuração da insulinoresistência. Desse modo, trata-se de um modelo eficaz para o estudo dos mecanismos fisiológicos envolvidos com a resistência à insulina e conseqüentes alterações metabólicas.

4.5. Avaliações

4.5.1. Avaliações prévias ao sacrifício dos animais

Durante o período experimental, foram feitas, para fins de registros e posterior análise mensurações relativas ao peso e comprimento corporal, ingestão alimentar e hídrica dos animais. Além dessas mensurações realizadas previamente ao sacrifício, na 9ª semana os ratos foram submetidos aos seguintes testes:

- **Teste de tolerância à glicose (GTT via oral)**

Os animais de cada grupo foram submetidos ao GTT via oral após jejum de 12 horas. Os ratos foram levemente anestesiados com éter etílico e as primeiras coletas de sangue realizadas após o corte na extremidade da cauda do animal, correspondendo ao tempo zero do teste. Os ratos receberam, em seguida, solução de glicose (2g/Kg de peso corporal) via oral e foram coletadas amostras de sangue em capilares heparinizados, nos intervalos de tempo 30, 60, 90 e 120 minutos. As amostras de sangue coletadas foram utilizadas para a determinação da glicose pelo método da glicose oxidase. As áreas sob curvas de glicose durante o GTT via oral foram calculadas pelo método trapezoidal (MATHEWS et al., 1990) no programa Origin – versão 5.0.

- **Teste de tolerância à insulina (ITT via subcutânea)**

Os animais de cada grupo foram submetidos ao ITT via subcutânea. Os ratos foram levemente anestesiados com éter etílico e as primeiras coletas de

sangue realizadas após o corte na extremidade da cauda de cada animal, correspondendo ao tempo zero do teste. Em seguida foi aplicada insulina mista regular purificada (30mU/100g de peso corporal) via subcutânea e em seguida foram coletadas amostras de sangue em capilares nos intervalos 30, 60, 90 minutos. As amostras coletadas foram utilizadas para a dosagem de glicose (método da glicose oxidase). Foi calculada a taxa de remoção da glicose (KITT) durante o teste. A glicose sérica ($t_{1/2}$) foi calculada por meio dos mínimos quadrados das concentrações de glicose nos tempos 0 e 60 minutos após administração de insulina (LUNDBAEK, 1962).

4.5.2. Avaliações após o sacrifício dos animais

4.5.3. Avaliações em condição de repouso

Ao final do período experimental, os animais foram mantidos em repouso por 36 horas em relação à última sessão de exercício, sem jejum prévio. Os grupos (DxS e DxT) não receberam a dexametasona neste mesmo período. O sacrifício ocorreu por decapitação em guilhotina e foram retiradas amostras teciduais e de sangue (centrifugado à 3000 rpm) para avaliação de diversos parâmetros.

- **Glicose sérica**: Foi determinada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (HENRY; CANNON; WILKEMAN, 1974).

- **Insulina sérica**: Foi determinada pelo método de radioimunoensaio KIT Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation (DPC-USA) de fase sólida.
- **Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) plasmático**: O ACTH foi determinado através do método de radioimunoensaio de fase sólida, Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation (DPC-USA).
- **Ácidos Graxos Livres**: Foram determinados pelo método de Regow et al., (1971) modificado, conforme descrito em (NOGUEIRA et al., 1990).
- **Colesterol total sérico**: Foi determinada pelo método enzimático colorimétrico KIT Laborlab.
- **Triglicérides sérico**: Foram adicionados em 20 µl de soro, 50 µl de suspensão lipase (5000U), seguida de agitação e incubação entre 5 e 10 minutos em banho-maria a 37°C. Subseqüentemente foi adicionado oxidantes (ácido periódico 4 mmol/L em ácido sulfúrico 0,1 mol/L, contendo inibidor enzimático). Nova agitação e incubação por 5 minutos a 37°C, seguidos acréscimos de 3,0 ml de reativo (solução de acetato de amônio 5 mmol/L e arsenito de sódio 190 mmol/L em acetilcetona pura) foram efetuados. Por fim, após agitação e incubação por 20 minutos a 37°C, a absorbância foi medida em espectrofotômetro a 410 nm (NASH, 1953).
- **Proteínas totais séricas**: Foi determinada pelo método de Biureto proposto por (GORMALL et al., 1949).

- **Hematócrito**: Após o corte na extremidade da cauda do animal, foi coletado um capilar cheio de sangue, posteriormente centrifugado em microcentrífuga e feito a leitura em régua de hematócrito.
- **Peso fresco do tecido adiposo epididimal**: O tecido adiposo foi pesado utilizando-se balança analítica. O peso relativo foi determinado dividindo-se o valor obtido na pesagem pelo peso total do animal no dia do sacrifício.
- **Peso fresco do músculo gastrocnêmio inteiro**: O músculo gastrocnêmio inteiro dos ratos foi retirado e pesado em balança analítica. O peso relativo foi determinado dividindo-se o valor obtido na pesagem pelo peso total do animal no dia do sacrifício.
- **Peso fresco da adrenal**: Depois de retirada e dissecada sobre um papel de filtro umedecido em solução salina, foi feita a pesagem em balança analítica, das glândulas adrenais. O peso relativo foi determinado dividindo-se o valor obtido na pesagem pelo peso total do animal no dia do sacrifício.
- **Ácido ascórbico da adrenal**: A glândula adrenal esquerda foi retirada e macerada para a determinação do conteúdo de ácido ascórbico, já que o consumo deste ácido está relacionado com a utilização na síntese dos hormônios do estresse. O ácido ascórbico foi extraído com ácido perclórico/metafosfórico. À 3ml de extrato filtrado da glândula adrenal foram adicionados 3ml de tampão contendo 30mg/100ml de 2-6-

diclorofenol indofenol, para coloração. A concentração de ácido ascórbico foi medida a 520nm contra curva padrão de ácido ascórbico (MINDLIN; BUTLER, 1938).

- **Glicogênio do músculo gastrocnêmio e do fígado:** O glicogênio muscular e hepático foi avaliado pelo método fenol em meio ácido descrito por Dubois et al., (1956), com posterior leitura em espectrofotômetro.
- **Proteína e DNA do músculo gastrocnêmio:** As proteínas totais foram obtidas pelo método proposto por Lowry et al., (1951), sendo posteriormente lida em espectrofotômetro à 650nm. O DNA foi avaliado pelo método da difenilamina e lido em espectrofotômetro à 595nm (GILES; MYERS, 1965). Foi avaliada ainda a razão proteína/DNA, uma vez que esse parâmetro pode indicar a ocorrência (ou não) de hipertrofia nos animais.
- **Proteína e DNA do Fígado:** Foi realizada a laparotomia mediana para retirada de fragmento do fígado para determinação das proteínas e DNA. As proteínas totais foram obtidas pelo método proposto por Lowry et al., (1951), sendo posteriormente lidas em espectrofotômetro. O DNA foi avaliado pelo método da difenilamina e lido em espectrofotômetro (GILES; MAYERS, 1965). Avaliamos também a razão proteína/DNA no fígado, visto que este parâmetro contribui para o entendimento do metabolismo protéico nesse órgão.

4.5.4. Avaliações após a sessão aguda de exercício físico

A razão deste segundo estudo foi avaliar as respostas endócrino-metabólicas desse modelo experimental imediatamente após a realização de uma sessão aguda de exercício físico. Para isso, todo procedimento metodológico utilizado foi idêntico aos citados anteriormente. Quanto ao sacrifício dos animais, ao contrário do experimento anterior que foi realizado após um repouso de 36 horas, nessa etapa os ratos foram decapitados após a realização de uma sessão aguda de exercício de natação com duração de 1 hora, que foi realizada sem sobrecarga adicional ao seu peso corporal. Imediatamente ao término do esforço ocorreu o sacrifício dos animais, para a realização com as mesmas técnicas citadas anteriormente, das seguintes análises laboratoriais.

- **Glicose e insulina séricas, ACTH plasmático, proteínas totais séricas, glicogênio do músculo e fígado, razão proteína/DNA muscular e hepática, AGLs séricos, ácido ascórbico da adrenal, peso fresco da glândula adrenal e peso da gordura epididimal.**

Além desses parâmetros avaliados, fizemos outras análises cuja técnica e procedimentos utilizados em nosso laboratório, por não terem sido ainda mencionadas anteriormente, foram apresentadas a seguir:

- **Creatinina do soro**: A avaliação da creatinina foi realizada pelo método proposto por Nogueira et al., (1990). A creatina foi convertida a creatinina através da ebulição em meio ácido. Na etapa 1 (soro1, soro 2, H₂O, padrão creatinina) foram adicionados a 1000µl de TCA a 10%. Após agitar, a solução permaneceu em repouso por 5 minutos, sendo então, centrifugada e separada o sobrenadante. Na etapa 2, somente o soro 1. Em 500 µl do sobrenadante da etapa 1, foi adicionado 25µl de HCl concentrado, que permaneceu em banho fervente durante 1 hora. Depois de centrifugado, separou-se o sobrenadante. Após isso, foram dosados a creatinina e os sobrenadantes, os sobrenadantes na etapa 1 e 2. As leituras das amostras foram feitas em espectrofotômetro.
- **Uréia do soro**: A uréia foi determinada pelo método de Crocker modificado (1967). Em 3 tubos de ensaios: B (branco), P (padrão) e A (amostra) foi pipetado 1,5ml da solução de diacetilmonoxima 0,2%, 1,25ml de cloreto férrico diluído e agitado. Adicionou-se aos respectivos tubos: B – 10uL de água destilada; P – 10uL de padrão 40mg%; A - 10µl de soro. Os tubos foram agitados e colocados em banho fervente por 10 minutos. Depois de esfriado foram mantidos em repouso durante 10 minutos à temperatura ambiente. Após isso, fez-se a leitura no espectrofotômetro.
- **Colesterol da glândula adrenal**: Depois de pesada, a glândula adrenal direita foi depositada em um tubo de ensaio contendo 100 µl de KOH à

30%, onde foi feita a extração. O colesterol da adrenal foi aferido pelo método enzimático/colorimétrico (Kit Labtest), e leitura espectrofotométrica à 540 nm.

4.6. Análise estatística

A análise estatística foi feita por ANOVA e aplicação do teste post-hoc de Newman-Keuls, onde adequado, com nível de significância pré-fixado em 5%.

V - RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão descritos a seguir, tendo sido posteriormente dispostos em tabelas e figuras que ilustram de maneira clara a análise dos mesmos, expressos como média (M) e/ou desvio padrão (DP).

5.1. Parâmetros avaliados previamente ao sacrifício dos animais

Podemos observar na Tabela 1 e figura 1, a evolução de peso corporal dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), dexametasona sedentário (DxS) e dexametasona treinado (DxT), durante as 10 semanas de estudo. Verifica-se que ocorreu aumento de peso para todos os grupos estudados. Os animais do grupo dexametasona treinado apresentaram menor ganho de peso ao longo do experimento, principalmente a partir da 5ª semana de estudo quando comparado ao grupo controle. No entanto, não houve diferença nesse parâmetro entre os ratos treinados. Isto mostra que o modelo de natação utilizado no presente estudo não foi prejudicial e favoreceu no controle de peso corporal dos animais.

O comprimento corporal avaliado na 10ª semana de experimento (previamente ao sacrifício), está apresentado na Tabela 2 e Figura 2. Observa-se que não houve diferença no tamanho dos ratos no final do estudo. Portanto, não houve interferência da administração da dexametasona e do treinamento físico sobre o crescimento dos animais.

Na Tabela 3 e Figura 3, são apresentados os valores referentes à ingestão de alimento. Nota-se, que na 8ª, 9ª e 10ª semanas de experimento os animais do grupo controle treinado apresentaram maior ingestão de ração quando comparados aos demais grupos estudados. No entanto, evidencia-se que estas diferenças na ingestão de ração, quando existiram, foram discretas.

Quanto à ingestão hídrica apresentada na Tabela 4 e Figura 4, nota-se que a ingestão de água entre os grupos estudados foi bastante semelhante durante as 10 semanas de estudo. No entanto, as mensurações realizadas mostram que, em determinadas semanas, os animais sedentários ingeriram maior volume de líquido, enquanto em outras, os animais treinados ingeriram mais água.

Ainda previamente ao sacrifício, na 9ª semana de estudo os animais foram submetidos aos testes de tolerância à glicose (GTT). Observa-se na Tabela 5 e Figura 5 que a área total sob a curva de glicose, durante o teste de tolerância à glicose (120 minutos), foi menor nos grupos de animais treinados quando comparados aos grupos sedentários.

Quanto a glicemia durante o teste de tolerância à insulina (60 minutos de teste), verifica-se na Tabela 6 e Figura 6, que o grupo dexametasona

sedentário teve a menor taxa de desaparecimento da glicose (KITTT), quando comparado aos demais grupos. Isto é resultante da resistência à insulina.

5.2. Parâmetros avaliados após o sacrifício dos animais

5.2.1. Parâmetros sanguíneos

Na Tabela 7 e Figura 7 estão apresentados os valores referentes à glicose sérica dos animais. Verifica-se que não houve diferenças significativas nos níveis glicêmicos entre os grupos estudados na condição de repouso.

Os valores séricos de insulina (Tabela 8 e Figura 8), também, não tiveram diferença estatística entre os grupos de animais estudados. Isto indica que a secreção de insulina não foi alterada tanto pela administração de baixa dose exógena de glicocorticóide, quanto pela realização de exercício físico.

Na Tabela 9 e Figura 9 são apresentadas as concentrações plasmáticas de hormônio adrenocorticotrófico. Os níveis de ACTH não foram diferentes entre os grupos. Tal resultado indica que a aplicação crônica de baixas doses de dexametasona não interferiu no eixo hipotálamo-hipófise na condição basal.

Na Tabela 10 e Figura 10 estão apresentados os teores de colesterol total séricos. Não houve diferença significativa para esse parâmetro entre os grupos estudados. Comportamento semelhante foi observado com os níveis de triglicérides (Tabela 11 e Figura 11), que não foram significativamente diferentes entre os grupos. Entretanto, os animais treinados apresentam seus níveis de

colesterol e triglicérides discretamente reduzidos comparados aos animais sedentários.

As concentrações de ácidos graxos livres (AGLs) séricos estão apresentados na Tabela 12 e Figura 12, nota-se menores níveis deste substrato nos animais treinados quando comparado com os animais sedentários (CS e DxS).

Foram também, coletadas amostras de sangue para análise do hematócrito (Tabela 13 e Figura 13) e proteínas totais séricas (Tabela 14 e Figura 14). Contudo, não foram encontradas diferenças nesses parâmetros sanguíneos entre os grupos estudados.

5.2.2. Parâmetros teciduais

Na Tabela 15 e Figura 15 estão registrados os valores referentes ao peso relativo do tecido adiposo epididimal. O treinamento resultou em diferenças significativas no peso fresco deste tecido quando comparamos animais sedentários e treinados. Observa-se, que os animais submetidos ao exercício de natação obtiveram menor depósito de gordura epididimal quando comparado aos animais sedentários (CS e DxS).

Os valores referentes ao glicogênio do músculo gastrocnêmio encontram-se dispostos na Tabela 16 e figura 16. Verifica-se, que os animais treinados regularmente apresentam maior teor desse substrato no músculo comparado aos animais sedentários.

Quanto às reservas glicídicas do tecido hepático (Tabela 17 e Figura 17), evidencia-se que todos os animais tiveram um aumento nos níveis de glicogênio em relação aos ratos do grupo controle. Deste modo, tanto o exercício físico como a administração da dexametasona resultou na elevação dos níveis desse substrato no fígado.

Na Tabela 18 e Figura 18 são apresentados os valores referentes à razão proteínas/DNA do músculo gastrocnêmio dos animais. Observa-se, que não houve alteração estatisticamente significativa da razão proteínas/DNA do músculo entre os grupos estudados. Comportamento semelhante foi verificado para a razão proteínas/DNA do tecido hepático (Tabela 19 e figura 19), que também não foi diferente entre os grupos estudados.

Quanto aos teores de ácido ascórbico da adrenal dos animais (Tabela 20 e Figura 20), observa-se, que o grupo dexametasona sedentário apresenta estatisticamente maior concentração de vitamina C adrenal comparado aos demais grupos estudados. Após 10 semanas de experimento, foi verificada diferença significativa para o peso fresco da glândula adrenal somente entre o grupo dexametasona sedentário, que apresentou menor peso comparado ao grupo controle treinado (Tabela 21 e Figura 21).

Com relação ao peso fresco do músculo gastrocnêmio inteiro (Tabela 22 e Figura 22) não se observa quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados.

Tabela 1. Evolução do peso corporal (g) dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média e desvio padrão. (CS = Controle Sedentário; CT = Controle Treinado; DxS = Dexametasona Sedentário; DxT = Dexametasona Treinado).

Grup/Sem	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a
CS (n=10)	276 ± 14	312 ± 12	345 ± 12	369 ± 13	389 ± 12	400 ± 14	412 ± 13	426 ± 16	435 ± 13	434 ± 14
CT (n=10)	291 ± 27	320 ± 31	346 ± 39	364 ± 40	377 ± 37	396 ± 37	395 ± 39	404 ± 37	407 ± 31	412 ± 30
DxS (n=10)	304 ± 26	339 ± 31	353 ± 33	361 ± 33	375 ± 37	391 ± 36	396 ± 38	425 ± 41	422 ± 38	434 ± 46
DxT (n=10)	290 ± 30	318 ± 30	333 ± 33	335 ± 36	345 ^a ± 38	362 ± 33	369 ^a ± 29	377 ^{a,c} ± 32	383 ^{a,c} ± 36	390 ^{a,c} ± 33

P<0,05

a. ≠ CS

c. ≠ DxS

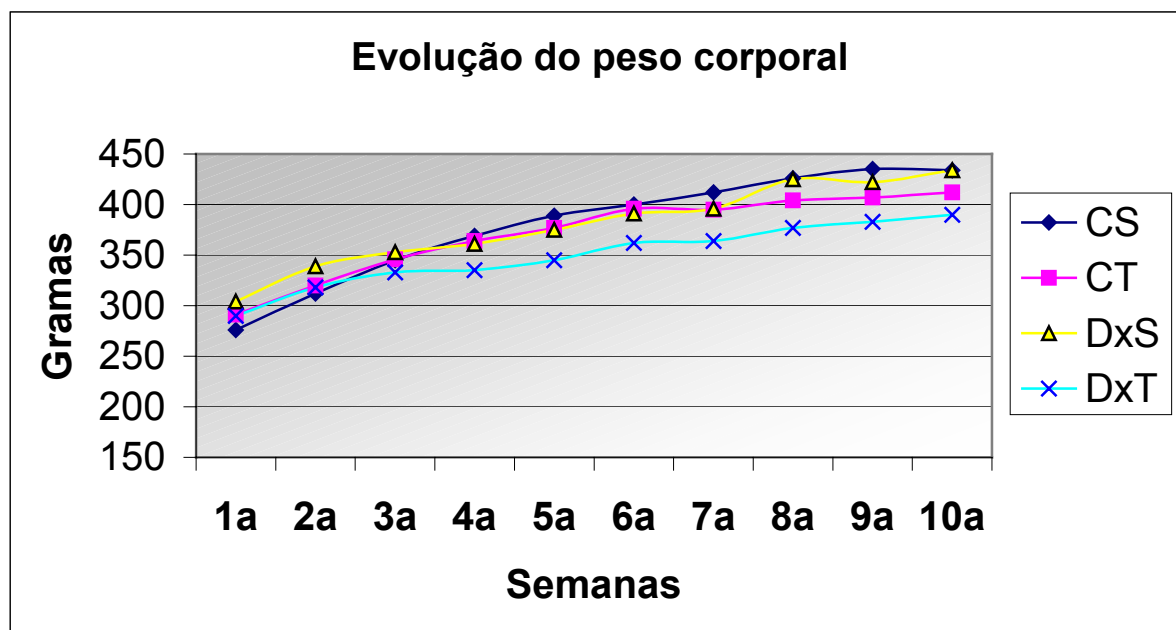


Figura 1. Evolução do peso corporal dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 2. Comprimento corporal (focinho-ânus, cm) dos ratos após 10 semanas de experimento. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	24,65	0,52
Controle Treinado (CT) (n=10)	24,11	1,21
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	23,85	0,58
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	23,77	0,50

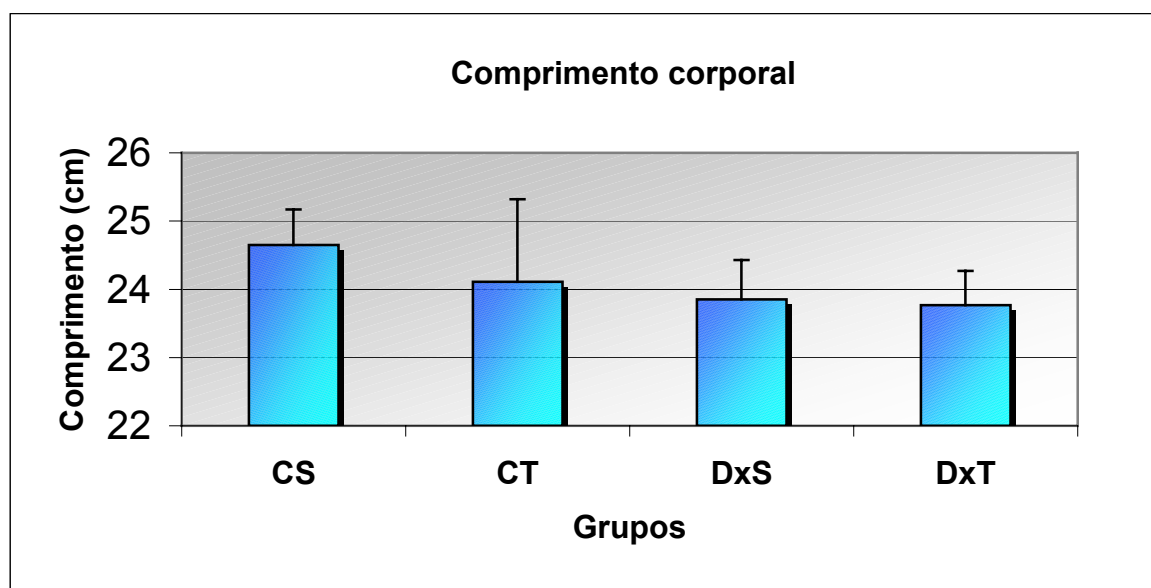


Figura 2. Comprimento corporal (focinho-ânus, cm) dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 3. Evolução da Ingestão alimentar (gramas de ração/kg de peso corporal/dia) dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média. (CS = Controle Sedentário; CT = Controle Treinado; DxS = Dexametasona Sedentário; DxT = Dexametasona Treinado).

Grup/Sem	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a
CS (n=10)	94	110	101	101	110	132	115	104	114	122
CT (n=10)	95	104	96	99	104	124	109	122	129	131
DxS (n=10)	86	103	93	95	107	112	111	101	120	108
DxT (n=10)	85	101	95	99	102	111	108	103	118	116

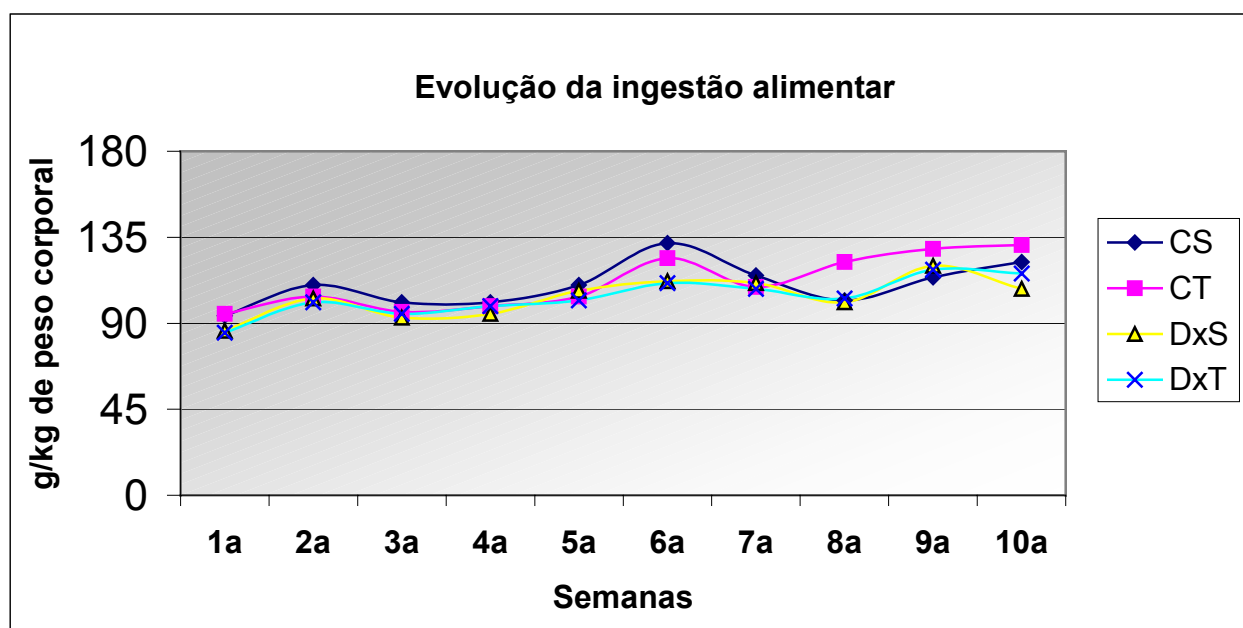


Figura 3. Evolução da ingestão alimentar dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média. (CS = controle sedentário; CT = controle ona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

abela 4. Evolução da Ingestão hídrica (mL de água/kg de peso corporal/dia) durante 24h, dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média. (CS = Controle Sedentário; CT = Controle Treinado; DxS = Dexametasona Sedentário; DxT = Dexametasona Treinado).

