

Efeito do treinamento físico aeróbico e do uso de estatinas sobre o perfil lipídico de animais com dislipidemia

Effects of physical training and statins therapy in the lipidic profile of animals with dyslipidemia

ACCIOLY, M F; PADULLA, S A T; CARMO, E M; CAMARGO FILHO, J C S; BRANDÃO, A C; SOUZA, D R S. Efeito do treinamento físico aeróbico e do uso de estatinas sobre o perfil lipídico de animais com dislipidemia. **R. bras. Ci. e Mov** 2016;24(1): 108-117.

RESUMO: O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico aeróbico (TFA) e a sua associação com estatinas no controle do perfil lipídico em modelo experimental animal com dislipidemia. Este estudo experimental utilizou ratos machos Wistar submetidos a ração comercial e sedentários (GRS), ração comercial e TFA (GRTAF), à dieta hipercolesterolêmica mantidos sedentários (GDHS) e submetidos ao TFA (GDHTFA), à dieta hipercolesterolêmica, simvastatina, sedentários (GDHSiS) e submetidos ao TFA (GDHSiTFA), à dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina, sedentários (GDHFS) e treinados (GDHFTFA). O TFA foi realizado em esteira rolante durante oito semanas. Foi realizado o teste t-teste de *Student* pareado, com nível de significância para $p < 0,05$. Notou-se redução significativa no nível sérico CT associado ao TFA, exceto em GDHSiTFA, comparado aos sedentários. Observou-se redução nos níveis séricos de HDLc nos grupos GDHFTFA ($12,1 \pm 2,6$ mg/dL) e GDHS ($15,2 \pm 2,9$ mg/dL), comparado aos demais. Houve aumento da fração não-HDLc em GDHSiTFA, GRS e GDHS ($76,8 \pm 28,4$; $71,4 \pm 19,9$; $62,9 \pm 17,3$ mg/dL, respectivamente), comparado aos demais (GRTFA= $52,8 \pm 18$ mg/dL; GDHTFA= $50,4 \pm 7,1$ mg/dL; GDHSiS= $45,4 \pm 15,3$ mg/dL; GDHFTFA= $47,1 \pm 21$ mg/dL; GDHFS ($52,3 \pm 14,8$ mg/dL). Notou-se, redução nos níveis séricos de triglicérides nos grupos GDHFTFA ($53,3 \pm 33$ mg/dL) e GDHSiS ($45,1 \pm 20,0$) e GDHFS ($79,3 \pm 23,3$ mg/dL), exceto em GDHSiTFA ($89,6 \pm 30,4$ mg/dL), e GRS ($108,2 \pm 20,6$ mg/dL). Conclui-se que o TFA associado à fluvastatina parece potencializar o tratamento da dislipidemia considerando a redução de CT se comparado à simvastatina; no entanto, alterações em HDLc foram resistentes mesmo com o uso de TFA e hipolipemiantes. A variação nos níveis de triglicérides e não-HDLc dificulta avaliar a associação entre TFA e hipolipemiantes, exigindo continuidade dos estudos, especialmente do protocolo de treinamento físico.

Palavras-chave: Treinamento Físico Aeróbico; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Dislipidemia.

ABSTRACT: The objective of this study was to evaluate the effect of physical training (TFA) and its association with statins in the control of the lipidic profile in an experimental model for dyslipidemic animals. To achieve that, male Wistar rats were submitted to commercial ration diet and sedentaries (GRS), commercial ration diet and TFA (GRTFA), hypercholesterolemic diet and sedentaries (GDHS), hypercholesterolemic diet and TFA (GDHTFA), hypercholesterolemic diet, simvastatin and sedentaries (GDHSiS), hypercholesterolemic diet, simvastatin and TFA (GDHSiTFA), hypercholesterolemic diet, fluvastatin and sedentaries (GDHFS) and hypercholesterolemic diet, fluvastatin and TFA (GDHFTFA). TFA was performed using treadmill during eight weeks. The paired t *Student* test was performed and the level of significance considered in the comparative statistics was $p < 0.