Grup/Sem	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a
CS (n=10)	150	175	207	196	195	193	224	199	187	201
CT (n=10)	162	172	195	180	155	160	197	194	180	196
DxS (n=10)	162	166	214	210	195	187	233	198	201	199
DxT (n=10)	144	172	220	213	178	194	180	180	190	194

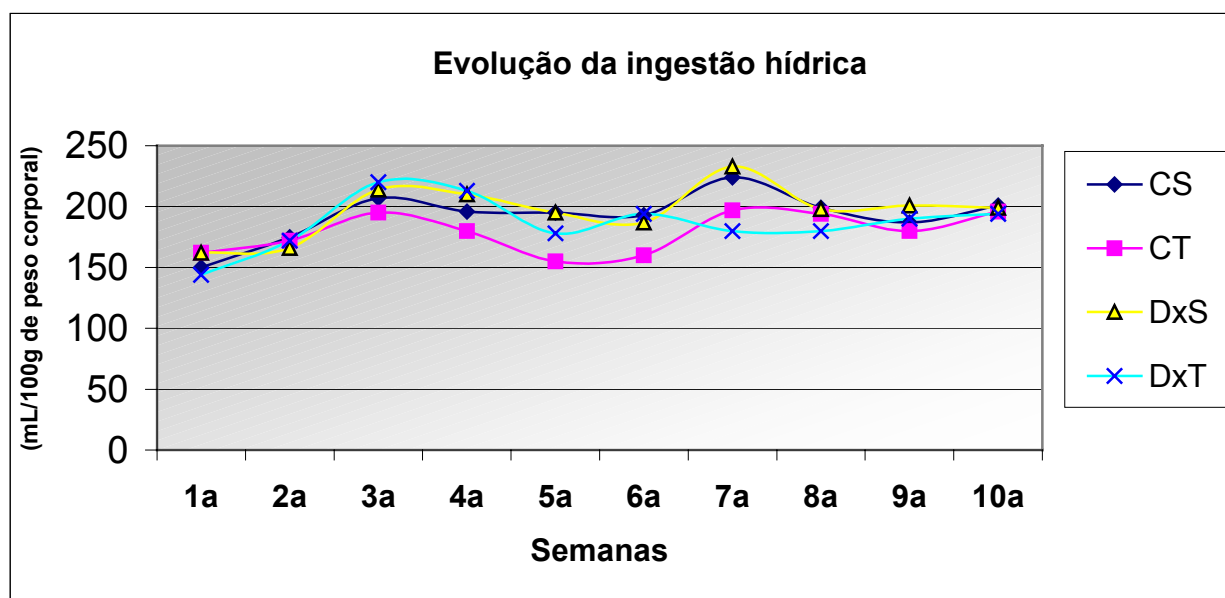


Figura 4. Evolução da ingestão hídrica dos ratos durante o experimento. Valores expressos como média. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 5. Área total sob a curva de glicose durante o teste de tolerância a glicose (GTT, mg/dL/120') dos ratos após 9 semanas de experimento, previamente ao sacrifício. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	10170,17	419,95
Controle Treinado (CT) (n=10)	9357	923,01
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	10522,88 ^b	575,96
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	8910 ^{a,c}	553,32

P<0,05

a. ≠ CS

b. ≠ CT

c. ≠ DxS

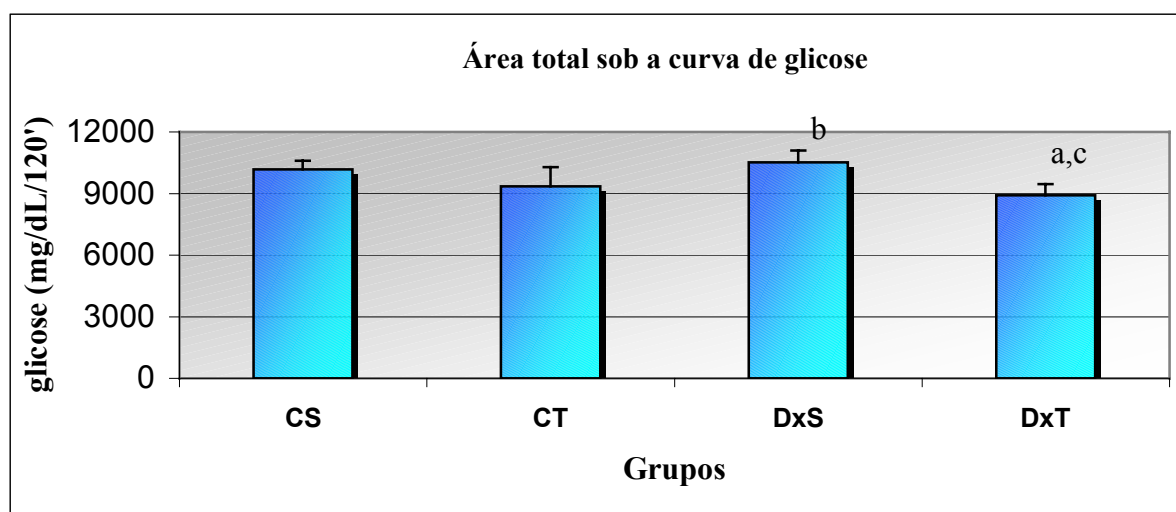


Figura 5. Área sob a curva de glicose durante a realização do teste de tolerância à glicose dos ratos após 9 semanas de experimento. Resultados expressos como média ± desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 6. Taxa de desaparecimento da glicose (% por minuto) durante o teste de tolerância à insulina (KITT, 60 minutos de teste) dos ratos na 9ª semana do experimento. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n = 10)	0,42	0,18
Controle Treinado (CT) (n = 10)	0,56	0,22
Dexametasona Sedentário (DxS) (n = 10)	0,18 ^{a,b}	0,12
Dexametasona Treinado (DxT) (n = 10)	0,63 ^c	0,26

P<0,05
a. ≠ CS b. ≠ CT c. ≠ DxS

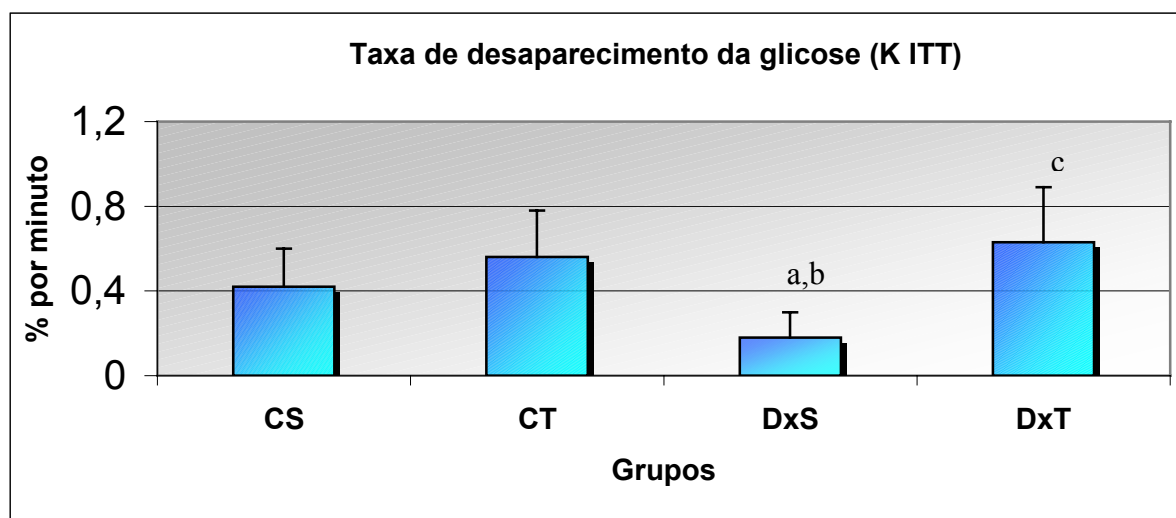


Figura 6. Taxa de desaparecimento da glicose (K ITT) após 60 minutos do teste (% por minuto) dos ratos na 9ª semana do experimento. Resultados expressos como média ± desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 7. Glicose sérica (mg/dL) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	130,08	15,17
Controle Treinado (CT) (n=10)	125,44	17,11
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	121,69	14,20
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	115,54	17,39

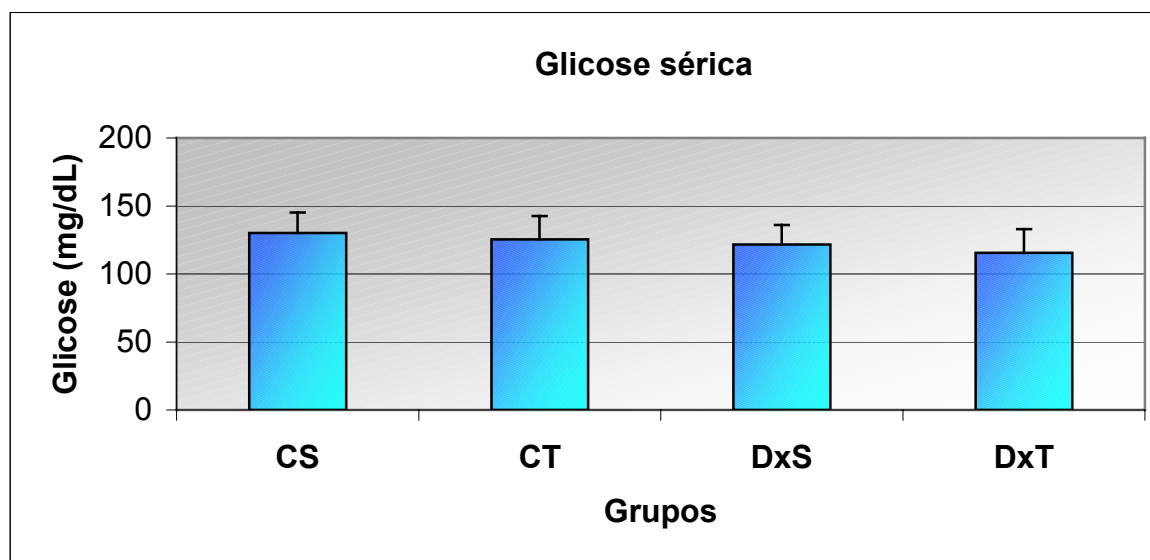


Figura 7. Glicose sérica dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 8. Insulina sérica ($\mu\text{UI/mL}$) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	7,50	2,44
Controle Treinado (CT) (n=10)	7,10	2,87
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	5,31	1,00
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	5,12	1,37

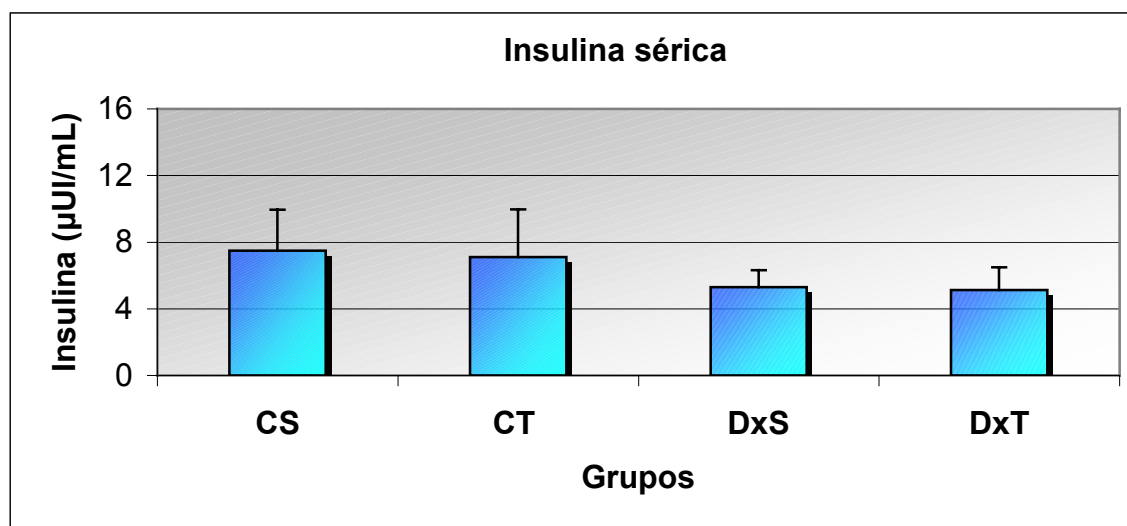


Figura 8. Insulina sérica dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

abela 9. Hormônio adrenocorticotrófico sérico (pg/mL) dos ratos após 10

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	90,73	41,42
Controle Treinado (CT) (n=10)	101,94	39,34
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	106,27	38,11
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	116,29	57,02

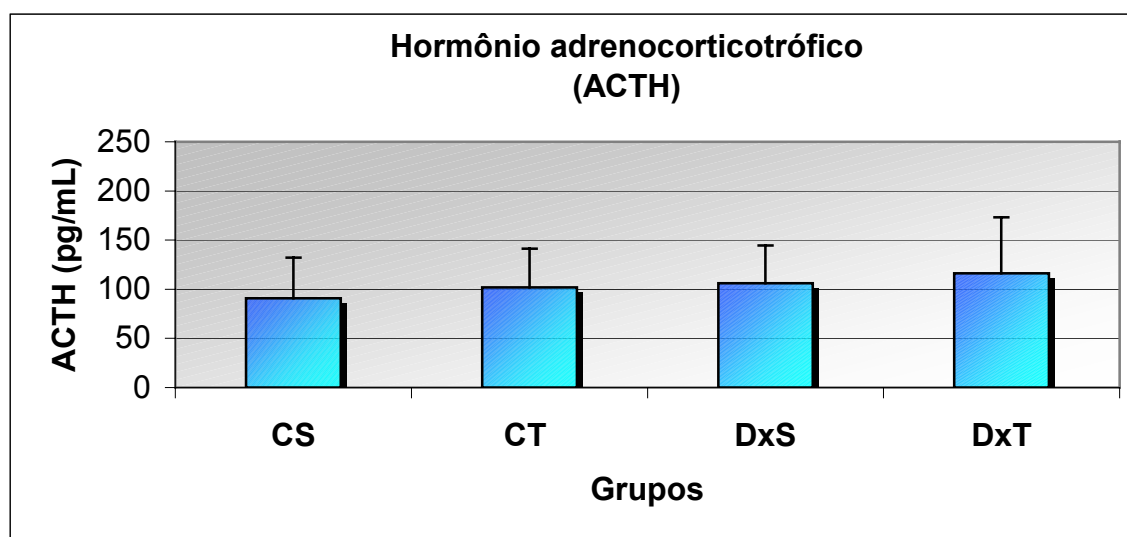
**Figura 9.** Hormônio adrenocorticotrófico sérico (ACTH) dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 10. Colesterol total sérico (mg/dL) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	83,86	21,17
Controle Treinado (CT) (n=10)	78,27	6,89
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	88,66	17,29
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	78,43	9,57

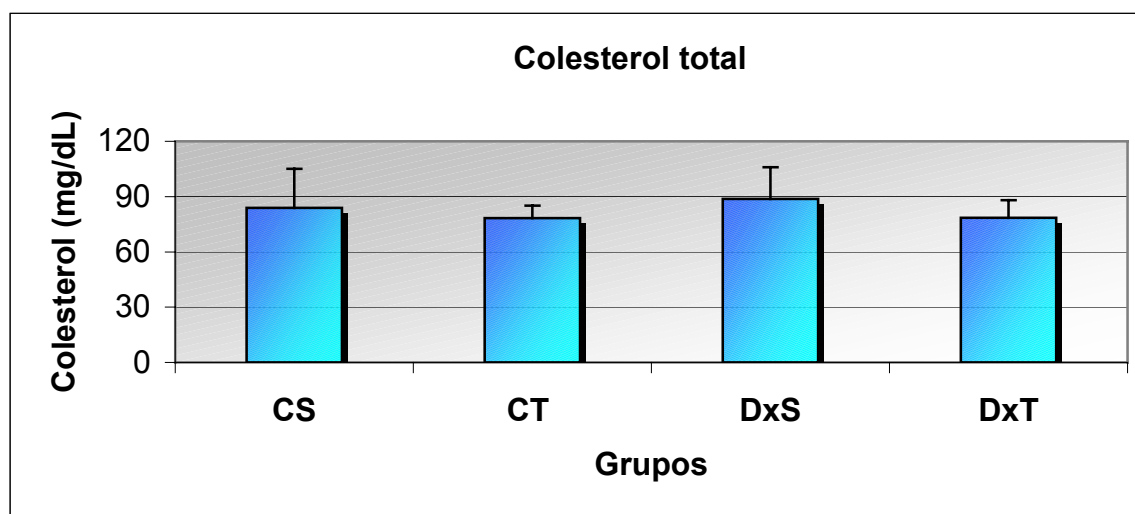


Figura 10. Colesterol total sérico dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 11. Triglicérides séricos (mg/dL) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	233,07	74,33
Controle Treinado (CT) (n=10)	269,70	103,74
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	331,25	115,19
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	265,37	49,63

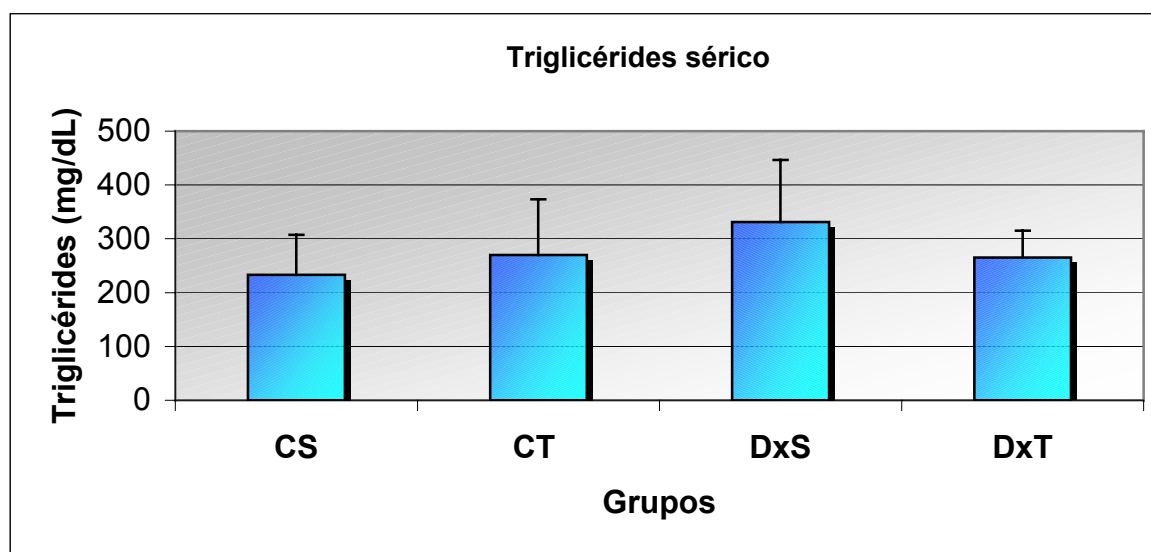


Figura 11. Triglicérides séricos dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 12. Ácidos graxos livres séricos (mEq/L) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	332,67	98,71
Controle Treinado (CT) (n=10)	154,10 ^a	14,18
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	291,58 ^b	51,22
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	136,98 ^{a,c}	12,68

P<0,05
a. ≠ CS b. ≠ CT c. ≠ DxS

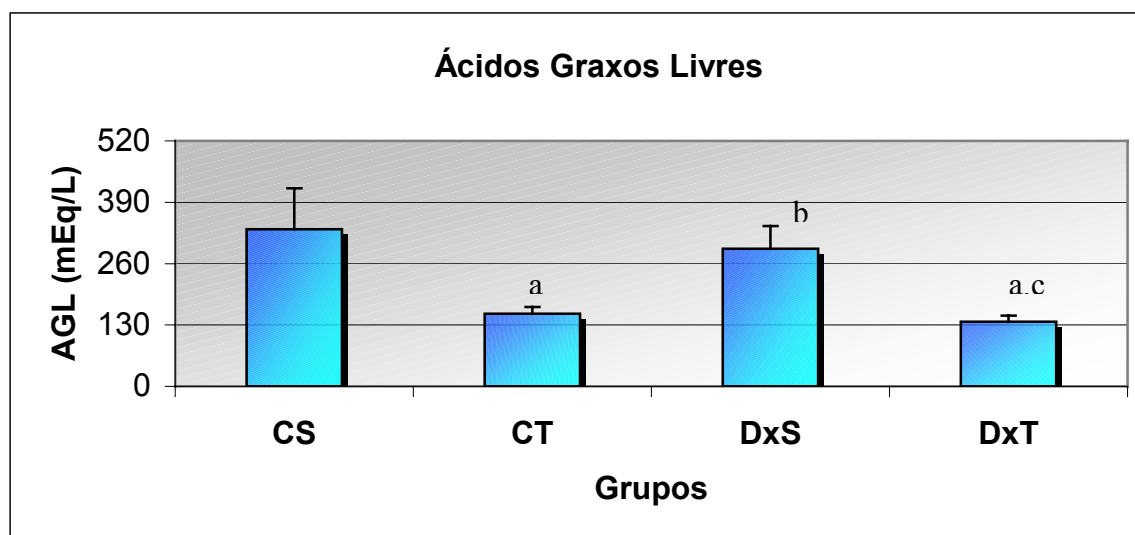


Figura 12. Ácidos graxos livres séricos dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 13. Hematócrito dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	51,16	0,75
Controle Treinado (CT) (n=10)	51,8	2,48
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	51,16	0,75
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	53,83	3,25

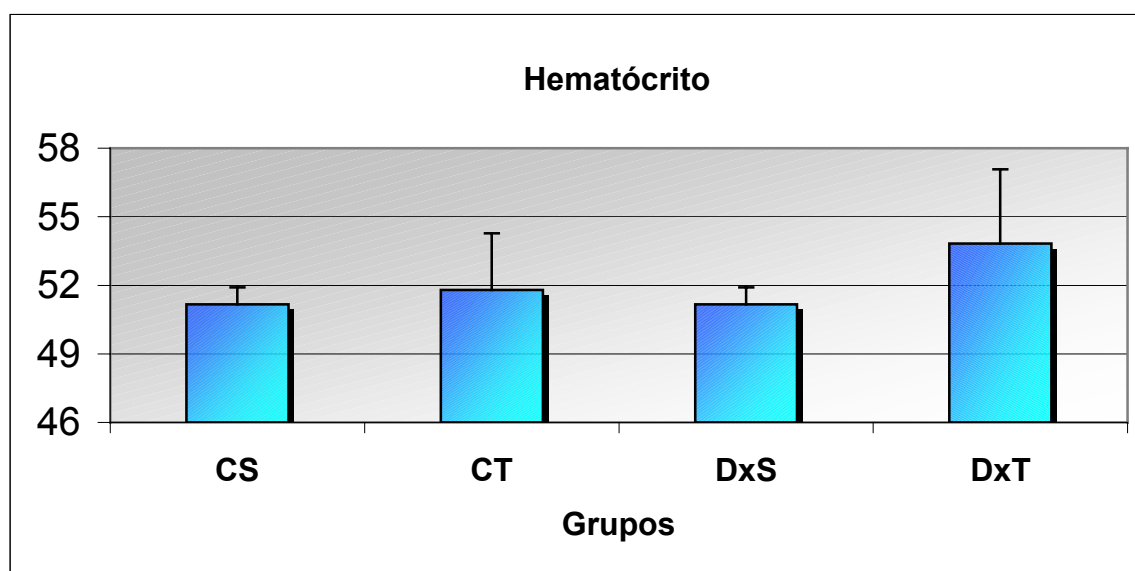


Figura 13. Hematócrito dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 14. Proteínas totais séricas (g/100ml) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	6,85	0,35
Controle Treinado (CT) (n=10)	6,40	0,79
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	6,56	0,61
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	6,48	0,76

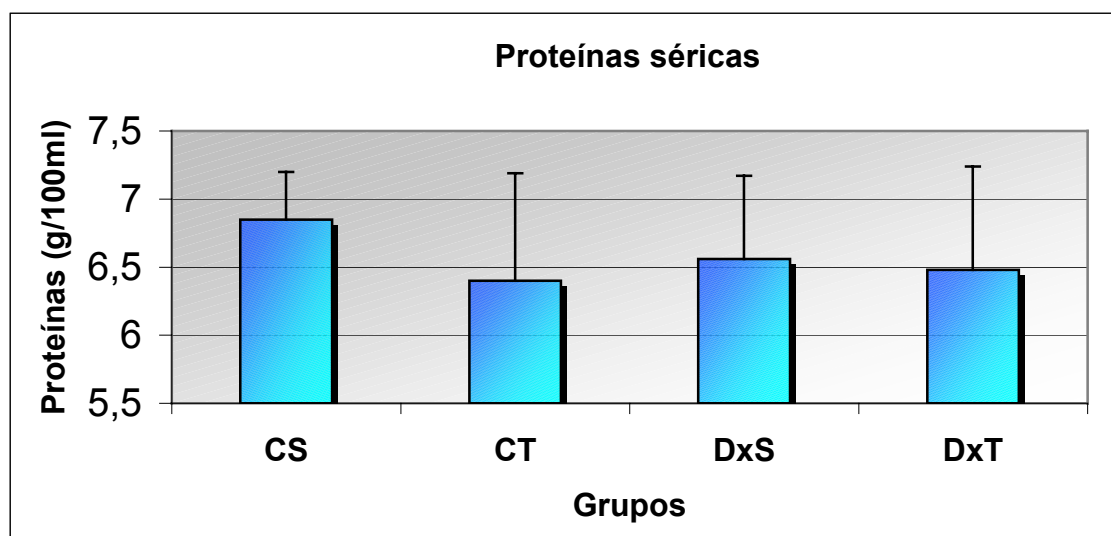


Figura 14. Proteínas totais séricas dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 15. Peso fresco da gordura epididimal (mg/100g de peso corporal) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	0,61	0,18
Controle Treinado (CT) (n=10)	0,41 ^a	0,08
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	0,68 ^b	0,20
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	0,41 ^{a,c}	0,06

P<0,05
a. ≠ CS b. ≠ CT c. ≠ DxS

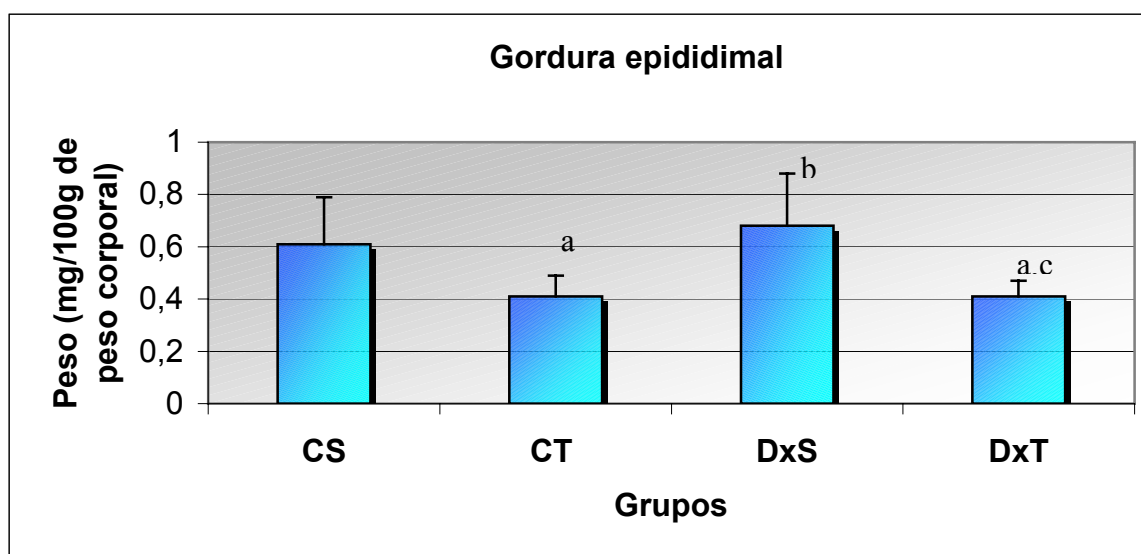


Figura 15. Peso fresco da gordura epididimal dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

abela 16. Glicogênio do músculo gastrocnêmio (mg/100mg) dos ratos após 10

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	0,69	0,10
Controle Treinado (CT) (n=10)	0,86 ^a	0,10
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	0,60 ^b	0,03
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	0,94 ^{a,c}	0,18

P<0,05
a. ≠ CS b. ≠ CT c. ≠ DxS

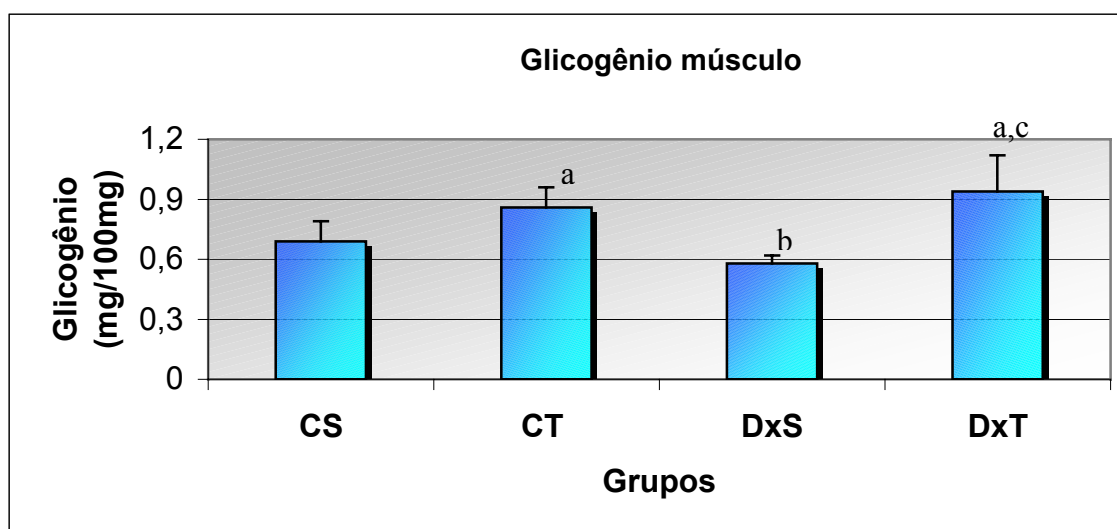
**Figura 16.** Glicogênio do músculo gastrocnêmio dos ratos após 10 semanas

Tabela 17. Glicogênio do fígado (mg/100mg) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	4,59	0,87
Controle Treinado (CT) (n=10)	7,31 ^a	0,87
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	5,80 ^a	1,02
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	6,25 ^a	0,59

P<0,05

a. ≠ CS

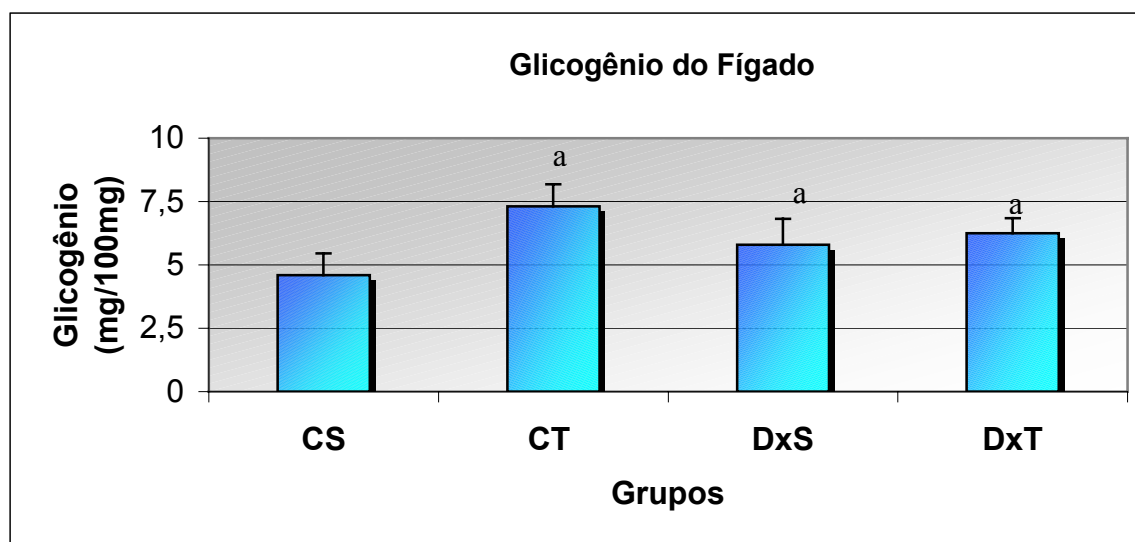


Figura 17. Glicogênio no fígado dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média ± desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

abela 18. Razão proteínas totais/DNA no músculo gastrocnêmio dos ratos após

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	173,36	43,06
Controle Treinado (CT) (n=10)	170,16	70,99
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	152,13	50,38
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	173,98	52,54

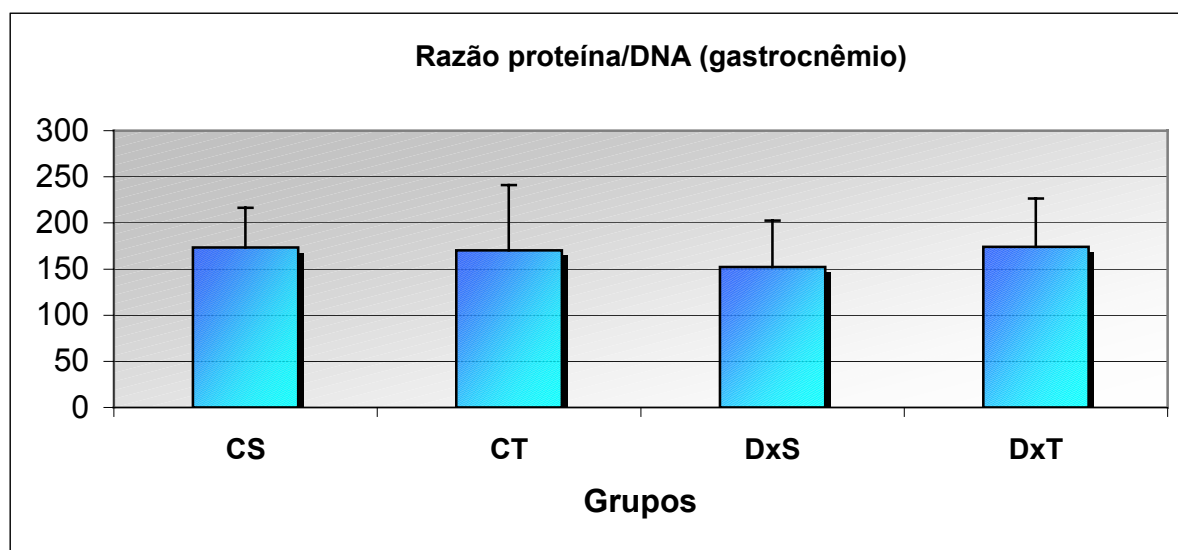


Figura 18. Razão proteínas totais/DNA no músculo gastrocnêmio dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

abela 19. Razão proteínas totais/DNA no fígado dos ratos após 10 semanas de

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	58,84	14,11
Controle Treinado (CT) (n=10)	62,52	12,97
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	59,36	14,39
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	47,66	5,46

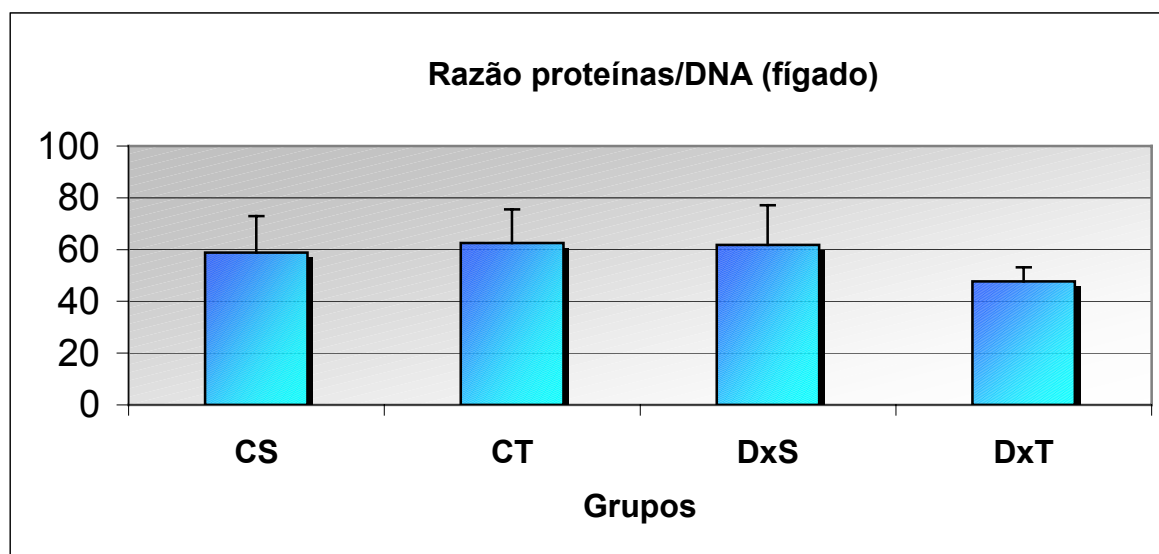


Figura 19. Razão proteínas totais/DNA no fígado dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 20. Ácido ascórbico da glândula adrenal ($\mu\text{g}/\text{mg}$) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	40,31	12,71
Controle Treinado (CT) (n=10)	34,70	7,36
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	63,34 ^{a,b}	9,51
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	41,3 ^c	6,66

P<0,05

a. $\neq$ CS

b. $\neq$ CT

c. $\neq$ DxS

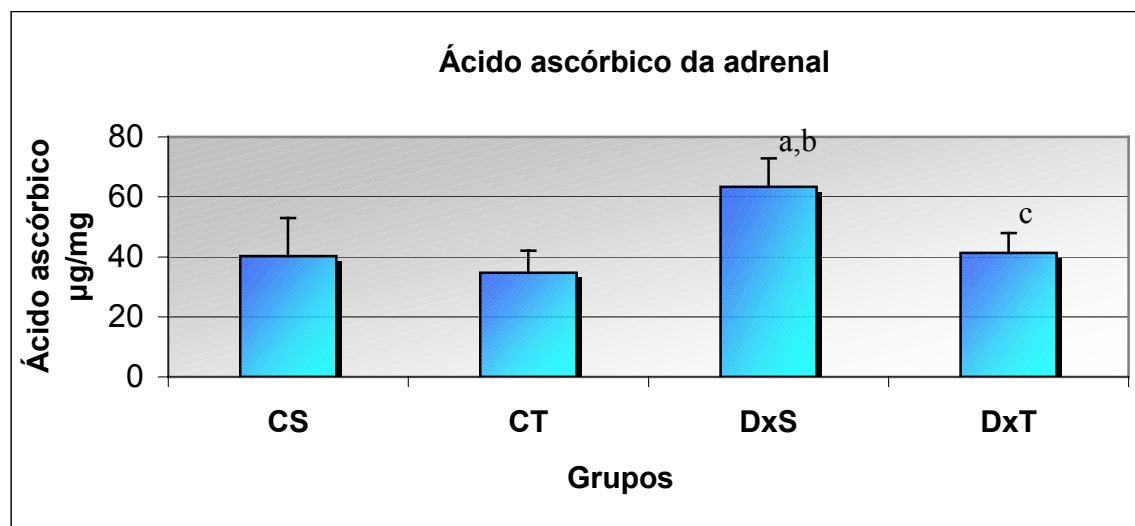


Figura 20. Ácido ascórbico da glândula adrenal dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 21. Peso fresco da glândula adrenal esquerda (mg/100g de peso corporal)

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	4,97	1,25
Controle Treinado (CT) (n=10)	5,72	1,17
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	3,79 ^b	1,01
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	4,68	1,23

P<0,05
b. ≠ CT

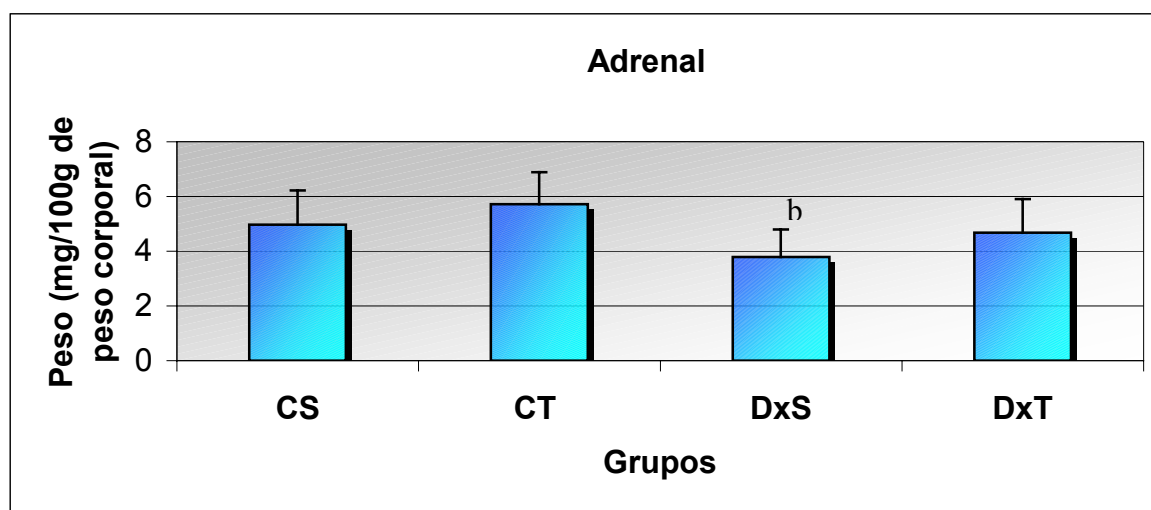
**Figura 21.** Peso fresco da glândula adrenal direita dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 22. Peso fresco do músculo gastrocnêmio inteiro (mg/100g de peso corporal) dos ratos após 10 semanas de experimento, na condição de repouso. Valores expressos como média e desvio padrão. (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=10)	0,47	0,01
Controle Treinado (CT) (n=10)	0,48	0,02
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=10)	0,45	0,04
Dexametasona Treinado (DxT) (n=10)	0,48	0,03

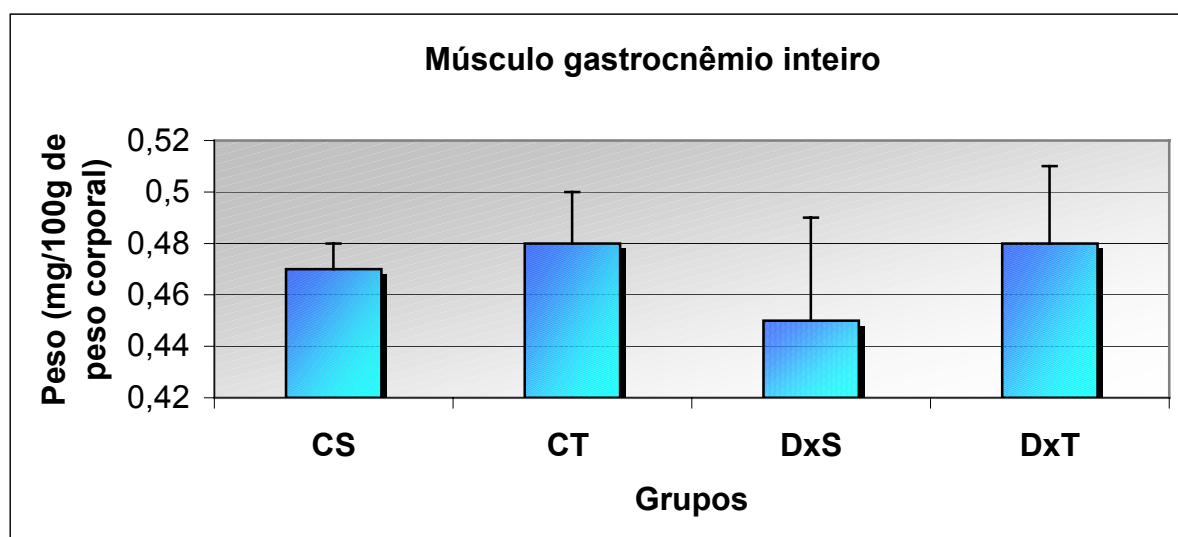


Figura 22. Peso fresco do músculo gastrocnêmio inteiro dos ratos após 10 semanas de experimento. Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

5.3. Parâmetros avaliados após sessão aguda de exercício físico

5.3.1. Parâmetros sanguíneos

Após a sessão aguda de exercício físico, observa-se que a glicemia (Tabela 23 e Figura 23) teve aumento significativo apenas no grupo dexametasona treinado. Os níveis de insulina sérica (Tabela 24 e Figura 24), não foram diferentes entre os grupos estudados logo após o esforço físico.

Na Tabela 25 e Figura 25 são apresentadas às concentrações plasmáticas de hormônio adrenocorticotrófico. Nota-se, que os grupos de animais treinados (CT e DxT) e dexametasona sedentários (DxS) apresentaram níveis semelhantes de ACTH, no entanto, diferentes em relação ao grupo controle, que apresentou um aumento após a sessão de exercício de natação. Tal resultado mostra que uma sessão de exercício agudo provocou estresse suficiente para aumentar os níveis de ACTH nesses animais não treinados previamente (CS). Entretanto, o mesmo não aconteceu em relação aos animais sedentários administrados com dexametasona. Tal fato, sugere que a aplicação crônica da droga interferiu sobre o eixo hipotálamo-hipófise.

Quanto aos níveis de ácidos graxos livres séricos (AGLs) (Tabela 26 e Figura 26), observa-se que os ratos submetidos ao programa de natação apresentaram menor teor desse substrato quando comparado aos grupos sedentários ao final do esforço físico. Tais resultados representam uma adaptação

positiva do treinamento físico na mobilização e utilização de outros substratos como fonte de energia para manutenção do exercício físico.

Na análise da uréia do soro (Tabela 27 e Figura 27), verifica-se, que não houve diferença nesse parâmetro entre os grupos estudados. Quanto a creatinina sérica (Tabela 28 e Figura 28), observa-se maior concentração de creatinina no grupo dexametasona treinado logo após a sessão de exercício físico. Tal fato pode ser decorrente do uso de proteínas como substrato para geração de energia através da neoglicogênese durante o exercício.

Com relação à proteína total sérica dos animais (Tabela 29 e Figura 29), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados.

5.3.2. Parâmetros teciduais

Na Tabela 30 e Figura 30 estão registrados os valores referentes ao peso relativo do tecido adiposo epididimal. Observa-se, que o grupo dexametasona sedentário teve maior acúmulo de gordura quando comparado aos demais grupos estudados. Portanto, a administração da dexametasona interferiu na deposição de massa adiposa.

Quanto ao glicogênio do músculo gastrocnêmio observa-se (Tabela 31 e Figura 31), que não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Quanto ao glicogênio hepático (Tabela 32 e Figura 32), também não houve diferenças significativas ao final da sessão aguda de exercício. No entanto, nota

discreta diminuição desta reserva energética no fígado dos animais dexametasona treinados.

Na Tabela 33 e Figura 33 são apresentados os valores referentes à razão proteínas/DNA do músculo gastrocnêmio dos animais. Observa-se que não houve alteração estatisticamente significativa da razão proteínas/DNA no músculo entre os grupos estudados. Comportamento semelhante foi verificado para a razão proteínas/DNA do tecido hepático (Tabela 34 e Figura 34). Em relação ao peso do músculo gastrocnêmio inteiro (Tabela 35 e Figura 35), também não houve diferença estatística para os grupos estudados.

Com relação aos teores de ácido ascórbico da adrenal dos animais observa-se (Tabela 36 e Figura 36), que o grupo dexametasona sedentário apresenta estatisticamente maior concentração de ácido ascórbico comparado aos demais grupos estudados. O menor uso deste substrato pela adrenal pode representar uma menor síntese e secreção de corticosterona. Isto pode ser resultante da supressão que a dexametasona pode exercer na funcionalidade do eixo hipotálamo-hipófise adrenais.

Após 10 semanas de experimento, não foi verificada diferença significativa para o peso fresco da glândula adrenal entre os animais (Tabela 37 e Figura 37). Quanto ao colesterol total desta glândula (Tabela 38 e Figura 38), também não se observa diferença estatística nos resultados entre os grupos estudados.

Tabela 23. Glicose sérica (mg/dL) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	112,77	15,30
Controle Treinado (CT) (n=6)	114,46	14,70
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	134,93	7,86
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	154,10 ^{a,b}	33,23

P<0,05
a. ≠ CS b. ≠ CT

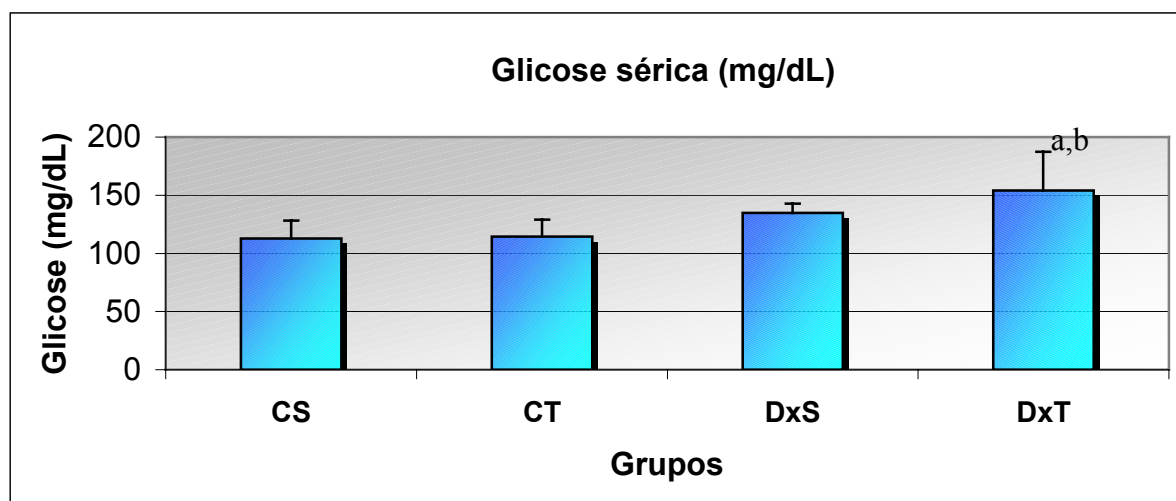


Figura 23. Glicose sérica dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 24. Insulina sérica ($\mu\text{UI/mL}$) dos ratos após 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	4,22	1,88
Controle Treinado (CT) (n=6)	4,13	1,79
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	8,21	4,62
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	5,42	4,49

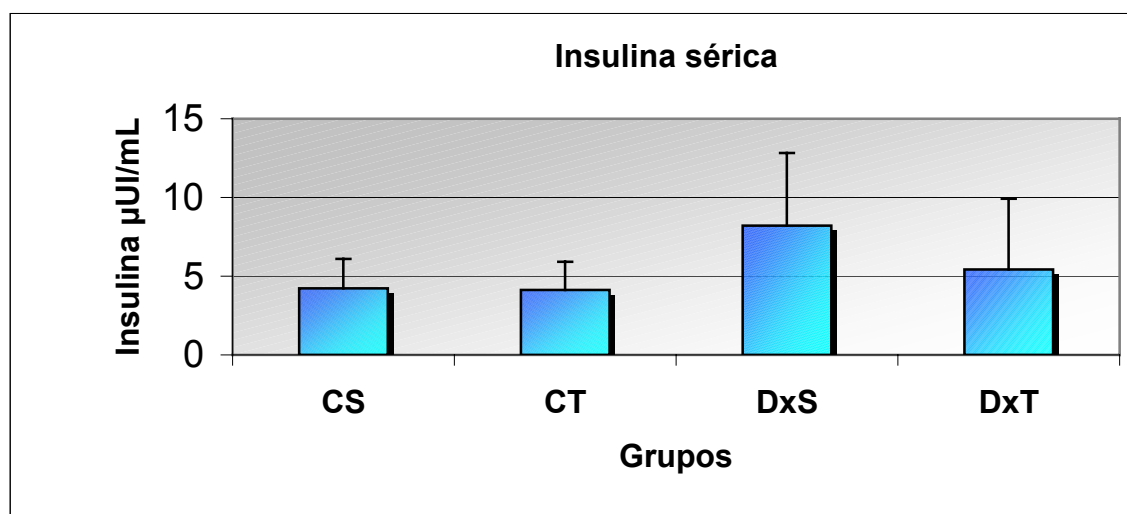


Figura 24. Insulina sérica dos ratos após 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 25. Hormônio adrenocorticotrófico sérico (pg/mL) dos ratos após 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	2106	1102,12
Controle Treinado (CT) (n=6)	286,14 ^a	121,34
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	368,51 ^a	113,99
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	392,95 ^a	179,01

P<0,05

a. ≠ CS

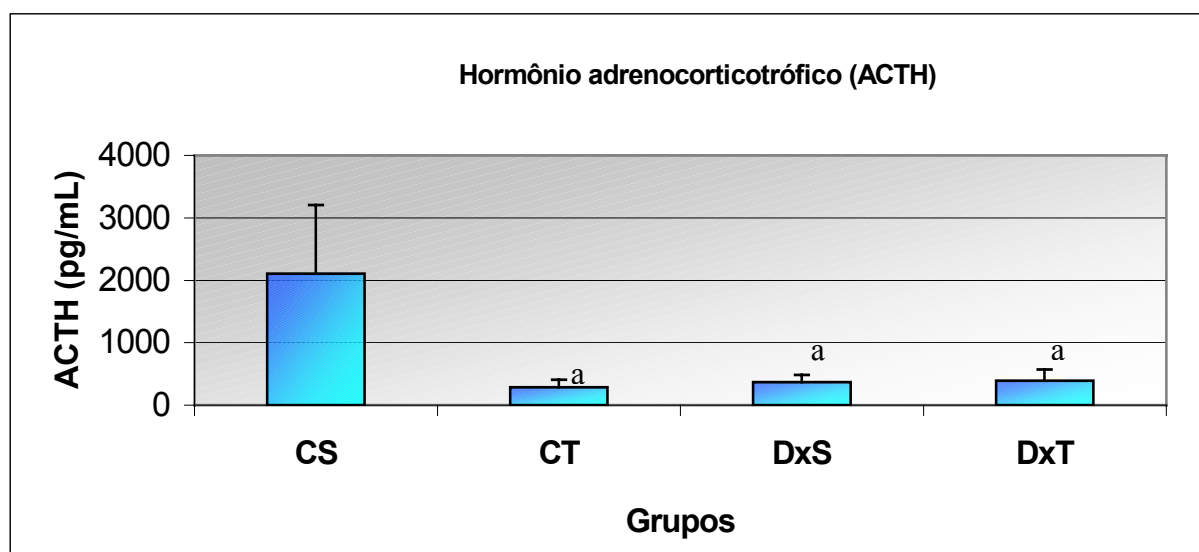


Figura 25. Hormônio adrenocorticotrófico sérico (ACTH) dos ratos após 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 26. Ácidos graxos livres sérico (mEq/L) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

Controle Sedentário (CS) (n=6)	801,06	175,63
Controle Treinado (CT) (n=6)	588,55	114,51
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	754,51 ^{a,b}	100,39
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	481,12 ^{a,c}	112,42

P<0,05

a. ≠ CS

b. ≠ CT

c. ≠ DxS

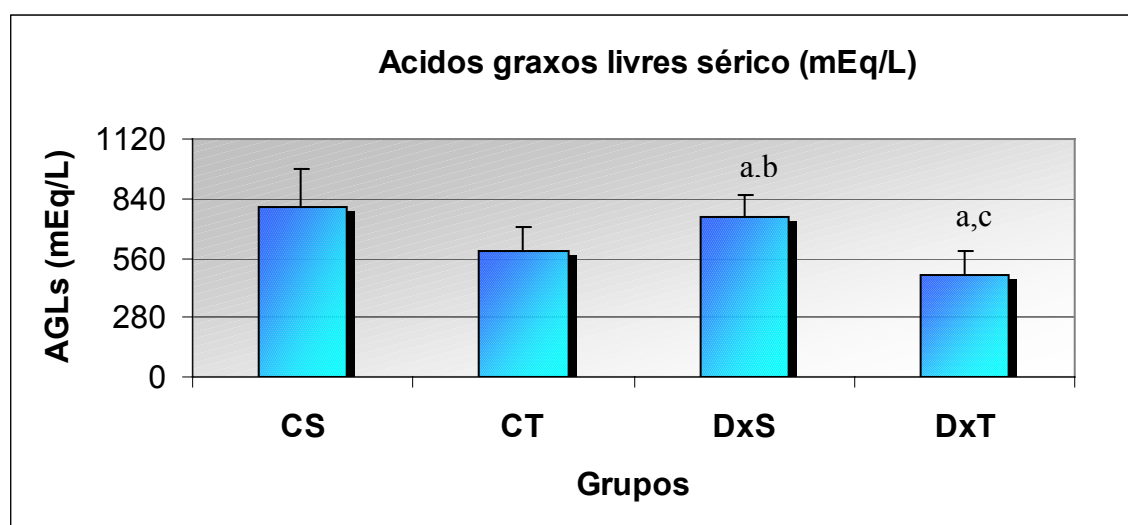


Figura 26. Ácidos graxos livres sérico dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 27. Uréia no soro (mg/100ml) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	40,33	8,51
Controle Treinado (CT) (n=6)	40,14	4,96
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	38,19	5,34
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	36,44	2,92

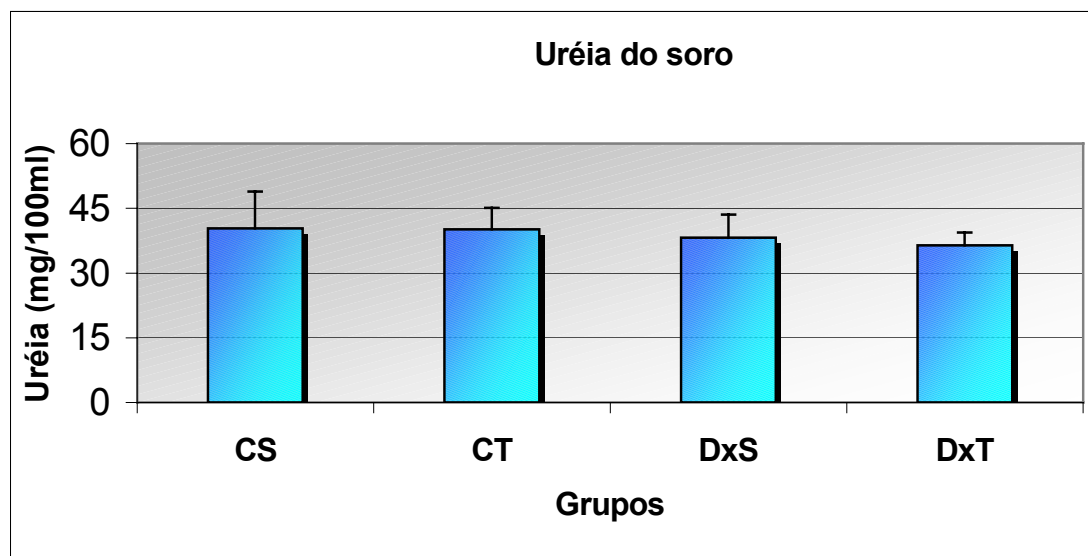


Figura 27. Uréia sérica dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 28. Creatinina no soro (mg/dL) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	7,97	0,44
Controle Treinado (CT) (n=6)	7,55	0,29
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	7,37	0,39
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	9,2 ^{a,b,c}	0,82

P<0,05

a. ≠ CS

b. ≠ CT

c. ≠ DxS

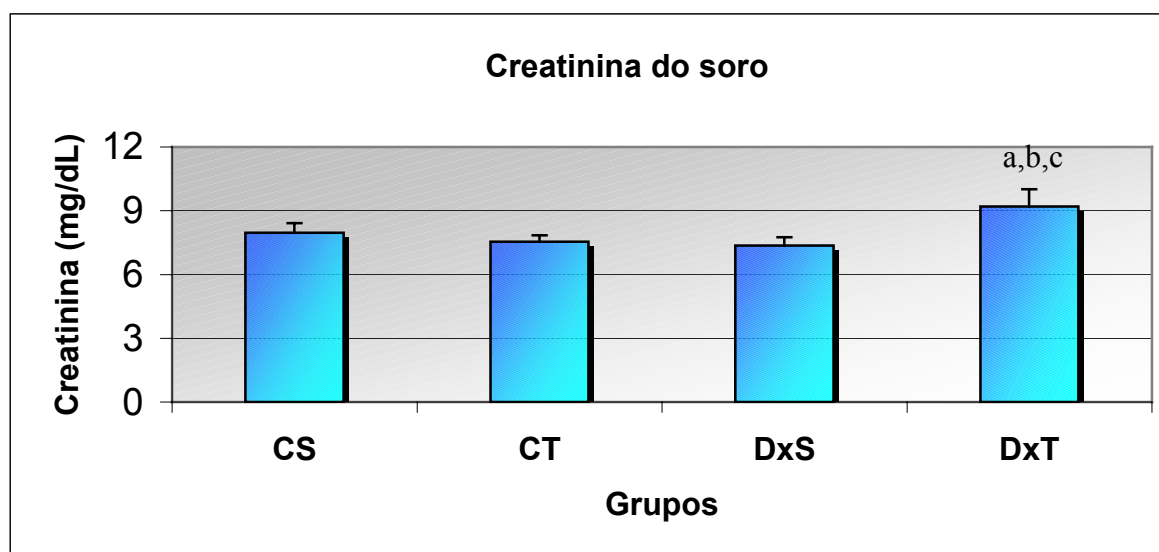


Figura 28. Creatinina no soro dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 29. Proteína total sérica (mg/dL) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	6,13	0,32
Controle Treinado (CT) (n=6)	6,36	0,60
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	6,38	0,33
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	6,25	0,39

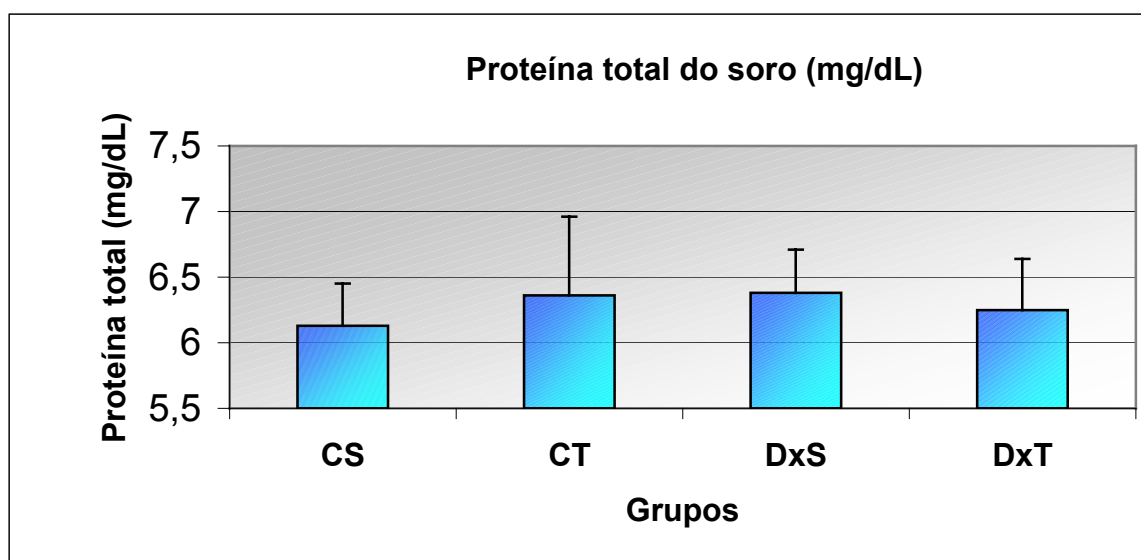


Figura 29. Proteína total sérica dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 30. Peso fresco da gordura epididimal (mg/100g de peso corporal) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	0,40	0,09
Controle Treinado (CT) (n=6)	0,39	0,05
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	0,73 ^{a,b}	0,17
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	0,43 ^c	0,12

P<0,05

a. ≠ CS

b. ≠ CT

c. ≠ DxS

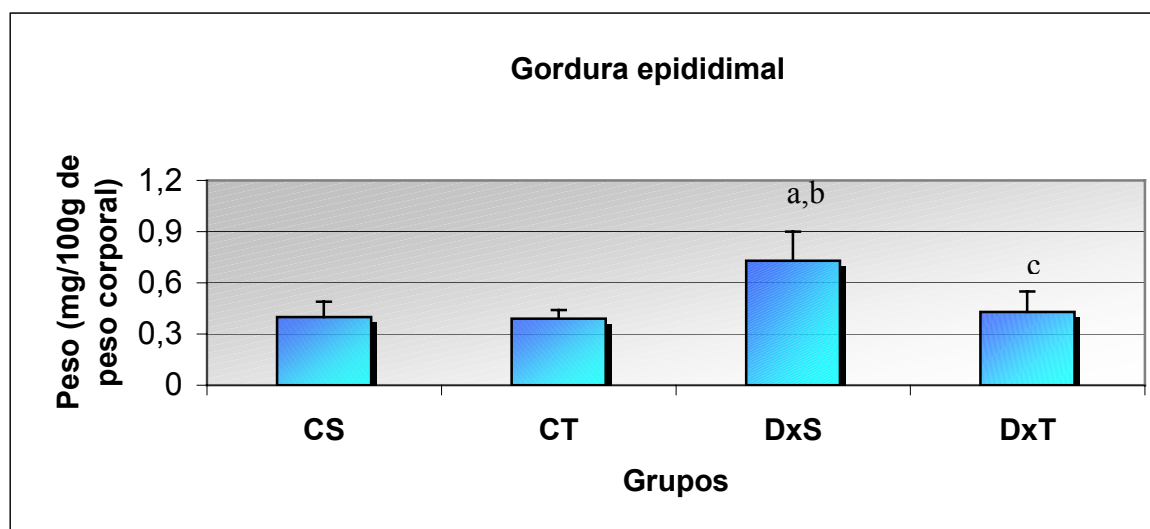


Figura 30. Peso fresco da gordura epididimal dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 31. Glicogênio do músculo gastrocnêmio (mg/100mg) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	0,27	0,19
Controle Treinado (CT) (n=6)	0,38	0,16
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	0,50	0,13
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	0,42	0,03

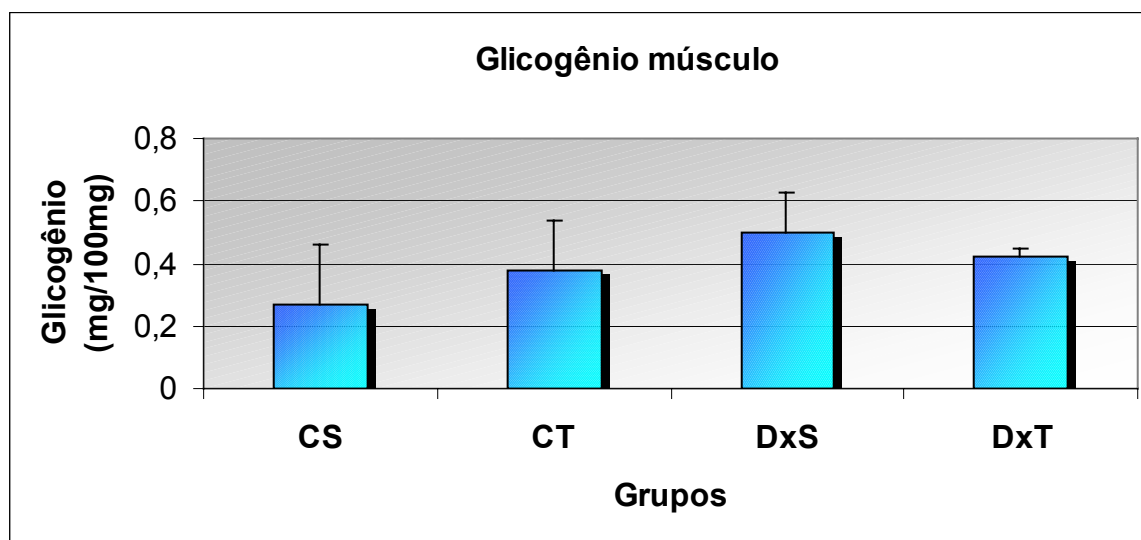


Figura 31. Glicogênio no músculo dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 32. Glicogênio no fígado (mg/100mg) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	2,58	0,97
Controle Treinado (CT) (n=6)	4,05	1,16
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	3,67	0,78
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	2,47	0,88

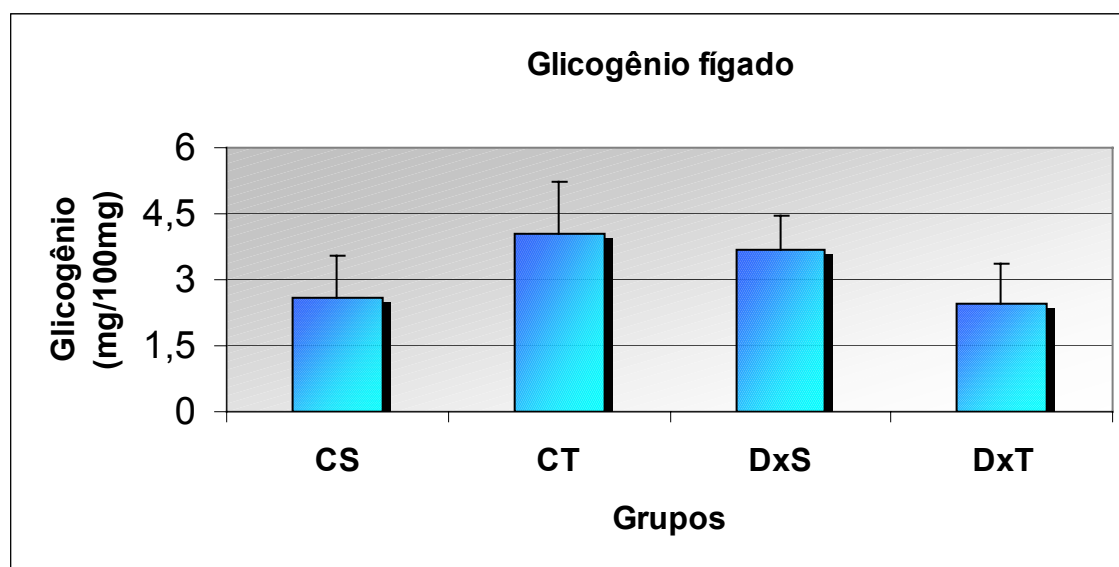


Figura 32. Glicogênio no músculo gastrocnêmio dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 33. Razão proteínas totais/DNA do músculo gastrocnêmio dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	287,92	102,32
Controle Treinado (CT) (n=6)	298,52	41,29
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	239,98	35,70
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	230,21	48,60

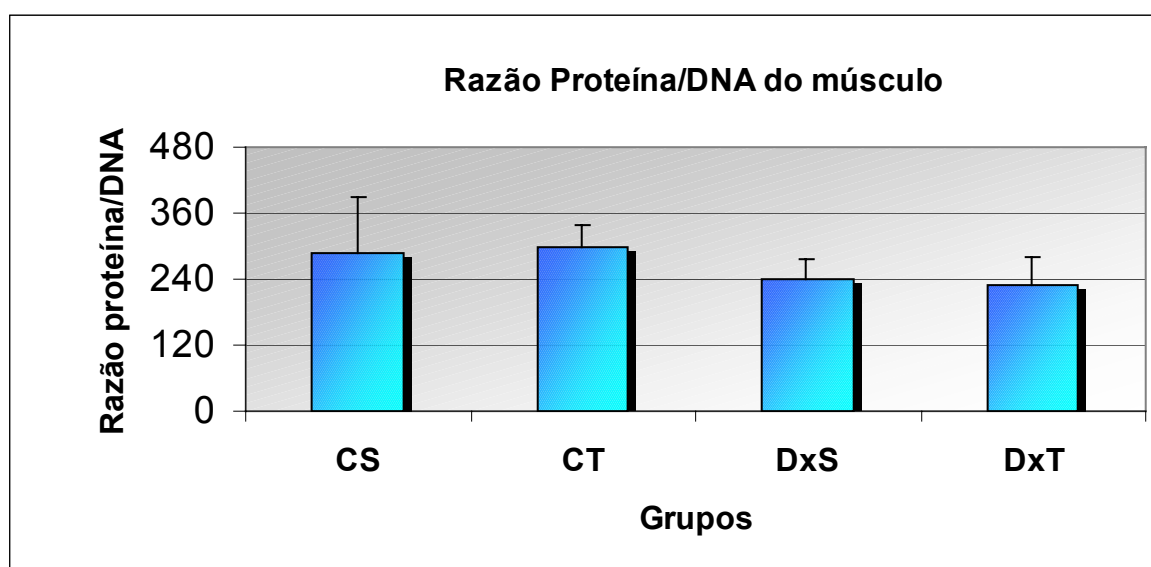


Figura 33. Razão proteínas totais/DNA do músculo gastrocnêmio dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 34. Razão proteínas totais/DNA do fígado dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	92,80	24,70
Controle Treinado (CT) (n=6)	107,20	27,07
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	113,31	29,36
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	81,86	28,40

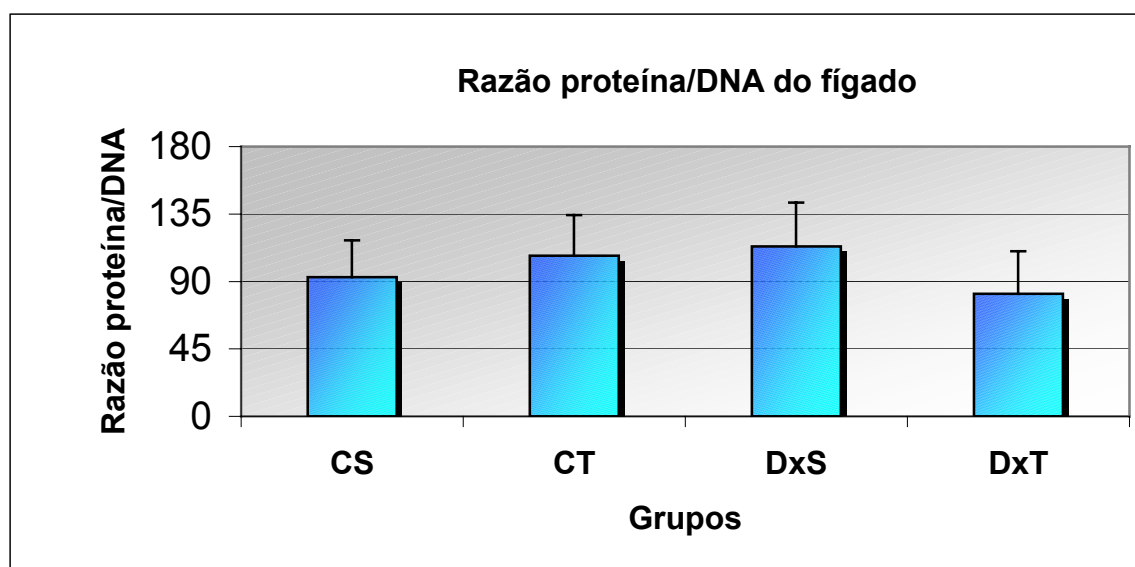


Figura 34. Razão proteínas totais/DNA no fígado dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 35. Peso do músculo gastrocnêmio inteiro (mg/100g de peso corporal) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	0,52	0,03
Controle Treinado (CT) (n=6)	0,51	0,01
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	0,48	0,03
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	0,51	0,04

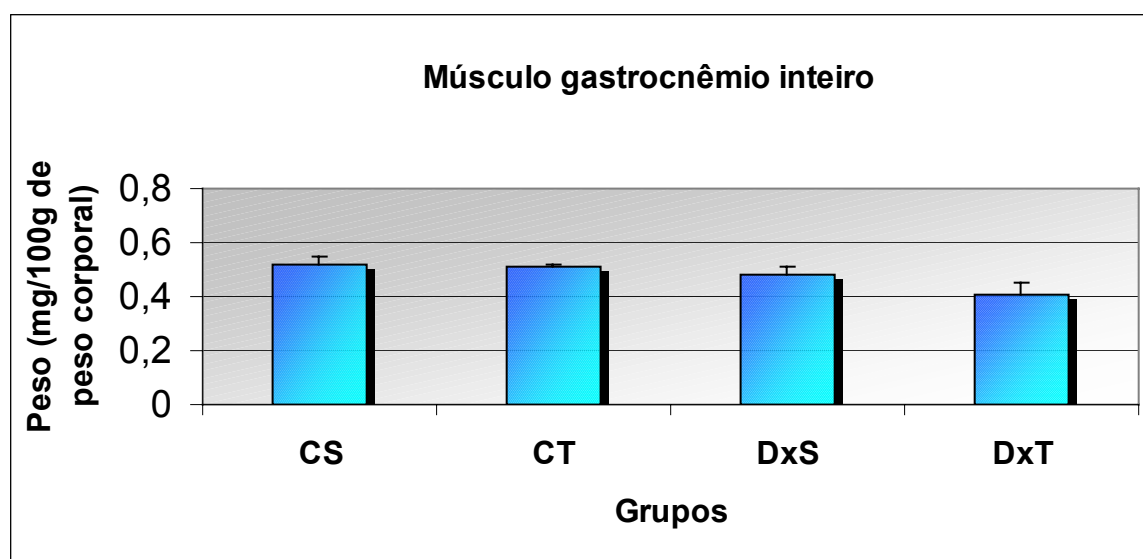


Figura 35. Peso do músculo gastrocnêmio inteiro dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 36. Ácido ascórbico da glândula adrenal ($\mu\text{g}/\text{mg}$) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	29,12	3,33
Controle Treinado (CT) (n=6)	26,13	4,05
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	33,69 ^{a,b}	2,03
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	27,26 ^c	2,94

P<0,05
a. $\neq$ CS b. $\neq$ CT c. $\neq$ DxS

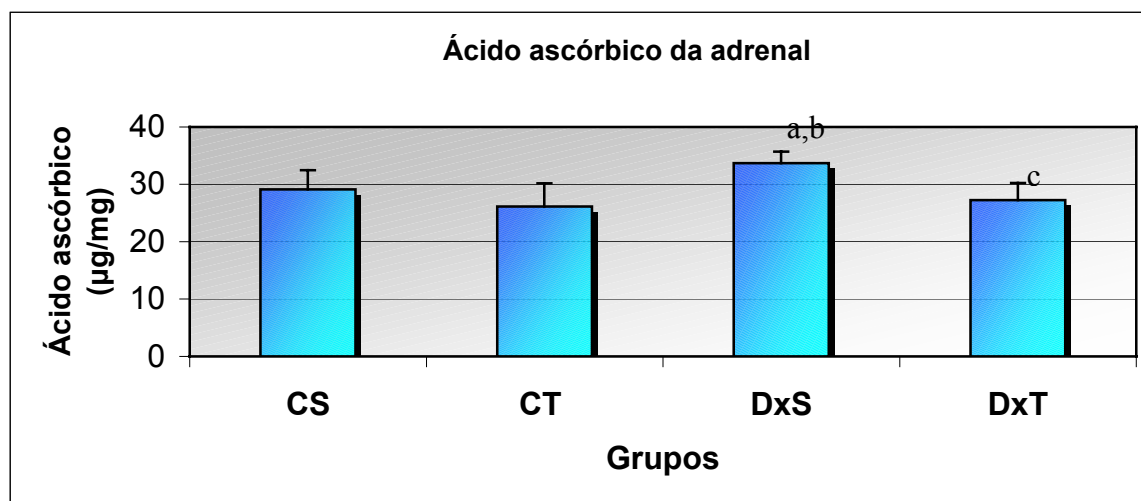


Figura 36. Ácido ascórbico da glândula adrenal dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 37. Peso fresco da glândula adrenal esquerda (mg/100g de peso corporal) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	5,16	1,27
Controle Treinado (CT) (n=6)	5,84	1,10
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	4,19	0,49
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	5,35	0,99

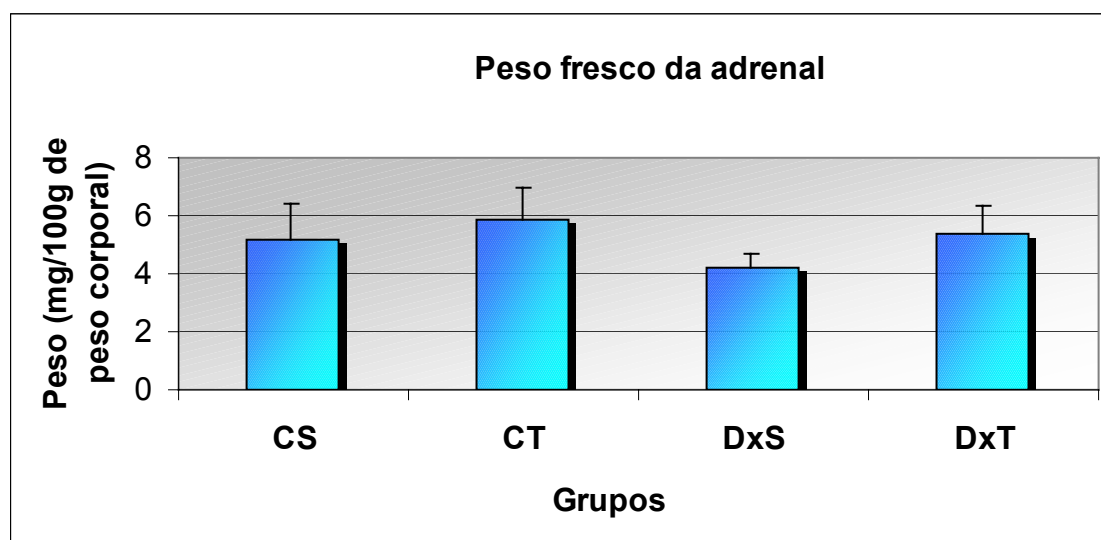


Figura 37. Peso fresco da glândula adrenal esquerda dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela 38. Colesterol da glândula adrenal (mg/100mg) dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). (M = média; DP = desvio padrão; n = número de animais).

GRUPOS	M	DP
Controle Sedentário (CS) (n=6)	0,33	0,11
Controle Treinado (CT) (n=6)	0,37	0,09
Dexametasona Sedentário (DxS) (n=6)	0,28	0,10
Dexametasona Treinado (DxT) (n=6)	0,33	0,04

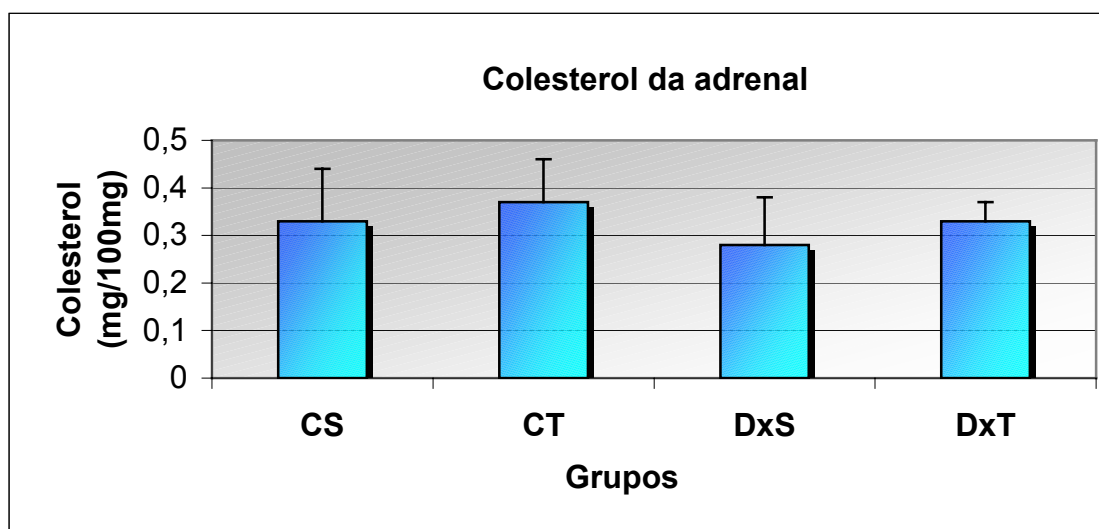


Figura 38. Colesterol da glândula adrenal dos ratos ao final de 10 semanas de experimento (imediatamente após a sessão aguda de exercício). Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

VI - DISCUSSÃO

6.1. Avaliações realizadas antes do sacrifício dos animais

O uso de glicocorticóides ocorre com freqüência na população, sendo uma das drogas mais prescritas e utilizadas em todo mundo, em várias condições clínicas (HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003; BOSSCHER; BERGHE; HAEGEMAN, 2003). Constitui indicação absoluta e permanente nos pacientes com insuficiência adrenal, quando utilizam doses de reposição para restabelecer a homeostase do organismo. Na maioria dos casos, os glicocorticóides são usados em crises de asma brônquica, como antiinflamatórios, sendo necessárias doses suprafisiológicas, o que promove aparecimento de muitos efeitos adversos como, por exemplo, resistência à insulina, dislipidemias, hipertensão arterial, supressão do sistema imunológico e funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (SINGH et al., 1996; LIPWORTH, 1999; LIMA et al., 2002; VISSER et al., 2004). A utilização em longo prazo provoca as chamadas doenças crônicas degenerativas, entre elas, o diabetes mellitus tipo 2, obesidade visceral, aterosclerose, osteoporose e síndrome de Cushing exógena (WANG, 2005).

Na tentativa de minimizar estes efeitos colaterais realizam-se terapias locais, intervalos entre as administrações da droga, suplementação com cálcio, vitamina D3, hormônio do crescimento e estrogênios (WILSON; FOSTER, 1992). Por outro lado, estudos com modelos de treinamento físico, no sentido de prevenção da resistência à insulina, bem como das desordens metabólicas ou ainda, da redução dos possíveis efeitos catabólicos resultantes da administração de glicocorticóide são raros na literatura.

O grande número de modelos experimentais descritos sobre indução da resistência à insulina por glicocorticóides tem sido baseado na utilização de altas doses de dexametasona, sem levar em consideração seus possíveis efeitos adversos e o aumento da pressão arterial que pode afetar a mensuração da resistência à insulina pela alteração periférica de fluxo sanguíneo (SEVERINO et al., 2002). A exposição aos glicocorticóides pode provocar alterações nos níveis circulantes de agentes vasodilatadores, como por exemplo, inibição da síntese de óxido nítrico (FLETCHER et al., 2002; SEVERINO et al., 2002).

Com a finalidade de criar um novo modelo de resistência à insulina que não promovesse os possíveis efeitos colaterais comumente observados em modelos que fazem uso de altas concentrações de glicocorticóides, e que ainda, antecederesse a elevação da pressão arterial, um grupo de pesquisadores sugeriu a utilização de baixas doses de dexametasona (SEVERINO et al., 2002). Nesse modelo, a resistência à insulina antecede a elevação da pressão arterial e os possíveis efeitos catabólicos evidenciados em outras pesquisas (TOMAS, 1982; YAMAUCHI, 1998; LIMA et al., 2002). No presente estudo, para indução da

resistência à insulina, foi utilizada dose ainda menor ao modelo descrito anteriormente. Tal procedimento deveu-se ao cuidado de minimizar ao máximo os efeitos catabólicos e possíveis interferências que a elevação da pressão arterial pudesse exercer sobre o fluxo sanguíneo periférico e conseqüentemente na mensuração da resistência à insulina, possibilitando observar os efeitos reais do exercício físico crônico de natação sobre alguns aspectos endócrino-metabólicos em animais sob administração de glicocorticóides.

Diante desta nova proposta de indução da resistência à insulina, estudamos alguns aspectos metabólicos relacionados ao desenvolvimento corporal que pudessem indicar efeitos adversos do modelo experimental aos animais. Dentre as análises metabólicas realizadas, o ganho ou perda de peso excessivo e/ou comprometimento do crescimento corporal podem ser indicativos importantes para adequação do treinamento físico e/ou administração de glicocorticóides.

Nossos resultados mostraram que não houve prejuízo em relação ao crescimento corporal entre os grupos, tendo em vista que os animais apresentaram tamanhos semelhantes ao final do experimento.

Quanto ao peso corporal, verifica-se que os ratos do grupo dexametasona treinado obtiveram ganho de peso corporal significativamente inferior aos grupos controle e dexametasona sedentário nas últimas três semanas do experimento. No entanto, apresentou ganho de peso semelhante aos animais do grupo treinado. Tal resultado demonstra que o treinamento físico não afetou negativamente os animais e reforça os possíveis benefícios do treinamento sobre

a redução da gordura corporal, uma vez que, os animais treinados apresentaram menor acúmulo de tecido adiposo epididimal quando comparados aos grupos sedentários. Este fato talvez possa justificar as observações feitas por outros pesquisadores (FRANCISCHI; PEREIRA; LANCHÁ JÚNIOR, 2001; BAKER; BROWNELL, 2003; CIOLAC; GUIMARÃES 2004), quando afirmam que o treinamento aeróbio regular colabora com a perda de gordura. Tal tentativa de analogia e de interpretação pode ser reforçada pelos resultados obtidos no estudo de Mensink et al., (2003), quando ficou evidenciado que a intervenção de um programa de atividade física promove melhoras no perfil metabólico em indivíduos diabéticos não insulino dependentes, com mudanças indicando melhoria na capacidade de utilização de ácidos graxos pelo músculo esquelético.

Nesse contexto, a ingestão alimentar poderia representar um parâmetro importante para explicar a evolução de peso corporal. Evidencia-se um aumento na ingestão de ração nas últimas semanas de experimento no grupo treinado. Este comportamento pode ser decorrente da realização de exercício físico que pode contribuir com o aumento da ingestão de alimento (KATCH; McARDLE, 1996). Tais resultados estão de acordo com investigações anteriores em nosso laboratório, em que animais treinados apresentaram uma maior ingestão de ração (ROGATTO; LUCIANO, 2000a; ROGATTO, 2001c), provavelmente em resposta à necessidade de maior ingestão de calorias para suprir o déficit energético das sessões de exercício.

A dexametasona é outro fator que poderia interferir no comportamento alimentar. A ingestão de uma menor quantidade de ração pelos ratos que

receberam a droga em algumas semanas do experimento, pode estar relacionado a um possível prejuízo na absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal em resposta a administração de esteróides. Leighton et al., (1987) observaram em seus ratos tratados com doses elevadas de dexametasona (2.5 mg/Kg/dia, por 4 dias) perda de peso corporal de aproximadamente 20 gramas, enquanto que, os animais controles ganharam 8 gramas ao final do experimento. No entanto, não encontraram diminuição na ingestão alimentar. Os autores justificam que o decréscimo no peso dos animais estaria relacionado à análise feita em estudo anterior de Kelly e Goldspink (1982), que advertem quanto aos possíveis efeitos da dexametasona sobre o intestino, verificando em seus resultados marcada atrofia no músculo liso intestinal e conseqüentemente má absorção de nutrientes. Mais recentemente Macedo e Oliveira (1998), descreveram uma possível produção aumentada de ácido clorídrico e pepsina com o uso de glicocorticóides, podendo levar à formação de úlcera péptica ou a perfuração de úlcera preexistente. Porém, esta última observação é questionada pelos próprios autores, que receiam sobre a possível capacidade ulcerogênica dessas drogas e ressalvam que o risco realmente existe quando são utilizadas em associação com outros anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticóides.

Desse modo, pelo fato de termos administrado baixa dose de dexametasona em nossa pesquisa, acreditamos que esta última hipótese não tenha acontecido. Mesmo porque, além da atrofia no músculo intestinal, os autores na ocasião observaram apreciável perda de proteínas totais no músculo, fato não observado em nosso estudo pela mensuração da razão proteína/DNA

muscular. Além disso, com estudo semelhante ao nosso Severino et al., (2002), com baixas doses de glicocorticóides, não encontraram mudança nas variáveis ingestão alimentar e peso corporal em animais sedentários tratados com dexametasona durante 28 dias.

Um Outro parâmetro importante que merece atenção nesse estudo é a ingestão hídrica. Nesse sentido, tanto o treinamento de natação como a administração da dexametasona podem interferir na ingestão de água. Semelhante ao comportamento alimentar, observa-se que a ingestão de água também variou durante as semanas de experimento entre os grupos. A maior oscilação no consumo semanal de água foi observada no grupo dexametasona treinado.

Durante o exercício a possibilidade de haver ingestão involuntária e/ou voluntária de água explicaria uma menor ingestão de líquidos pelos animais treinados após as sessões de treinamentos. O aumento no consumo pode ser em decorrência da administração da dexametasona. Segundo Macedo e Oliveira (1998), a administração de glicocorticóide está relacionada à excreção aumentada de água livre pelos rins. Em doses altas, os glicocorticóides se ligam a receptores mineralocorticóides, causando a reabsorção de sódio e a excreção de potássio e hidrogênio (WILSON; FOSTER, 1992; LONGCOPE; ARONIN, 2003), podendo aumentar a diurese (efeito poliúrico) devido ao efeito direto que podem exercer sobre os túbulos renais, ou então por inibição central da liberação do hormônio antidiurético (vasopressina) (ZANINI; OGA, 1979; GENUTH, 1990). Achados clínicos de aumento da frequência urinária em pacientes com síndrome de cushing

(HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003) e experimento mostrando que os glicocorticóides induzem supressão da expressão de vasopressina em neurônios hipotalâmicos humanos (ERKUT; POOL; SWAAB, 1998), seguramente suportam estas conclusões

Contudo, Macedo e Oliveira (1998) enfatizam que a maioria dos glicocorticóides sintéticos (prednisona, prednisolona, dexametasona) promove retenção mínima de sódio. Em nosso trabalho, a dexametasona não alterou a ingestão de água, uma vez que os animais dexametasona sedentários tiveram ingestão bastante semelhante aos animais controles. Tal fato se assemelha aos achados de Severino et al., (2002) que não observaram alterações na ingestão hídrica em ratos administrados com doses baixas de dexametasona durante 4 semanas de experimento, confirmando as evidências de que, em baixas doses a dexametasona parece não exercer efeito fisiológico sobre a água e eletrólitos.

Assim, pode-se dizer que o treinamento físico interferiu positivamente sobre os animais, tendo em vista que mesmo em situações de maior ingestão de alimentos, os ratos fisicamente ativos adquiriram menor peso em resposta a um menor depósito de tecido adiposo. Tais fatos indicam a eficácia desta proposta de treinamento sobre o equilíbrio energético, favorecendo a manutenção da massa magra e a perda de massa gorda. Além disso, as semelhanças nos valores de tamanho entre os ratos mostraram que o modelo utilizado não resulta em comprometimentos do crescimento corporal. Em relação à ingestão de água, apesar de ter ocorrido discreta oscilação na ingestão durante o experimento, as análises realizadas para hematócrito e proteínas totais séricas não se mostraram

estatisticamente diferentes para os grupos estudados, de modo que, não se evidencia qualquer prejuízo na hidratação dos animais.

Ainda previamente ao sacrifício, na 9ª semana de experimento, realizamos alguns testes indiretos com o intuito de observar se o modelo experimental desenvolvido promoveu alterações sobre o metabolismo da glicose e na ação da insulina. Consideráveis evidências têm sido acumuladas, indicando que os glicocorticóides induzem resistência à insulina e inúmeras desordens metabólicas, quando secretados ou administrados em excesso, o que ocorre em endocrinopatias e tratamentos clínicos tanto em humanos quanto em animais. Entretanto, a prática crônica de exercícios pode resultar em benefícios à saúde, favorecendo ajustes metabólicos no sentido de promover a homeostase do organismo, mesmo após a administração de hormônios esteróides.

No presente estudo, detectamos diferenças significativas no comportamento da glicose durante o teste de tolerância à glicose oral (GTT_O) quando comparamos os animais controles com os submetidos a 9 semanas de treinamento físico. A área sob a curva de glicose circulante durante o teste mostra que os animais treinados tiveram maior tolerância à glicose quando comparados aos animais sedentários. Estes achados coincidem com outros estudos (FARREL, 1988; CHRIST-ROBERTS et al., 2003; HOUMARD et al., 2004), que também observaram maior tolerância à glicose em animais ou humanos submetidos a um período de treinamento físico quando comparados à mesma população de inativos no mesmo período.

A compreensão dos mecanismos de atuação do exercício e/ou glicocorticóides sobre o metabolismo envolve uma série de eventos moleculares com participação da insulina. Sabe-se, que a ação da insulina na célula inicia-se pela sua ligação ao receptor de membrana plasmática, o qual é uma glicoproteína heterotetramérica, constituída por 2 unidades α (inteiramente extracelular) que contém o sítio de ligação da insulina, e duas unidades β (transmembranares) responsáveis pela transdução dos sinais e possui atividade tirosina quinase (KASUGA; KARLSSON; KAHN, 1982; KAHN, 1985; PESSIN; SALTIEL, 2000). A tirosinaquinase, ativada pela ligação da insulina, está ligada a outras proteínas que sofrem fosforilação em resíduos de serina e tirosina. Essas proteínas são denominadas substrato do receptor de insulina (IRS) e uma vez fosforiladas, interagem com numerosas proteínas intracelulares, desencadeando uma cascata complexa de reações de fosforilação e desfosforilação culminando na ação da insulina (WHITE, 1997).

Outra estrutura importante é a fosfatidilinositol 3-quinase (P1 3-quinase), uma enzima com função regulatória essencial, responsável pela ligação do IRS a uma sub-unidade catalítica responsável pela fosforilação de fosfatidilinositol pertencentes à membrana celular (KAHN; VIRKAMAKI; UEKI, 1999). Estes eventos provocam a translocação de vesículas contendo transportadores de glicose, alojados, sucedendo-se a exocitose destes à membrana e subsequente processo de captação de glicose. Os transportadores de glicose são denominados GLUTs. No tecido muscular e adipócitos, são encontrados duas isoformas de

transportadores denominados GLUT 1 e 4. Em outras células insulino-sensíveis, como os hepatócitos, expressam-se as isoformas GLUT 1 e 2.

Variações nos níveis e (ou) graus de fosforilação do IR, IRS-1 e a atividade da PI 3-quinase foram observados em animais submetidos a diferentes situações experimentais como: administração crônica de glicocorticóide, obesidade, diabetes, jejum prolongado, envelhecimento, entre outras, sugerindo que estes substratos desempenham funções importantes no mecanismo de resistência à insulina (SAAD, 1994; SAKODA, 2000).

O mecanismo pelo qual os glicocorticóides exercem seus efeitos ainda não está completamente esclarecido. É possível que a dexametasona atue diretamente em tecidos periféricos resultando na resistência à insulina ou, alternativamente através de mudanças na concentração plasmática de glicose e de ácidos graxos livres, como observado durante a administração de glicocorticóide (TAPPY et al., 1994).

O tratamento com dexametasona também induz alterações nas etapas iniciais da ação insulínica tanto nos animais quanto em culturas de células. Este análogo do cortisol administrado exógenamente teve ação direta em adipócitos, mas mediado pela hiperinsulinemia em tecido hepático do animal. Estes resultados demonstram que a modulação do receptor de insulina, do IRS-1 e da PI 3-quinase induzidas por dexametasona contribui para a resistência à insulina nesta situação, porém é possível que mecanismos distais à ativação da PI 3-quinase também tenham papel importante, sugerindo um mecanismo molecular multifatorial para a resistência insulínica em resposta ao excesso de cortisol

(CARVALHO; SAAD, 1998). Já, no tecido muscular, os mesmos autores observaram que as mudanças foram mais discretas, não houve alteração no grau de fosforilação do receptor de insulina e do IRS-1 após carga de insulina. No entanto, a associação e ativação IRS-1/PI 3-quinase foi reduzida nos animais tratados com dexametasona.

No presente trabalho, observamos, que a taxa de desaparecimento da glicose entre os animais sedentários administrados com dexametasona durante o teste de tolerância à insulina (ITT) foi reduzida, o que demonstra aumento na resistência ao hormônio, confirmando os aspectos discutidos anteriormente. Estes resultados estão de acordo com Severino et al., (2002), que observaram, após 30 minutos da infusão intraperitoneal de insulina (ação rápida), redução significativa da sensibilidade à insulina nos ratos tratados com dexametasona comparados com o grupo controle nos 6º, 12º e 26º dias de experimento. Similar resultado foi obtido pelos autores quando estimaram a sensibilidade à insulina através do *steady-state* de glicose plasmática durante a infusão glicose/insulina. A glicemia durante as 3 horas de teste foi significativamente maior nos ratos administrados com dexametasona.

Em estudo mais recente, um grupo de pesquisadores, também investigou os mecanismos envolvidos na indução da resistência à insulina pelo uso de glicocorticóide utilizando adipócitos (SAKODA et al., 2000). Os resultados mostraram uma diminuição de 30% no nível de GLUT1 quando os animais receberam a droga, o que possivelmente causou diminuição na captação de glicose basal. Por outro lado, o tratamento com dexametasona provocou redução

da fosforilação do IRS-1 e interessantemente aumentou a fosforilação do IRS-2. Os autores sugerem que a resistência à insulina evidenciada nos adipócitos em virtude da administração da dexametasona esteja relacionada a uma *downregulation* na expressão do IRS-1 e conseqüente menor ativação da PI 3-quinase que é essencial na translocação do GLUT-4. Porém, no fígado verificaram que o tratamento com dexametasona diminui os níveis de fosforilação do IRS-1 e a associação entre IRS-1/PI 3-quinase, apesar de aumentar o conteúdo de IRS-1. Portanto, outra hipótese, seria que o prejuízo na ativação da PI 3-quinase esteja associado com resistência à insulina no tecido hepático e no músculo. Em nosso experimento, embora não tenham sido avaliados parâmetros moleculares, verificam-se aumento nos teores de glicogênio hepático dos ratos que receberam dexametasona, o que parece indicar ausência de resistência à insulina no fígado.

Entretanto, a prática de atividade física pode resultar em alterações metabólicas, que podem favorecer a entrada de glicose na célula. O exercício físico regular tem sido importante no controle da glicemia em pessoas insulinoresistentes. Kunitomi et al., (2000) reportaram que os exercícios realizados mesmo com baixa intensidade, mas por longos períodos têm efeito favorável no controle da glicemia em indivíduos diabéticos não insulino-dependentes. Houmard et al., (2004) demonstraram que, em indivíduos com sobrepeso e obesos submetidos a diferentes intensidades e volume de treinamento, a ação da insulina, mensurada durante o teste de tolerância à glicose intravenosa, foi mais eficaz nos fisicamente ativos independentes do protocolo de treinamento comparados aos indivíduos sedentários.

Em nosso estudo, verificamos que durante o teste de tolerância à insulina (KITT), os animais treinados apresentaram tendência a menores concentrações de glicose quando comparados ao grupo controle, indicando um possível aumento na captação dessa hexose da corrente sanguínea. Além disso, a menor taxa de desaparecimento da glicose durante o teste evidenciada entre os animais sedentários que foram administrados com a dexametasona e a ação efetiva do exercício físico regular em aumentar a captação de glicose pelos tecidos periféricos confirmam as evidências da atuação positiva do treinamento físico na melhora da sensibilidade à insulina.

O aumento da sensibilidade à insulina observada após o treinamento físico parece ser consequência de uma melhora na resposta dos eventos pós-receptores da insulina, isto é, na fosforilação de proteínas que iniciam as ações do hormônio. O sinal de transdução ao nível dos substratos do receptor de insulina IRS-1 e IRS-2, como também, da PI 3-quinase é aumentado no músculo esquelético de ratos treinados (LUCIANO et al., 2002), e em humanos não diabéticos resistentes à insulina e diabéticos do tipo 2 (CHRIST-ROBERTS et al., 2003). Desse modo, o exercício empregado em nosso estudo contribuiu na melhora da resposta à insulina durante o teste de tolerância ao hormônio (KITT) nos animais que receberam a dexametasona.

O exercício físico promove o aumento na expressão dos transportadores de glicose e da atividade de enzimas ligadas ao seu metabolismo. Todos estes fenômenos proporcionam melhoras na tolerância à glicose (SHERMAN et al., 1993; HUGHES et al., 1993; LUCIANO et al. 2002; HOLTEN, et al., 2004). O efeito

do exercício sobre o transporte da glicose é mediado através de um processo associado com o da atividade muscular. Vários estudos têm observado que os efeitos da insulina e da contração muscular são aditivos, sugerindo que a insulina e o exercício ativam os transportadores de glicose por diferentes mecanismos (LUCIANO; MELLO, 1998; KIRWAN et al., 2000; LUCIANO et al., 2002; BOOTH; CHAKRAVARTHY; SPANGENBURG, 2002). Sabe-se, também, que os efeitos do exercício moderado sobre o metabolismo da glicose no músculo e sobre a atividade da glicogênio sintase podem ocorrer sem nenhuma alteração na cascata de sinalização de insulina (KOVAL et al., 1999).

Além disso, o exercício físico pode ainda promover o transporte de glicose através do fator de crescimento símile à insulina (IGF-1), sem que haja necessariamente aumento nos números de transportadores (HOKAMA; STREEPER; HENRIKSEN, 1997). Heo, Kang e Cha (2001) e Gomes et al., (2003) observaram aumentos significativos nos níveis de IGF-1 em ratos submetidos a um período de treinamento de 6 e 8 semanas, respectivamente.

Portanto, levando-se em consideração a questão da resistência à insulina, pode-se dizer que o protocolo de treinamento de natação utilizado em nosso estudo foi benéfico e pode ser importante como medida preventiva quando se faz o uso crônico de glicocorticóides.

6.2. Avaliações realizadas após o sacrifício dos animais

Os glicocorticóides exercem importante ação sobre o metabolismo dos carboidratos como visto anteriormente. Acarretam aumento da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose. Em nosso trabalho, não detectamos diferenças significativas na glicose sérica dos animais na condição de repouso. Estes achados coincidem em parte com os de Coderre, Srivastava e Chiasson (1992), que apesar de encontrarem concentração de insulina 4 vezes maior em ratos administrados com dexametasona, observaram, valores de glicose baixos ou normais, o que é um reflexo da resistência à insulina.

Segundo Severino et al., (2002) uma possível explicação para resistência à insulina em seu modelo experimental com glicocorticóides estaria relacionada à disfunção endotelial. Estes autores verificaram que ratos administrados com dexametasona apesar de terem sido menos responsivos à insulina, não apresentavam alterações na glicemia em repouso. Entretanto, observaram em resposta ao tratamento com dexametasona redução nos níveis de nitrito/nitrato, que são os produtos finais do metabolismo do óxido nítrico (NO), sendo estes, bons marcadores da atividade da enzima óxido nítrico sintase (NOS) (FILHO; ZILBERSTEIN, 2000; VIARO; NOBRE; EVORA, 2000). Como o NO liberado do endotélio exerce importante ação vasodilatadora sobre as artérias, a menor síntese dele em resposta ao efeito inibitório da dexametasona na ativação da NOS, provocaria injúria sobre o endotélio e conseqüentemente alteração de fluxo sanguíneo e na responsividade dos tecidos periféricos à insulina. Em

resposta a isso, os autores verificaram também, aumento na concentração de colesterol, triglicérides e ácidos graxos livres. Assim, sugerem que dexametasona por alterar a expressão da NOS, pode alterar o metabolismo lipídico com um aumento de ácidos graxos livres e conseqüentemente resistência à insulina.

Em nosso estudo, embora não tenhamos encontrado diferenças significativas no teor de ácidos graxos livres comparando animais administrados com dexametasona e os controles sacrificados em repouso, verificamos redução dos AGLs nos grupos treinados. Assim, acreditamos que o treinamento físico de natação tenha favorecido a síntese de óxido nítrico, reduzindo os níveis de ácidos graxos e conseqüentemente melhorado a resistência à insulina, conforme demonstrado no teste de tolerância ao hormônio. Em condição de exercício ocorre aumento do débito cardíaco e redistribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética e circulação cardíaca. Este mecanismo é mediado pela NOS endotelial, cuja expressão genética pode ser potencializada com exercícios físicos aeróbios regulares (SHEN et al., 1995; KINGWELL, 2000). Portanto, estímulos como a força de arraste produzida pelo fluxo sanguíneo pulsátil, a pressão que o sangue exerce sobre as paredes dos vasos sanguíneos e a tensão de cisalhamento (*shear stress*) contribui para a geração basal de óxido nítrico no sistema arterial (CARVALHO; NIGRO, 2001; TANABE et al., 2003). Este fato, aliado aos nossos resultados, permite-nos afirmar que o exercício físico pode favorecer organismos quando a dexametasona é utilizada regularmente, contribuindo com o sistema cardiovascular e com a melhora na sensibilidade à insulina.

Quando submetidos à sessão aguda de exercício, os animais treinados que receberam dexametasona apresentaram uma elevação da glicemia em relação aos demais grupos estudados. Assim, a administração crônica de dexametasona parece promover adaptações sobre o mecanismo de regulação da glicogenólise e possivelmente da gliconeogênese hepática, que em situação de exercício podem ter contribuído com a hiperglicemia, principalmente nos ratos treinados que receberam a droga. É possível, ainda, que o uso crônico deste análogo do cortisol provoque adaptações que aumentem a liberação de glicose hepática, facilitando a ação de outros hormônios, como o glucagon e as catecolaminas, que são importantes hormônios contraregulatórios liberados em situações de estresse.

A elevação da glicemia após o exercício pode ainda estar relacionada com a possibilidade de mobilização e oxidação de outros substratos durante a realização do esforço físico, poupando o uso de glicose plasmática, uma vez que, os níveis de ácidos graxos livres foram menores entre os ratos treinados após a sessão de exercício, evidenciando uma maior capacidade de utilização deste substrato como fonte energética.

A insulinoresistência induzida pelo uso de dexametasona está também associada ao aumento das concentrações plasmáticas deste hormônio. Entretanto, os resultados encontrados na literatura são controversos. O aumento (STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO, 1990; CODERRE; SRIVASTAVA; CHIASSON, 1992; TOUNIAN et al., 1997; SCHNEITER; TAPPY, 1998; SEVERINO et al., 2002), a não alteração (KALHAN; ADAM, 1975; DINNEEN et al.,

1993) e a diminuição (LONGANO; FLETCHER; 1983; FISCHER et al., 1990; PLAT et al., 1996) da secreção de insulina, têm sido documentados.

Em nosso estudo, não detectamos diferenças significativas na insulina sérica após período de repouso e abstinência da dexametasona por 36 horas entre os grupos estudados. Tais divergências entre os resultados não são facilmente compreendidas, mas parecem depender da dose do glicocorticoide e da duração do tratamento (HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003), da propensão do animal em desenvolver o diabetes e da estimulação usada *in vitro* (HENQUIN; GILON; LAMBILLOTTE, 1997). No presente estudo, acreditamos que a ausência de diferença entre os grupos esteja relacionada com a baixa concentração de dexametasona utilizada. Na situação imediatamente após o exercício físico, também não se evidencia qualquer diferença significativa nos níveis de insulina sérica entre os grupos estudados.

A administração crônica de dexametasona pode ainda alterar o conteúdo das reservas energéticas do organismo. Os depósitos de glicogênio constituem-se numa importante reserva de energia que pode ser rapidamente mobilizada para manter o metabolismo celular. Fígado, músculo esquelético e tecido adiposo desempenham função central no controle do armazenamento e conversão de energia, sendo que, o metabolismo destes tecidos pode ser afetado pela baixa secreção ou pela resistência à insulina. A consequência final para estas células é a redução na atividade da enzima glicogênio sintase e o aumento da degradação de glicogênio ou o aumento da degradação dos triglicerídeos e a

saída resultante de glicerol e ácidos graxos no plasma (PASCOE; GLADDEN, 1996).

No presente estudo, a administração crônica da dexametasona não promoveu mudanças significativas nos níveis de glicogênio muscular entre animais que receberam a droga e o grupo controle. Os glicocorticóides são hormônios com ação antagônica à insulina, que atuam sobre o metabolismo agindo principalmente sobre os depósitos de glicose do músculo esquelético e do tecido hepático (JONES; HOTH; TITHERADGE, 1993). No tecido muscular, os glicocorticóides antagonizam a captação e utilização da glicose induzida pela insulina. Poland, Poland e Honey (1982) tiveram em resposta a administração de dexametasona um aumento nos níveis de AGL, que permaneceram elevados por um período de 26 horas e conseqüentemente diminuiu a glicogenólise. Para os autores, este aumento dos ácidos graxos explicaria a supercompensação de glicogênio no músculo cardíaco e no tecido hepático encontrado no estudo. No entanto, verificaram que no músculo esquelético a resposta é mais demorada e menos pronunciada. Este fato talvez possa justificar as semelhanças no conteúdo de glicogênio do músculo gastrocnêmio nos animais sedentários do presente estudo.

Por outro lado, a prática crônica de exercício físico induz diversas adaptações fisiológicas que favorecem o aumento das reservas energéticas em diferentes órgãos e tecidos. Em nosso estudo, verifica-se que os animais treinados apresentaram maior concentração de glicogênio na porção mista do músculo gastrocnêmio quando comparado aos grupos sedentários na condição de repouso.

Tal fato foi observado anteriormente em trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório utilizando exercícios mais intensos (ROGATTO; LUCIANO, 2000b; 2001a; 2001b) e exercícios de intensidade semelhante (LUCIANO et al., 2002; PAULI et al., 2003a; 2003b). Esta adaptação é extremamente importante para o trabalho físico, uma vez que, o nível inicial deste substrato pode determinar o tempo de aparecimento da fadiga, sendo que, o aumento pode prorrogar a realização da atividade física, melhorando assim a performance (FAIRCHILD et al., 2003).

O aumento dos níveis de glicogênio na condição basal observada entre os animais que se exercitaram regularmente, deve-se à melhora do metabolismo oxidativo e do aumento no número de mitocôndrias nos músculos obtidas com o treinamento (STANLEY; CONNET, 1991; CARTEE, 1994; HOLLOSZY; KORT, 1996; PASCOE; GLADENN, 1996). Além disso, a maior entrada de glicose na célula, que fica mais ativa durante o exercício e o aumento da atividade das enzimas hexoquinase e fosfofrutoquinase necessárias para a regulação da glicólise e o conseqüente aumento da atividade e concentração da glicogênio sintase nos músculos também contribuem ao acréscimo do depósito de glicogênio (BROOKS, 1998).

Em situação imediatamente após uma sessão de exercício físico, evidencia-se, diminuição deste componente glicídico no músculo. Diversos estudos têm mostrado um declínio nos níveis de glicogênio após uma sessão aguda de esforço, que variam de acordo com a intensidade e tipo de atividade realizada (MURAKAMI et al., 1997; ROGATTO; LUCIANO, 1999; ROGATTO,

2001c). Em nosso estudo, não se observa diferença no conteúdo de glicogênio do músculo gastrocnêmio imediatamente após a sessão de exercício agudo entre os grupos estudados. Possivelmente, a realização de 1 hora de exercício de natação sem carga adicional ao peso corporal dos animais não foi suficiente para provocar depleção significativa do seu conteúdo, mesmo nos animais que não foram treinados previamente.

Outro depósito energético que pode ser modificado pelo uso de glicocorticóides e pode apresentar melhoria com o treinamento físico é o tecido hepático. No presente estudo, os animais treinados e os administrados com dexametasona apresentam maior concentração de glicogênio no fígado comparado ao grupo controle. Este aumento do glicogênio hepático nos animais que receberam a droga está relacionado à atuação dos glicocorticóides como agentes neoglicogênicos acelerando os eventos bioquímicos centrais dessa via (CARVALHO; SAAD, 1998). A resistência hepática à insulina provocada pelos glicocorticóides, deve-se, predominantemente à ativação da gliconeogênese resultante da ativação de enzimas gliconeogênicas (ALLAN; TITHERADGE, 1984) e pelo aumento da disponibilidade de precursores gliconeogênicos (LEIGHTON et al., 1987; CODERRE; SRIVASTAVA; CHIASSON, 1992).

Especificamente, os glicocorticóides ativam a fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPCK), enzima responsável pelo início da cascata de gliconeogênese a partir do piruvato. Portanto, no hipercortisolismo, apesar da degradação do glicogênio estar aumentada (glicogenólise acelerada), a sua

ressíntese via gliconeogênese é realizada numa velocidade ainda maior, de modo que o estoque hepático de glicogênio é aumentado.

Stojanovska, Rosella e Proietto (1990) verificaram que a resistência à insulina hepática e o aumento nos níveis de insulina pela administração de dexametasona é transitório. Os glicocorticóides são capazes de estimular a gliconeogênese mesmo em ratos normais alimentados agindo diretamente e aumentando a sensibilidade celular às concentrações fisiológicas de glucagon e adrenalina (ALLAN; TITHERADGE 1984). Tal fato ajuda a compreender o aumento do glicogênio hepático evidenciado nos animais injetados com dexametasona do presente estudo.

Em contraste, quando animais tratados com glicocorticóides são submetidos a exercícios físicos ocorre maior degradação de glicogênio. Viru et al., (1994) obtiveram uma queda nos estoques de glicogênio hepático e muscular mais pronunciada nos ratos tratados com dexametasona em relação aos animais controles. Em nosso experimento, não foram encontradas diferenças significativas nesta variável após a sessão aguda de natação. Entretanto, os ratos treinados que receberam a dexametasona apresentaram tendência a maior degradação deste substrato em relação aos demais animais. Esta queda do nível de glicogênio hepático provavelmente contribuiu ao aumento da glicose sérica após a sessão de natação detectada nesses animais.

Associadas a estas modificações do glicogênio e da glicose sanguínea ocorrem alterações marcantes no metabolismo protéico. Pode-se desenvolver pelo uso crônico de glicocorticóides, um balanço nitrogenado negativo e, na urina, se

observam níveis aumentados de creatinina (significando degradação muscular) e ácido úrico (devido à destruição de linfócitos e outras células). Os efeitos catabólicos da dexametasona diminuem a massa da musculatura esquelética e, conseqüentemente, aparece fraqueza muscular. Além disso, verifica-se, comumente perda ou menor ganho de peso corporal após período de uso de altas concentrações da droga (TOMAS, 1982; LEWIS; MONN; SIECK, 1992; PREZANT et al., 1997; VAN BEEK et al., 2001).

No presente estudo não detectamos diferenças significativas na razão proteína/DNA no músculo gastrocnêmio na condição de repouso. Isto pode estar relacionado aos níveis semelhantes de insulina no sangue entre os grupos estudados. Tomas (1982) observou em seu estudo que todos os animais perderam proteína muscular após o tratamento com corticosteróide. Interessantemente, os autores evidenciaram que ratos diabéticos tiveram maior perda protéica comparada aos ratos normais. Podemos dizer, que níveis adequados de insulina nos animais normais atenuam os efeitos do esteróide. Assim sendo, o nível semelhante de insulina sérica encontrada entre os animais do nosso estudo, possivelmente colaborou no sentido de impedir a mobilização de proteínas.

O exercício físico, por outro lado, exerce importantes efeitos anabólicos sobre o organismo. Quando realizados adequadamente, podem estimular o transporte de aminoácidos para dentro de célula e/ou aumentar, a nível ribossômico, a eficiência do processo de tradução, atuando na etapa de iniciação da síntese protéica (O'BRIEN; GRANNER, 1991). A resposta da síntese de

proteína no músculo esquelético varia com o tipo de exercício, com a disponibilidade de aminoácidos e com os níveis de insulina do organismo (KIMBALL; FARREL; JEFFERSON, 2002). Estudos que utilizaram exercícios resistidos para a avaliação do anabolismo protéico encontraram elevações na síntese desse substrato (BOOTH; THOMASON, 1991; FARREL et al., 1998; 1999). Em animais diabéticos por aloxana, o exercício de natação com sobrecarga de 2% do peso corporal mostrou-se efetivo, restabelecendo os teores de proteínas no músculo gastrocnêmio (LUCIANO; MELLO, 1998). Entretanto, quando animais saudáveis foram submetidos a protocolos de exercícios de moderada intensidade, não foram evidenciadas alterações nesse parâmetro (PAULI et al., 2003a). Assim, a semelhança dos teores de proteína muscular entre ratos treinados e sedentários do presente estudo, pode ter relação com a intensidade do exercício físico empregado. Possivelmente, exercícios com intensidades mais altas obtenham resultados mais satisfatórios no sentido de aumentar o ganho de massa muscular.

Ao final do estudo, fizemos também a análise do peso do músculo gastrocnêmio em repouso e dos níveis de creatinina e uréia no sangue após a sessão aguda de exercício. O aumento da concentração da uréia e creatinina no sangue seria bons indicadores de degradação protéica, e isto, poderia resultar em menor peso para o músculo gastrocnêmio. Em nosso estudo, não detectamos diferenças no peso fresco do gastrocnêmio na condição de repouso e nos níveis de uréia no sangue dos animais após o exercício agudo.

O conteúdo de creatinina sérica dos animais dexametasona treinados, no entanto, foi significativamente maior em relação aos outros grupos estudados

ao término da sessão aguda de exercício físico. Possivelmente, o exercício mais a administração da dexametasona acentuou a mobilização do conteúdo protéico muscular para geração de energia durante a natação. Porém, parece que tal situação não permanece após o exercício e os animais atingem um equilíbrio no “turnover” protéico, o que ficou comprovada pela semelhança na razão proteína/DNA dos animais na condição basal.

Portanto, o intervalo entre uma sessão de natação e outra foi extremamente importante no processo de recuperação da musculatura esquelética dos ratos. Possivelmente, o exercício realizado em maior intensidade ou na ausência de períodos adequados de recuperação para o restabelecimento energético causaria prejuízos na atividade anabólica e conseqüentemente no desenvolvimento muscular dos animais. Wittert et al., (1996) mostraram que no estresse crônico do exercício pode ocorrer aumento na secreção de ACTH e conseqüentes efeitos deletérios do hipercortisolismo. Portanto, o aumento nos níveis de creatinina logo após o exercício deve ter sido transitório, não havendo prejuízos à musculatura, e no desenvolvimento normal dos animais durante as 10 semanas do estudo. Seene e Viru (1982) relataram que o efeito dos glicocorticóides nos diferentes tipos de fibras musculares é dependente da atividade do músculo e da interação com esteróides anabólicos.

Além disso, evidencia-se na pesagem do músculo gastrocnêmio que os animais treinados tendem a ter maior peso desse músculo principalmente em relação ao grupo sedentário que recebeu a dexametasona. Podemos interpretar este resultado baseando-se na afirmativa de Czerwinski et al., (1989), de que o

exercício regular de *endurance* pode atenuar a atrofia muscular promovida pelo uso de glicocorticóide. Os autores mostram que o exercício físico preveniu em 30% a perda de massa do músculo plantar em animais tratados com o esteróide. Parece que em nosso estudo, as variações nos parâmetros protéicos avaliados, quando existiram foram muito discretos e aconteceram transitoriamente durante o exercício, não se estendendo ao período de descanso dos animais, o que não interferiu na integridade do músculo.

O tecido adiposo também pode sofrer influência da administração da dexametasona e do exercício crônico, resultando em alterações na utilização, distribuição e armazenamento. Como já mencionado anteriormente, este tecido desempenha papel essencial na instalação da resistência à insulina. A lipólise acentuada, permitindo a oferta de ácidos graxos livres ao fígado e ao tecido muscular inibe a oxidação da glicose (RANDLE, 1998). Além disso, evidências experimentais são indicativas de que os adipócitos produzem e secretam substâncias (hormônios e citocinas) altamente ativas e de importância fisiológica que interferem na resistência à insulina, tais como: TNF α , a leptina, a adiponectina, a interleucina-6 e a resistina (LYNGSO; SIMONSEN; BÜLOW, 2002; GARCIA; CHAVES; AZEVEDO, 2002; FLIER, 2004; SWEENEY, 2004; SCHWARTZ; PORTE JR, 2005).

No presente estudo, observamos nos animais sedentários que receberam a dexametasona maior depósito de gordura epididimal. Apesar do tecido adiposo de vários locais diferentes exibirem diferenças metabólicas, e respostas diferentes à insulina ou glicocorticóide, o efeito central clínico do

excesso de glicocorticóide é a redistribuição de depósitos de gordura resultando na obesidade centrípeta da síndrome de Cushing. O uso crônico de glicocorticóides pode ainda provocar alterações nas secreções hormonais, resultando em acúmulo de lipídios, ação aterogênica e prejudicial à saúde (CHENG; KVILEKVAL; ABUMRAD, 1995). Por outro lado, o exercício físico diminuiu a quantidade de gordura na região epididimal, o que pode ter sido importante para os ratos que receberam a dexametasona e não desenvolveram resistência à insulina.

Sabe-se, também, que fatores humorais possuem papel importante no desenvolvimento da obesidade. Entre os hormônios que poderiam estar envolvidos neste mecanismo está a leptina, que é secretada pelos adipócitos e desempenha papel chave na regulação do balanço energético através de um mecanismo de retroalimentação negativa entre as reservas do tecido adiposo e os centros de saciedade no hipotálamo, ação esta mediada pela inibição do neuropeptídeo Y (NPY) (LERARIO et al., 2001; GARCIA; CHAVES; AZEVEDO, 2002; DAVY; HALL, 2004; FLIER, 2004) e ativação do hormônio liberador de corticotrofina (SALBE; RAVUSSIN, 2003).

A administração de doses suprafisiológicas de dexametasona em indivíduos obesos causa aumento significativo nos níveis de leptina, sem alteração de peso corporal (LERARIO et al., 2001). Entretanto, quando os autores analisaram os níveis de leptina após um programa de redução de peso de 8 semanas encontraram diminuição nos níveis séricos deste hormônio. Suspeita-se, que a dexametasona estimula a liberação de leptina por agir diretamente sobre o

gene ob (gene relacionado à obesidade) (REUL et al., 1997) ou ainda, via indução de hiperinsulinemia.

Os níveis de leptina são dependentes da quantidade de massa de gordura corporal (LERARIO et al., 2001; ADAMI et al., 2002; FLIER, 2004). Dessa maneira, podemos considerar que o aumento de gordura epididimal nos ratos que foram administrados com dexametasona pode ter promovido aumento na liberação de leptina pelos adipócitos, e conseqüentemente ter colaborado no desenvolvimento da resistência à insulina. Tem sido mostrado que a leptina é um indutor de inibição da ação da insulina em modelos experimentais em culturas de células e ilhotas pancreáticas perfundidas (LARSSON; AHRÉN, 1996).

Por outro lado, existem evidências demonstrando que a redução da adiposidade conduz a diminuição da leptinemia (CONSIDINE et al., 1996; SCHOLZ et al., 1996; LERARIO et al., 2001). Assim, uma das estratégias utilizadas para a diminuição da adiposidade é a prática sistemática de exercícios moderados. O aumento na utilização de lipídeos é proporcionado, principalmente, pela elevação no número de translocadores de carnitina; responsáveis pela entrada de ácidos graxos na mitocôndria (BROOKS, 1998) e que está associada aos requerimentos de grande porção de energia, especialmente nos treinados (ROMIJN, 1993; GARCIA JÚNIOR; LAGRANHA; PITHON-CURI, 2002.).

Em nosso estudo, o treinamento físico de 10 semanas foi efetivo em diminuir a adiposidade corporal, que especificamente nos ratos que receberam a dexametasona, deve ter contribuído preventivamente para o não desenvolvimento da resistência à insulina. Além do mais, considerando, a ação anti-obesidade da

leptina, é conveniente dizer que o hipercortisolismo que classicamente induz hiperfagia e obesidade pode estar contra-regulando na ativação do gene ob conduzindo a hiperleptinemia (KOLACZYNSKI; GOLDSTEIN; CONSIDINE, 1997; PAPASPYROU-RAO et al., 1997). Assim, o menor acúmulo de gordura pode ter prevenido um possível aumento dos níveis de leptina e conseqüente ação prejudicial desta elevação hormonal na ação da insulina. Entretanto, a função do tecido adiposo para o organismo deve ser ainda estudado e novas descobertas científicas devem aparecer.

Diante dos resultados satisfatórios obtidos com o protocolo de treinamento físico empregado nesse estudo, que promoveu redução na quantidade de tecido adiposo epididimal, menor concentração de ácidos graxos livres, convém dizer que a prática regular de atividade física pode ser importante quando se faz uso de glicocorticóides.

Além das implicações sobre o metabolismo intermediário, a administração de glicocorticóides provoca alterações sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise, com conseqüente redução na secreção de cortisol pelas adrenais. O uso crônico destes esteróides sintéticos pode suprimir o ACTH e a retirada abrupta pode encontrar o organismo deficiente em corticosteróide endógeno. Por outro lado, o exercício físico pode ser responsável pela modulação da secreção de ACTH, e ser capaz de promover respostas favoráveis ao organismo submetido a situações estressantes.

Em nosso estudo, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de ACTH plasmático entre os animais na condição de repouso. É provável

que a baixa dose de dexametasona empregada não tenha exercido supressão da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA). Assim sendo, nossos resultados estão de acordo com a afirmativa de Severino et al., (2002) de que a administração de baixas doses de dexametasona não provoca drásticos efeitos catabólicos e completa inibição da secreção de ACTH. Isto leva-nos a pensar que, provavelmente nessa concentração, os efeitos deletérios da dexametasona são minimizados.

Evidencia-se, também, em nossos resultados que não houve alterações nos níveis de ACTH entre os animais treinados. O treinamento sistemático pode ser responsável por uma modulação da secreção de ACTH, fazendo com que a resposta aguda ao exercício seja atenuada (TABATA et al., 1990; HEITKAMP et al., 1998). Jovens estudantes submetidos ao treinamento em ciclo-ergômetro durante 7 semanas apresentaram um menor aumento nas concentrações séricas de ACTH pela ação do exercício agudo comparado ao encontrado no período pré-treinamento (TABATA et al., 1990). Segundo Viru et al., (1994), esta é uma adaptação protetora ao organismo, em resposta a um feedback negativo, induzido pelo cortisol, e pela depleção do pool de ACTH da hipófise anterior. Possivelmente, em nosso estudo houve uma adaptação do eixo hipotálamo-hipófise, caracterizado pelo menor aumento do ACTH entre os grupos treinados submetidos ao esforço agudo. Esta resposta sugere que adaptações ao exercício aeróbio regular estão associadas com redução da atividade do eixo HHA.

O efeito deletério dos glicocorticóides suprimindo hipotálamo-hipófise pode ser detectado também ao nível adrenal (LIMA et al., 2002). A redução na

secreção de ACTH pode resultar no comprometimento ou retardo no desenvolvimento desta glândula. Assim, a atrofia da adrenal seria uma maneira de identificar um possível comprometimento na secreção endógena de corticosterona. Por outro lado, a estimulação crônica do córtex adrenal, pela ação do ACTH, pode gerar adaptações sobre esta glândula, fazendo com que a mesma apresente-se hipertrofiada (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995). Isto pode ser detectado por aumento da massa, ou seja, do seu peso fresco (KJAER et al., 1998). Diversos autores vêm utilizando o peso fresco da glândula adrenal como indicativo de estresse crônico (LUCIANO, 1991, WALKER et al., 1992; PERHONEN et al., 1995; ROGATTO, 2001c; PAULI et al., 2003b).

O modelo de treinamento físico utilizado em nosso experimento não promoveu a hipertrofia da glândula, mostrando não ser estressante ao organismo. Entretanto, parece exercer papel importante no funcionamento do eixo HHA, prevenindo a supressão causada pelo glicocorticóide. O resultado do presente estudo confirma tal possibilidade, já que os animais treinados não apresentaram diferenças significativas nas concentrações de ACTH na condição de repouso e o mesmo aconteceu em relação ao peso da adrenal quando comparados com os animais controles, independentemente da administração da dexametasona. No entanto, nos animais sedentários que receberam a droga, evidencia-se, discreta tendência a um menor peso da adrenal em relação aos outros grupos no final do experimento.

Na tentativa de encontrar evidências que pudessem demonstrar qualquer efeito negativo do uso crônico da dexametasona na funcionalidade do eixo HHA,

avaliou-se os teores de ácido ascórbico da glândula adrenal dos animais. O consumo ou redução das concentrações de tal substrato pode indicar sua contribuição para a síntese de corticosterona (TEPPERMAN, 1977; AZEVEDO, 1994). Em nosso estudo, observamos diferença significativa na concentração de ácido ascórbico na condição de repouso. Verifica-se que os animais dexametasona sedentários apresentam maior concentração deste substrato quando comparado aos demais grupos estudados. Com este resultado, a hipótese de ter havido diminuição da secreção endógena de ACTH em resposta a administração da dexametasona, não deve ser desprezada. Além disso, verifica-se que não houve alterações na concentração deste substrato entre os outros animais com a prática crônica de natação, confirmando que a atividade física regular em nosso experimento não proporcionou estresse crônico.

Diante da hipótese de ter havido comprometimento funcional do eixo HHA dos animais sedentários que foram administrados com dexametasona, conforme evidenciado pelos níveis elevados de ácido ascórbico da adrenal, decidiu-se, avaliar os parâmetros descritos anteriormente após a realização de uma sessão de exercício físico. Tal situação pode apontar eventual comprometimento na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais.

No presente trabalho, observa-se que os níveis de ACTH do grupo sedentário que recebeu a dexametasona não se elevaram igualmente ao grupo controle após o exercício agudo, e tiveram valores semelhantes ao dos animais treinados. O aumento dos níveis de ACTH evidenciados no grupo controle, indica que uma sessão única de natação em nosso modelo experimental pode gerar um

estímulo suficiente para alterar a síntese e secreção deste hormônio da hipófise anterior. Estes resultados estão de acordo com outras pesquisas científicas que mostraram aumentos significativos dos níveis de ACTH após a realização de esforço agudo (KRAEMER et al., 1989; HEITKAMP et al., 1998; DEUSTER et al.; 1998; ROGATTO, 2001c). Tal observação indica que a administração da dexametasona interferiu negativamente sobre a atividade hipotalâmica e conseqüentemente hipofisiária e adrenal desses animais sedentários.

Por outro lado, o exercício físico sistemático preveniu qualquer prejuízo funcional sobre o referido eixo conforme observado pelos níveis semelhantes de ACTH após o esforço físico entre os ratos treinados. Assim, é provável que na situação de exercício agudo ocorram adaptações favoráveis que impedem a supressão do referido eixo pelo uso da dexametasona. Lac et al., (1999) verificaram que os níveis de ACTH são alterados pelo exercício físico intenso, com aumento de 553% acima do nível de repouso com placebo e 350% e 146% com baixa e alta-dose de dexametasona, respectivamente.

Com o intuito de investigar o mecanismo de estimulação da secreção de ACTH durante o exercício, alguns investigadores têm mensurado os níveis plasmáticos dos maiores secretagogos de ACTH: o hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) (PETRIDES et al., 1994; PETRIDES et al., 1997a). Existem evidências de aumento dos níveis de ACTH e AVP em resposta ao exercício agudo (PETRIDES et al., 1997b; INDER et al., 1998). Tal fato levou estudiosos a pesquisarem o comportamento do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenais em resposta a supressão da administração da dexametasona em situações de exercício.

Em estudo bastante interessante Martignoni et al., (1997) combinaram os efeitos da atividade física e a situação de hipóxia na função adrenocortical em indivíduos saudáveis. Durante a expedição científica ao Himalaia mensuraram os níveis de cortisol em condições basais e após a administração de 1mg de dexametasona. O estudo foi desenvolvido antes e após 15 dias de intensa caminhada na altitude. Verificou-se que nem todos os indivíduos tiveram os níveis de cortisol reduzido após os 15 dias de caminhada. O mais interessante é que na altitude mais elevada os níveis de cortisol foram significativamente altos, sugerindo que a hipóxia e o exercício físico exercem papéis relevantes sobre a secreção hormonal.

Deuster et al., (1998) observaram que homens e mulheres moderadamente treinados em resposta ao exercício a 90% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) não tiveram completa supressibilidade do ACTH, quando o exercício é precedido pela administração de 4mg de dexametasona. Além disso, quando a intensidade foi aumentada para 100% do $VO_{2máx}$, escaparam da supressão tanto do ACTH como do cortisol. Estes achados indicam que o exercício físico intenso pode preponderar sobre o feedback negativo do glicocorticóide e efetivamente aumentar a responsividade do eixo HHA.

Assim sendo, não se descarta a possibilidade do treinamento físico do presente estudo ter interferido positivamente sobre o feedback negativo da dexametasona. É possível que o exercício aeróbio também tenha modulado as

secreções de CRH e AVP, favorecendo o funcionamento do eixo HHA inibido pela dexametasona. Acreditamos, no entanto, que o assunto deva ser melhor investigado.

Quanto ao peso e o conteúdo de ácido ascórbico da adrenal, semelhante à condição de repouso, o peso fresco da adrenal foi discretamente menor no grupo dexametasona sedentário após o exercício agudo. Quanto aos níveis de ácido ascórbico, observa-se, que foram mais uma vez maiores nos ratos dexametasona sedentários, confirmando a possibilidade de ter ocorrido menor síntese e/ou liberação de corticosterona pelas adrenais dos animais.

Um fato que merece destaque é que mesmo com uma maior concentração de ACTH após a realização aguda de exercício físico, os ratos do grupo controle não tiveram maior mobilização de ácido ascórbico em relação ao grupo treinado. Esperava-se que nesses animais o maior estresse proporcionado pelo exercício físico exigisse maior mobilização de vitamina C como substrato para a síntese de corticosterona. Tal resultado pode ser explicado pela observação feita por Tepperman (1977) onde a depleção de ácido ascórbico e o aumento da produção hormonal nem sempre variam paralelamente.

Quanto aos níveis de colesterol da adrenal dos animais não foram encontradas diferenças significativas intragrupos após o exercício agudo. Era esperado entre os animais sedentários que receberam a dexametasona maior conteúdo deste substrato na adrenal. Assim como a vitamina C, os teores de colesterol adrenal podem contribuir como substrato para a síntese de corticosterona. Desse modo, em resposta a possível supressão do eixo HHA nos

ratos administrados com dexametasona, o consumo de colesterol deveria ter sido menor do que nos demais grupos estudados. Entretanto, avaliando o mesmo parâmetro Rogatto (2001c) não encontrou relação entre os níveis de corticosterona e colesterol adrenal após a sessão aguda de exercício, sugerindo, uma baixa sensibilidade desta medida quanto ao real comportamento deste hormônio do córtex–adrenal.

Portanto, nossos resultados sugerem, que o exercício de natação interferiu favoravelmente na funcionalidade do eixo HHA em resposta ao uso concomitante da dexametasona. Os níveis semelhantes de ACTH, peso da glândula adrenal e concentração de ácido ascórbico entre os animais treinados permitem nos dizer que o treinamento físico pode ser importante quando se faz uso de glicocorticóides. É válido também salientar, que baixas concentrações de dexametasona promovem inúmeras alterações no metabolismo e na funcionalidade do eixo HHA, que em longo prazo podem ser acentuadas. Porém, o treinamento físico pode amenizar os efeitos adversos do uso crônico desta droga.

VII - CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

- A dexametasona induziu a resistência periférica à insulina, verificada, por redução do desaparecimento da glicose plasmática dos ratos sedentários durante o teste de tolerância ao hormônio (K ITT). A mesma interferiu nas reservas energéticas do organismo, principalmente no tecido hepático, aumentando o conteúdo de glicogênio basal e também, resultou no aumento de tecido adiposo, verificado, pelo acúmulo de gordura epididimal dos animais sedentários.
- A administração de dexametasona interferiu sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenais, com supressão do referido eixo evidenciado após a sessão aguda de exercício físico, resultando em menor elevação dos níveis de ACTH e utilização de substratos pelas adrenais dos ratos sedentários para a síntese de corticosterona.

- O treinamento físico melhorou a captação de glicose plasmática nos ratos administrados com dexametasona. Após 10 semanas de treinamento ocorreu aumento dos estoques de glicogênio na porção mista do músculo gastrocnêmio e do tecido hepático. Este fato pode estar relacionado com maior sensibilidade periférica à insulina.
- A diminuição do conteúdo de gordura epididimal com o treinamento físico possivelmente contribuiu na prevenção da resistência à insulina.
- O protocolo de natação proposto pelo atual estudo promove adaptações benéficas, e modula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenais reduzindo os efeitos supressivos da dexametasona.

Estes resultados indicam que o treinamento físico aeróbio regular foi favorável ao organismo dos animais e pode ser utilizado de maneira benéfica quando se faz o uso de glicocorticóides.

VII - REFERÊNCIAS

ADAMI, G.F.; CIVALLERI, D.; CELLA, F.; MARINARI, G.; CAMERINI, G.; PAPADIA, F.; SCOPINARO, N. Relationships of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. **Obesity Surgery**, Toronto, v.12, n.5, p. 623-627, 2002.

ALLAN, E.H.; TITHERADGE, M.A. Effect of treatment of rats with dexamethasone in vivo on gluconeogenesis and metabolite compartmentation in subsequently isolated hepatocytes. **Biochemical Journal**, London, v.219, p. 117-123, 1984.

AMATRUDA, J.M.; LIVINGSTON, J.N.; LOCKWOOD, D.H. Cellular mechanisms in selected states of insulin resistance: human obesity, glucocorticoid excess and chronic renal failure. **Diabetes/Metabolism Reviews**, New York, v.3, p. 293-317, 1985.

AZEVEDO, J.R.M. **Determinação de parâmetros bioquímicos em ratos sedentários e treinados após exercício agudo de natação**. 1994. 139f. Tese (Doutorado em Ciências-Fisiologia) Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1994.

BAKER, C.W.; BROWNELL, K.D. Atividade física e manutenção da perda de peso: mecanismos fisiológicos e psicológicos. In: BOUCHARD, C. (Ed.). **Atividade Física e Obesidade**. Tradução: Dulce Marino. São Paulo: Manole, 2003. p. 359-381.

BOSSCHER, K.; BERGHE, W.V.; HAEGEMAN, G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v.24, n.4, p. 488-522, 2003.

BOOTH, F.W.; CHAKRAVARTHY, M.V.; SPANGENBURG, E.E. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through activity. **Journal of Physiology**, Cambridge, v.543, n.2, p. 399-411, 2002.

BOOTH, F.; THOMASON, D.B. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. **Physiological Reviews**, Baltimore, v.71, p. 541-584, 1991.

BOULÉ, N.G.; KENNY, G.P.; HADDAD, E.; WELLS, G.A.; SIGAL, R.J.; Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, Berlin, v.46, p. 1071-1081, 2003.

BOULÉ, N.G.; HADDAD, E.; KENNY, G.P.; WELLS, G.A.; SIGAL, R.J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.286, n.10, p. 1218-1227, 2001.

BRINDLEY, D.N. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. **International Journal of obesity**, Stuttgart, v. 19, suppl.1, p. 69-75, 1995.

BROOKS, G.A. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. **Biochemistry and Molecular Biology**, New York, v.120, n.1, p. 89-107, 1998.

BROOKS, G.O. Amino acid and protein metabolism in exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v.19, n.5, p. S150-S156, 1987.

BUCHANAN, T.A.; XIANG, A.H. Gestational diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v.115, n.3, 2005.

CARTEE, G.D. Influence of age on skeletal muscle glucose transport and glycogen metabolism. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v.26, n.5, p. 577-585, 1994.

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.46, n.4, p. 419-425, 2002.

CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D. Fatores relaxantes derivados do endotélio e pressão arterial. In: TIBIRIÇÁ, E. (org.). **Fisiopatologia em Medicina Cardiovascular**. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2001, p. 105-117.

CARVALHO, C.R.O.; SAAD, M.J.A. Resistência à insulina induzida por glicocorticóides: investigação de mecanismos moleculares. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.42, n.1, p. 13-21, 1998.

CHENG, W.; KVILEKVAL, K.V.; ABUMRAD, N.A. Dexamethasone enhances accumulation of cholesteryl esters by human macrophages. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.269, n.4, p. E642-E648, 1995.

CHRIST-ROBERTS, C.Y.; PRATIPANAWATR, T.; PRATIPANAWATR, W.; BERRIA, R.; BELFORT, R.; MANDARINO, L.J. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on

insulin action. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.95, p. 2519-2529, 2003.

CIOLAC, E.M.; GUIMARÃES, G.V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Rio de Janeiro, v.10, n.4, p. 319-324, 2004.

CODERRE, L.; SRIVASTAVA, A.K.; CHIASSON, J.L. Effect of hypercorticism on regulation of skeletal muscle glycogen metabolism by insulin. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.262, p. E427-E433, 1992.

CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J.P.; MARCO, C.C.; McKEE, L.J.; BAUER, T.L.; CARO, J.F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v.334, p. 292-295, 1996.

CROCKER, C.L. Rapid determination of urea nitrogen in serum or plasma without deproteinization. **Am. J. Méd. Technol**, v.23, n.5, p. 361-365, 1967.

CZERWINSKI, S.M.; KUROWSKI, T.T.; FALDUTO, M.T.; HICKSON, R.C. Myosin heavy chain turnover and glucocorticoid deterrence by exercise in muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.67, n.6, p. 2311-2315, 1989.

DAVY, K.P.; HALL, J.E. Obesity and Hypertension: two epidemics or one? **American Journal Physiology, Integrative and comparative Physiology**, Bethesda, v.286, p. R803-R813, 2004.

DENGEL, D.R.; HAGBERG, J.M.; PRATLEY, R.E.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids

after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. **Metabolism**, Philadelphia, v.12, p. 1075-1082, 1998.

DESPRÉS, J-P; LAMARCHE, B. Atividade física e complicações metabólicas na obesidade. In: BOUCHARD, C. (Ed.). **Atividade física e obesidade**. São Paulo: Manole, 2003. p. 383-412.

DEUSTER, P.A.; PETRIDES, J.S.; SINGH, A.; LUCCI, E.B.; CHROUSOS, G.P.; GOLD, P.W. High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: sexually dimorphic responses. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.83, p. 3332-3338, 1998.

DINNEEN, S.; ALZAID, A.; MILES, J.; RIZZA, R. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v.92, p. 2283-2290, 1993.

DOHM, G.L.; TAPSCOTT, E.B.; KASPEREK, G.J. Protein degradation during endurance exercise and recovery. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v.19, n.5, p. S166-S171, 1987.

DUBOIS, B.; GILLES, K.A.; HAMILTON, J.K.; REBERS, P.A. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. **Analytical Chemistry**, Washington, v.28, p. 350-356, 1956.

ERIKSSON, J.; TAIMELA, S.; ERIKSSON, K.; PARVIAINEN, S.; PELTONEN, J.; KUJALA, U. Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v.18, n.4, p. 242-246, 1997.

ERKUT, Z.A.; POOL, C.; SWAAB, D.F. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.83, p. 2066-2073, 1998.

FAIRCHILD, T.J.; ARMSTRONG, A.A.; RAO, A.; LIU, H.; LAWRENCE, S.; FOURNIER, P.A. Glycogen synthesis in muscle fibers during active recovery from intense exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v.35, n.4, p. 595-602, 2003.

FARREL, P.A.; FEDELE, M.J.; VARY, T.C.; KIMBAL, S.R.; LANG, C.H.; JEFFERSON, L.S. Regulation of protein synthesis after acute resistance exercise in diabetic rats. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.276, p. E721-E727, 1999.

FARREL, P.A.; FEDELE, M.J.; VARY, T.C.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Effects of intensity of acute resistance exercise on rates of protein synthesis in diabetic rats. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.85, p. 2291-2297, 1998.

FARREL, P.A.; CASTON, A.L.; RODD, D.; ENGDAHL, J. Effect of training on insulin secretion from single pancreatic beta cells. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v.24, p. 426-433, 1992.

FILHO, R.F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.46, n.3, p.265-271, 2000.

FISCHER, B.; RAUSCH, U.; WOLLNY, P.; WESTPHAL, H.; SEITZ, J.; AUMÜLLER, G. Immunohistochemical localization of the glucocorticoid receptor in pancreatic β -cell of the rat. **Endocrinology**, Bethesda, v.126, p. 2635-2641, 1990.

FLETCHER, A.J.W.; McGARRIGLE, H.H.G.; EDWARDS, C.M.B.; FOWDEN, A.L.; GIUSSANI, D.A. Effects of low dose dexamethasone treatment on basal cardiovascular and endocrine function in fetal sheep during late gestation. **Journal of Physiology**, Cambridge, v.542, n.2, p. 649-660, 2002.

FLIER, J.S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. **Cell**, Cambridge, v.116, p. 337-350, 2004.

FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; LANCHA JÚNIOR, A.H. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v.15, n.2, p.117-140, 2001.

GARCIA, M.P.; CHAVES, S.B.; AZEVEDO, R.B. O tecido adiposo. In: CURI, R; POMPÉIA, C; MIYASAKA, C.K; PROCOPIO, J. (Ed.). **Entendendo a Gordura**: os ácidos graxos. São Paulo: Manole, 2002. p.161-172.

GARCIA JÚNIOR, J.R.; LAGRANHA, C.J.; PITHON-CURI, T.C. Metabolismo dos ácidos graxos no exercício físico. In: CURI, R; POMPÉIA, C; MIYASAKA, C.K; PROCOPIO, J. (Ed.). **Entendendo a Gordura**: os ácidos graxos. São Paulo: Manole, 2002. p. 199-214.

GENUTH, S.M. O sistema endócrino. In: BERNE, R.M.; LEVY, M.N. (Ed.). **Fisiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 653-784.

GILES, K.W.; MYERS, A. An improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. **Nature**, London, v.206, p. 93, 1965.

GOMES, R.J.; CAETANO, F.H.; HERMINI, H.A.; ROGATTO, G.P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília, v.11, n.3, p. 57-62, 2003.

GOMES, R.J.; CAETANO, F.H.; LUCIANO, E. Influência do treinamento físico sobre o fator de crescimento insulino-símile (IGF-1) em ratos machos Wistar. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Londrina, v.6, n.1, p. 25-30, 2001.

GOODYEAR, L.J.; HIRSHIMAN, M.F.; KNUTRON, S.M.; HORTON, E.D.; HORTON, E.S. Effect of exercise training on glucose homeostasis in normal and insulin-deficient diabetic rats. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.65, p. 844-851, 1988.

GORMALL, A.G.; BARDANILL, C.J.; DAVID, M.M. Determination of serum proteins by means of the biuret reagent. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v.177, p. 751, 1949.

HADJIDAKIS, D.; TSAGARAKIS, S.; ROBOTI, C.; SFAKIANAKIS, M.; ICONOMIDOU, V.; RAPTIS, S.A.; THALASSINOS, N. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? **Clinical Endocrinology**, 58, p.72-77, 2003.

HARDIE, D.G. The first messengers-hormones, neurotransmitters and local mediators. In:_____. **Biochemical messengers**: hormones, neurotransmitters and growth factors. London: Chapman, 1991. p. 21-43.

HEITKAMP, H.CH.; SCHULTZ, H.; RÖCKER, K.; DICKHUTH, H.H. Endurance training in females: changes in β -endorphin and ACTH. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v.19, p. 260-264, 1998.

HENQUIN, J.C.; GILON, P.; LAMBILLOTTE, C. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v.3, p. 414-423, 1997.

HENRY, R.J.; CANNON, D.C.; WILKEMAN, J. In:_____. **Clinical Chemistry, principles and techniques**, 2.ed. New York: Harper and Harper Row Publishes, 1974.1288p.

HEO, Y.; KANG, C.; CHA, Y; Influence of exercise-training on insulin-like growth factor I and II in rats. **Nutrition Research**, Tarrytown, v.21, n.8, 2001.

HICHNER, R.C.; FISHER, J.S.; HANSEN, P.A.; RACETTE, S.B.; MIER, C.M.; TURNER, M.J.; HOLLOSZY, J.O. Muscle glycogen accumulation after endurance exercise in trained and untrained individuals. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.83, n.3, p. 897-903, 1997.

HIRSHMAN, M.F.; GOODYEAR, L.J.; HORTON, E.D.; WARDZALA, L.J.; HORTON, E.S. Exercise training increases glut-4 protein in rat adipose cells. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.264, n.6, p. E882-E889, 1993.

HOCHBERG, Z.; PACAK, K.; CHROUSOS, G.P. Endocrine withdrawal syndromes. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v.24, n.4, p. 523-538, 2003.

HOKAMA, J. Y.; STREEPER, R.S.; HENRIKSEN, E.J. Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor I. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.82, n.2, p. 508-512, 1997.

HOLTEN, M.K.; ZACHO, M.; GASTER, M.; JUEL, C.; WOJTASZEWSKI, J.F.P.; DELA, F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, Alexandria, v.53, p. 294-305, 2004.

HOLLOSZY, J.O.; KOHRT, W.M. Regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v.16, p. 121-138, 1996.

HOUMARD, J.A.; TANNER, C.J.; SLENTZ, C.A.; DUSCHA, B.D.; McCARTNEY, J.S.; KRAUS, W.E. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.96, p. 101-106, 2004.

HUGHER, V.A.; FIATARONE, M.A.; FIELDING, R.A.; KAHN, B.B.; FERRARA, C.M.; FISHER, E.C.; WOLFE, R.R.; ELAHI, D.; EVANS, W.J. Exercise increases muscle Glut-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose-tolerance. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.264, n.2, p. E855-E862, 1993.

INDER, W.J.; HELLEMANS, J.; SWANNEY, M.P.; PRICKETT, T.C.R.; DONALD, R.A. Prolonged exercise increases peripheral plasma ACTH, CRH, and AVP in male athletes. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v.85, n.3, p. 835-841, 1998.

JONES, C.N.O.; ABBASI, F.; CARANTONI, M.; POLONSKY, K.S.; REAVEN, G.M. Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin

concentrations. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.278, p. E501-508, 2000.

JONES, C.G.; HOTH, S.K.; TITHERADGE, M.A. Effect of dexamethasone on gluconeogenesis, pyruvate kinase, pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase flux in isolated hepatocytes. **Biochemical Journal**, London, v.289, p. 821-828, 1993.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas. In_____. **Histologia básica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p. 331-334.

KAHN, B.B.; FLIER, J.S. Obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v.106, n.4, p. 473-481, 2000.

KAHN, C.R.; VIRKAMAKI, A.; UEKI, K. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v.103, p. 7931-7943, 1999.

KAHN, C.R. Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. **Annual Review of Medicine**. Palo Alto, v.36, p. 429-451, 1985.

KALHAN, S.C.; ADAM, P.A.J. Inhibitory effect of prednisone on insulin secretion in man: model for duplication of blood glucose concentration. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.41, p. 600-610, 1975.

KASUGA, M.; KARLSSON, F.A.; KAHN, C.R; Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science**, Washington, v.215, p. 185-187, 1982.

KATCH, F.I.; McARDLE, W.D. **Nutrição, Exercício e Saúde**. In:_____. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996, p. 213-385.

KELLY, F.J.; GOLDSPINK, D.F; The differing responses of four muscle types to dexamethasone treatment in the rat. **Biochemical Journal**, London, v.208, p. 147-151, 1982.

KIMBALL, S.R.; FARREL, P.A.; JEFFERSON, L.S. Exercise effects on muscle insulin signaling and action. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v.93, n.3, p. 1168-1180, 2002.

KIMBALL, S.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S. Regulation of protein synthesis by insulin. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v.56, p. 321-348, 1994.

KINGWELL, B.A. Nitric oxide-mediated regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, Bethesda, v.14, p. 1685-1696, 2000.

KIRWAN, J.P.; DEL AGUILA, L.F.; HERNANDEZ, J.M.; WILLIAMSON, D.L.; O'GORMAN, D.J.; LEWIS, R.; KRISHNAN, R.K. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1 associated PI3-Kinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 88, n. 2, p. 797-803, 2000.

KJAER, M. Adrenal medulla and exercise training. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v.77, p. 195-199, 1998.

KRAEMER, W.J.; FLECK, S.; CALLISTER, R.; SHEALY, M.; DUDLEY, G.A.; MARESH, C.M.; CRUTHIRDS, C.; MURRAY, T.; FALKEL, J.E. Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.21, n.2, p. 146-153, 1989.

KOLACZYNSKI, J.W.; GLODSTEIN, B.J.; CONSIDINE, R.V. Dexamethasone, ob gene, and leptin in humans: effect of exogenous hiperinsulinemia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.82, p. 3895-3897, 1997.

KOVAL, J.A.; MAEZONO, K.; PATTI, M.E.; PENDERGRASS, M.; DeFRONZO, R.A.; MANDARINO, L.J. Effects of exercise and insulin on insulin signaling proteins in human skeletal muscle. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.31, n.7, p. 998-1004, 1999.

KUNITOMI, M.; TAKAHASHI, K.; WADA, J.; SUZUKI, H.; MIYATAKE, N.; OGAWA, S.; OHTA, S.; SUGIMOTO, H.; SHIKATA, K.; MAKINO, H. Re-evaluation of exercise prescription for Japanese type 2 diabetic patients by ventilatory threshold. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v.50, p.109-115, 2000.

LAC, G.; MARQUET, P.; CHASSAIN, A.P.; GALEN, F.X. Dexamethasone in resting and exercising men. II. Effects on adrenocortical hormones. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.87, n.1, p. 183-188, 1999.

LARSSON, H.; AHRÉN, B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.81, p. 4428-4432, 1996.

LEIGHTON, B.; CHALISS, R.A.J.; LOZEMAN, F.J.; NEWSHOLME, E.A. Effects of dexamethasone treatment on insulin-stimulated rates of glycolysis and glycogen synthesis in isolated incubated skeletal muscles of the rat. **Biochemical Journal**, London, v.246, p. 551-554, 1987.

LEMIEUX, S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Champaign, v.26, n.3, p. 273-290, 2001.

LERARIO, D.D.G.; FERREIRA, S.R.G.; MIRANDA, W.L.; CHACRA, A.R. Influence of dexamethasone and weight loss on the regulation of serum leptin levels in obese individuals. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, Ribeirão Preto, v.34, p.479-487, 2001.

LEWIS, M.I.; MONN, S.A.; SIECK, G.C. Effect of corticosteroids on diaphragm fatigue, SDH activity, and muscle fiber size. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.72, p. 293-301, 1992.

LIMA, J.G.; NÓBREGA, L.H.C.; NÓBREGA, M.L.C.; RODRIGUES JR, A.B.; PEREIRA, A.F.F. Supressão hipotálomo-hipófise-adrenal e risco de insuficiência adrenal secundária devido ao uso de dexametasona nasal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.46, n.2, p. 193-196, 2002.

LIPWORTH, B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.159, p. 941-955, 1999.

LONGCOPE, C.; ARONIN, N. Crise hipoadrenal e manejo do estresse no paciente em uso crônico de esteróides. In: IRWIN, R.S; RIPPE, J.M. (Ed.) **Manual de Terapia Intensiva**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003, p. 485-488.

LONGANO, W.J.; FLETCHER, H.P. Insulin release after acute hydrocortisone treatment in mice. **Metabolism, Clinical and Experimental**, Philadelphia, v.32, p. 603-608, 1983.

LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N.J.; FARR, A.L.; RANDALL, R.T. Protein measurement with the feline phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v.193, p. 265-275, 1951.

LUCIANO E.; CARNEIRO EM.; CARVALHO CRO.; CARVALHEIRA JBC.; PEREZ SB.; REIS MAB.; SAAD MJA.; BOSCHERO AC.; VELLOSO, LA. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-Kinase/ Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, Berlin, v.147, p. 149-157, 2002.

LUCIANO, E.; MELLO, M.A.R. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v.12, n.2, p. 202-209, 1998.

LUCIANO, E. **Influências do treinamento físico sobre o metabolismo de carboidratos em ratos diabéticos experimentais**. 1991. 108p. Tese (Doutorado em Ciências – Fisiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.

LUNDBAEK, K. Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. **British Medical Journal**, London, v.3, p. 1057-1063, 1962.

LYNGSO, D.; SIMONSEN, L.; BÜLOW, J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. **Journal of Physiology**, Cambridge, v.543, n.1, p. 373-378, 2002.

MACEDO, J.M.S.; OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides. In: SILVA, P. (Org.). **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.760-775.

MacDOUGALL, J.D.; GIBALA, M.J.; TARNOPOLSKY, M.A.; MACDONALD, J.R.; INTERISANO, S.A.; YARASHESKI, K.E. The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Champaign, v.20, n. 4, p. 480-486, 1995.

MARTIGNONI, E.; APPENZELLER, O.; NAPPI, R.E.; SANCES, G.; COSTA, A.; NAPPI, G. The effects of physical exercise at high altitude on adrenocortical function in humans. **Functional Neurology**, Roma, v.12, n.6, p. 339-344, 1997.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.47, n.4, p. 410-420, 2003.

MATHEWS, J.N.S.; ALTMAN, D.G.; CAMPBELL, M.J.; ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. **British Medical Journal**, London, v.27, p.230-235, 1990.

McCALL, G.E; BYRNES, W.C; FLECK, S.J; DICKINSON, A; KRAEMER, W.J. Acute and chronic hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Champaign, v.24, n.1, p. 96-107, 1999.

MENSINK, M.; BLAAK, E.E.; VIDAL, H.; de BRUIN, T.W.A.; GLATZ, J.F.C.; SARIS, W.H.M. Lifestyle changes and lipid metabolism gene expression and protein content in skeletal muscle of subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetologia**, Berlin, v.46, p. 1082-1089, 2003.

MINDLIN, R.L.; BUTLER, A.M. The determination of ascorbic acid in plasma. A micromethod. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v.122, p. 673-686, 1938.

MURAKAMI, T.; SHIMOMURA, Y.; FUJITSUKA, N.; SOKABE, M.; OKAMURA, K.; SAKAMOTO, S. Enlargement of glycogen store in rat liver and muscle by fructose-diet intake and exercise training. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.82, n.3, p.772-775, 1997.

NASH, T. The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the hantzsch reaction. **Biochemical Journal**, London, v.55, p. 416-421, 1953.

NEWSHOLME, E.A.; LOZEMAN, F.J.; CHALLISS, R.A.J.; LEIGHTON, B. Effects of dexamethasone treatment on insulin-stimulated rates of glycolysis and glycogen synthesis in isolated incubated skeletal muscles of the rat. **Biochemical Journal**, London, v.246, p. 551-554, 1987.

NOGUEIRA, D.M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M.H.; ABDALLA, D.S.P.; HIRATA, R.D.C. In:_____. **Métodos de Bioquímica Clínica: técnico-interpretação**. São Paulo: Pancasat, 1990. 485p.

O'BRIEN, R.M.; GRANNER, D.K. Regulation of gene expression by insulin. **Biochemical Journal**, London, v.278, p. 609-619, 1991.

PAPASPYROU-RAO, S.; SCHNEIDER, S.H.; PETERSEN, R.N.; FRIED, S.K. Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.82, p. 1635-1637, 1997.

PASCOE, D.D.; GLADDEN, L.B. Muscle glycogen resynthesis after short term, high intensity exercise and resistance exercise. **Sports Medicine**, Auckland, v.21, n.2, p. 98-118, 1996.

PAULI, J.R.; SOUZA, L.S.; ZAGO, A.Z.; GOBBI, S. The effects of a physical activity program in a 12-year period, in older people. **Journal of Aging and Physical Activity**, Champaign, v.12, n.3, p. 452-453, 2004.

PAULI, J.R.; RODRIGUES JÚNIOR, J.C.; ANTUNES, D.F.R.; LUCIANO, E. Treinamento físico e administração de insulina: efeitos sobre o metabolismo de carboidratos e proteínas. **Motriz**, Rio Claro, v.9, n.2, p. 71-74, 2003a.

PAULI, J.R.; SILVA, A.R.S.; VOLTARELLI, F.A.; FERREIRA, L.; SANTHIAGO, V.; MACHADO, C.E.D.; MACHADO, C.E.P.; ALMEIDA LEME, J.A.C.; GOMES, J.R.; SOAREZ, A.;R.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico em água moderadamente fria sobre os parâmetros fisiológicos de ratos durante o exercício de natação. **Revista Logos**, São José do Rio Pardo, n.11, p. 78-83, 2003b.

PERHONEN, M.; TAKALA, T.; HUTTUNEN, P.; LEPPALUOTO, J. Stress hormones after prolonged physical training in normo-and hipobaric conditions in rats. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v.16, n.2, p.73-77, 1995.

PESSIN, J.E.; SALTIEL, A.R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v.106, n.2, p. 165-169, 2000.

PETRIDES, J.S.; MUELLER, G.P.; SINGH, A. et al. Differential responses to exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and arginine vasopressin stimulation. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.82, p. 1979-1988, 1997a.

PETRIDES JS.; GOLD PW.; MUELLER GP.; SINGH A.; STRATAKIS C.; CHROUSOS GP.; DEUSTER PA. Marked differences in functioning of the

hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.82, n.6, p. 1979-1988, 1997b.

PETRIDES, J.S.; MUELLER, G.P.; KALOGEROS, K.T.; CHROUSOS, G.P.; GOLD, P.W.; DEUSTER, P.A. Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: marked differences in the sensitivity to glucocorticoid suppression. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.79, p. 377-383, 1994.

PLAT, L.; BYRNE, M.M.; STURIS, J.; POLONSKY, K.S.; MOCKEL, J.; FÉRY, F.; VAN CAUTER, E. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.270, p. E36-E42, 1996.

PRADO, E.S.; DANTAS, E.H.M. Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína (a). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.79, n.4, p. 429-433, 2002.

PREZANT, D.J.; KARWA, M.L.; RICHNER, B.; MAGGIORE, D.; GENTRY, E.I.; CAHILL, J. Gender-specific effects of dexamethasone treatment on rat diaphragm structure and function. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.82, n.1, p. 125-133, 1997.

POLAND, J.L.; POLAND, J.W.; HONEY, R.N. Differential response of rat cardiac and skeletal muscle glycogen to glucocorticoids. **Canadian Journal of Physiology Pharmacology**, Baltimore, v.60, n.5, p. 634-637, 1982.

RANDLE, P.J. Regulatory interaction between lipids and carbohydrate: the glycose fatty acid cycle after 35 years. **Diabetes/ Metabolism Review**, New York, v.14, p. 263-283, 1998.

REGOW, B.J.M.; CORNELISSEM, P.J.H.; HELDER, R.A.P.; SPIJKERS, J.B.F.; WEEBER, Y.M.N. Specific determination of free fatty acid in plasma. **Clínica Chimica Acta**, Shannon, v.31, p. 187-195, 1971.

REN, J.M.; SEMENKOVICK, C.F.; GULVE, E.A.; GAO, G.P.; HOLLOSZY, J.O. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v.269, n.20, p. 14396-14401, 1994.

REUL, B.A.; ONGEMBRA, L.N.; POTTIER, A.M.; HENQUIN, J.C.; BRICHARD, S.M. Insulin and insulin-like growth factor 1 antagonize the stimulation of ob gene expression by dexamethasone in cultured rat adipose tissue. **Biochemical Journal**, London, v.324, p. 605-610, 1997.

RHODES, C.J. Type 2 diabetes – a matter of β -cell and death? **Science**, Washington, v.307, p. 380-383, 2005.

RODNICK, K.J.; HASKELL, W.L.; SWISLOCKI, A.L.; FOLEY, J.E.; REAVEN, G.M. Improved insulin action in muscle, liver and adipose tissue in physically trained human subjects. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.253, n.5, p. E489-E495, 1987.

ROGATTO, G.P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos circulantes em ratos. **Motriz**, Rio Claro, v.7, n.1, p. S172, 2001a.

ROGATTO, G.P.; LUCIANO, E. Improvements of glucose and protein metabolism: effects of high intensity training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.33, n.5, p. 330, 2001b.

ROGATTO, G.P. **Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre aspectos endócrino-metabólico de ratos Wistar**. 2001. 116p. Dissertação (Mestrado em ciências da motricidade – motricidade humana) – Instituto de biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2001c.

ROGATTO, G.P.; LUCIANO, E. Respostas metabólicas gerais ao treinamento físico intenso [Resumo]. Em: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (org), **CD-ROM da 53ª Reunião da SBPC** (3219-3220A). SBPC, 2000a.

ROGATTO, G.P; LUCIANO, E. Hormonal and metabolic response to acute exercise: effects of high intensity training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.32, n.5, p. S227, 2000b.

ROGATTO, G.P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre o metabolismo de carboidratos em ratos. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE CIÊNCIAS DO ESPORTE, 22., 1999, São Paulo. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento** (Edição especial). São Paulo: CELAFISCS, 1999. p. 100.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J. F.; ENDERT, E.; WOLPE, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.28, p. E380-E391, 1993.

SAAD, M.J. Molecular mechanisms of insulin resistance. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, Ribeirão Preto, v.27, n.4, p. 941-957, 1994.

SAKODA, H.; OGIHARA, T.; ANAI, M.; FUNAKI, M.; INUKAI, K.; KATAGIRI, H.; FUKUSHIMA, Y.; ONISHI, Y.; ONO, H.; FUJISHIRO, M.; KIKUCHI, M.; OKA, Y.; ASANO, T. Dexametasona-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due

to inhibition of glucose transport rather than signal transduction. **Diabetes**, Alexandria, v.49, p. 1700-1708, 2000.

SALBE, A.D.; RAVUSSIN, E. As determinantes da obesidade. In: BOUCHARD, C. (Ed.). **Atividade física e obesidade**. Tradução: Dulce Marino. São Paulo: Manole, 2003. p.79-116.

SCHNEITER, P.; TAPPY, L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in health humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.275, p. E806-E813, 1998.

SCHOLZ, G.H.; ENGLARO, P.; THIELE, I.; SCHOLZ, M.; KLUSMANN, T.; RASCHER, W.; BLUM, W.F. Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary intervention in obese individuals. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v.28, p. 718-723, 1996.

SCHWARTZ, M.W.; PORTE JR, D. Diabetes, obesity and the brain. **Science**, Washington, v.307, p. 375-379, 2005.

SEVERINO C.; BRIZZI P.; SOLINAS A.; SECCHI G.; MAIOLI M.; TONOLO G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.283, p. E367-373, 2002.

SEENE, T.; VIRU, A. The catabolic effect of glucocorticoids on different types of skeletal muscle fibres and its dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids. **Journal of Steroid Biochemistry**, New York, v.16, n.2, p. 349-352, 1982.

SHEN, W.; ZHANG, X.; WOLIN, M.S.; SESSA, W.; HINTZE, T.H. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation

during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.8, p. 1125-1134, 1995.

SHERMAN, W.M.; FRIEDMAN, J.E.; GAO, J.-P.; REED, M.J.; ELTON, C.W.; DOHM, G.L. Glycemia and exercise training alter glucose transport and GLUT4 in the Zucker rat. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.25, n.3, p. 341-348, 1993.

SINGH, A.; ZELAZOWSKA, E.B.; PETRIDES, J.S.; RAYBOURNE, R.B.; STERNBERG, E. M.; GOLD, P.W.; DEUSTER, P.A. Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.28, n.7, p. 822-828, 1996.

SMILIOS, I.; PILIANIDIS, T.; KARAMOUZIS, M.; TOKMAKIDIS, S.P. Hormonal responses after various resistance exercise protocols. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.34, n.4, p. 644-654, 2003.

STANLEY, W.C.; CONNET, R.J.; Regulation of muscle carbohydrate metabolism during exercise. **Federation Of American Societies for Experimental Biology Journal**, Bethesda, v.5, p. 2155-2159, 1991.

STOJANOVSKA, L.; ROSELLA, G.; PROIETTO, J. Evolution of dexametasone-induced insulin resistance in rats. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.258, p. E748-756, 1990.

SWEENEY, G. Regulation of insulin sensitivity by adipose-derived hormones. In: Moreira, W.W e SIMÕES, R. (Org.). **Educação Física: intervenção e conhecimento científico**. Piracicaba: Ed. UNIMEP, 2004. p. 269-282.

TABATA, I.; ATOMI, Y.; MUTOH, Y.; MIYASHITA, M. Effect of physical training on the responses of serum adrenocorticotrophic hormone during prolonged exhausting exercise. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v.61, n.3-4, p. 188-192, 1990.

TANABE, T.; MAEDA, S.; MIYAUCHI, T.; IEMITSU, T.; TAKANASHI, M.; IRUKAYAMA-TOMOBE, Y.; YOKOTA, T.; OHMORI, H.; MATSUDA, M. Exercise training improves ageing-induced decreased in eNOS expression of the aorta. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v.178, n.1, p. 3-10, 2003.

TAPPY, L.; RANDIN, D.; VOLLENWEIDER, P.; VOLLENWEIDER, L.; PAQUOT, N.; SCHERRER, U.; SCHNEITER, P.; NICOD, P.; JÉQUIER, E. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in health humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v.79, p. 1063-1069, 1994.

TEPPERMAN, J. **Fisiologia Endócrina e Metabólica**. In:_____. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 1977. 271p.

TOMAS, F.M. Effect of corticosterone on myofibrillar protein turnover in diabetic rats as assessed by N^t-methylhistidine excretion. **Biochemical Journal**, London, v.208, p. 593-601, 1982.

TOUNIAN, P.; SCHNEITER, P.; HENRY, S.; DELARUE, J.; TAPPY, L. Effects of dexamethasone on hepatic glucose production and fructose metabolism in healthy humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.273, n.2, p. E315-E320, 1997.

VAN BEEK, R.H.T.; ZIMMERMANN, L.S.I.; VERGUNST, J.G.; VAN KEULEN, J.G.V.; CARNIELLI, V.P.; WATTIMENA, D.J.L.D.; VAN GOUDOEVER, J.B.; SAUER, P.J.J. Leucine kinetics during simultaneously administered insulin and

dexamethasone in preterm infants with severe lung disease. **Pediatric Research**, Baltimore, v.49, n.3, p. 373-378, 2001.

VIARO, F.; NOBRE, F.; EVORA, P.R.B. Expressão das óxido nítrico sintetases na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v.74, n.4, p. 365-379, 2000.

VIRU, M.; LITVINOVA, L.; SMIRNOVA, T.; VIRU, A. Glucocorticoids in metabolic control during exercise: glycogen metabolism. **Journal of Sports Medicine Physical Fitness**, Torino, v.34, n.4, p. 377-382, 1994.

VISSER, M.J.; VEER, V.D.; POSTMA, D.S.; ARENDS, L.R.; DE VRIES, T.W.; BRAND, P.L.P.; DUIVERMAN, E.J. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v.24, p. 420-425, 2004.

ZANINI, C.A.; OGA, S. In:_____. **Farmacologia Aplicada**, São Paulo: Atheneu, 1979. p. 440-455.

WALKER, C.D.; SCRIBNER, K.A.; STERN, J.S.; DALLMAN, M.F. Obese Zucker (fa/fa) rats exhibit normal target sensitivity to corticosterone and increased drive to adrenocorticotropin during diurnal trough. **Endocrinology**, Bethesda, v.131, p. 2629-2637, 1992.

WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. **Nutrition and Metabolism**, v.2, n.3, p. 1-14, 2005.

WHITE, M.F. The insulin signaling system and the IRS proteins. **Diabetologia**, Berlin, v.40, p. S2-S17, 1997.

WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. **Williams Textbook of Endocrinology**, In:_____.
8.ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1992. 1712p.

WITTERT, G.A.; LIVESEY, J.H.; ESPINER, E.A.; DONALD, R.A. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagertown, v.28, n.8, p. 1015-1019, 1996.

YAMAUCHI, T.; HARADA, T.; KURONO, M. Effect of exercise-induced acidosis on aldosterone secretion in men. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v.77, p. 409-412, 1998.

ABSTRACT

EFFECTS OF PHYSICAL TRAINING ON ENDOCRINE AND METABOLIC ASPECTS OF RATS ADMINISTERED WITH DEXAMETHASONE

There is considerable evidence that abnormalities of carbohydrate, protein and fat metabolism occur frequently to both animals and humans treated with glucocorticoid. It is well known, that these metabolic changes can lead several complications, as dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, kidney dysfunction, which are considered to be risk factors for cardiovascular diseases. Moreover, high doses of dexamethasone promote suppression in the immune system and in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. On the other hand, regular physical activity provides several benefits for the healthy and results in the improvement body fat composition, insulin sensitivity, and atherogenic lipid profile, thereby contributing to homeostasis. The aims of this study were: 1) to investigate the endocrine-metabolic adaptations in rats submitted to acute and chronic swimming exercise associate to administration of dexamethasone during 10 weeks; 2) to analyze the effects of training associate to low-dose dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Young Wistar rats were divided into four groups: sedentary control (CS), sedentary dexamethasone (DxS), trained control (CT) and trained dexamethasone (DxT). Training protocol consisted of swimming 1h/day, 5 days/week, during 10 weeks, supporting a load of 5% body weight. Dexamethasone was administered 5 times a week (2µg/day, subcutaneous, in 150µl 0,9% NaCl) also during 10 weeks of experiment. After 9 weeks rats were submitted to glucose (GTT) and insulin (ITT) tolerance tests. After ten weeks rats were sacrificed in both rest and post-exercise conditions. Blood sample were collected to determine ACTH, free fatty acids (FFA), total cholesterol, triglyceride, insulin and glucose. Hepatic and muscular tissues were used to determine glycogen and protein/DNA ratio. Adrenals were weighed and used to determine cholesterol and ascorbic acid contents. The results were analyzed by ANOVA and Newman-Keuls post-hoc test where appropriate and the significance level was 5%. The results indicate that trained rats showed higher glucose tolerance compared to sedentary animals during GTT. Our data showed that chronic exposure to dexamethasone was associated with decreased insulin sensitivity. The sedentary group administered with dexamethasone showed lower glucose disappearance rates during ITT when compared to other groups, and the physical training reverted this aspect. Training promoted increase in muscle and liver glycogen stores when compared to the control group in rest condition, taking us to presuppose that training stimulated glycogen synthesis. The trained animals, sacrificed after exercising and in resting conditions, showed a lower concentration of free fatty acids when compared to the sedentary animals, leading us to presuppose that the training altered the metabolism of this substratum, promoting a high utilization of blood free fatty acids, which certainly contributed for the prevention development of insulin resistance in rats dexamethasone trained. The adipose epididimal tissue weight was decreased in trained rats when compared to sedentary groups. The

other analyzed parameters (serum glucose, insulin, total cholesterol and triglycerides, adrenal cholesterol and muscle and liver protein/DNA ratio) did not present significant alterations. Adrenal ascorbic acid concentration was higher in the dexamethasone sedentary group when compared with other groups. It is possible that dexamethasone administration promoted after 10 weeks of experiment suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). Moreover, dexamethasone provoked decreased ACTH release in response to acute exercise, showing marked differences in the functioning of the HPA axis between groups of rats. The results obtained led us to conclude that: 1) Low-dose of dexamethasone promotes several side effects in intermediary metabolism. The chronic use of this steroid has an important role in the development of peripheral insulin resistance. Insulin resistance may be an important factor for the development of diabetes mellitus, hypertension, impaired carbohydrate tolerance, and lipid alteration; 2) the regular swimming exercise promoted increased insulin sensitivity and reverted this aspect. Moreover, physical training increased energy stores in muscle and liver and contributed to the lower adipose epididimal tissue accumulation; 3) Therefore, exercise can override the dexamethasone negative feedback of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation in rats.

Key Words: physical training, dexamethasone, metabolism, insulin resistance and hypothalamus-pituitary-adrenal axis.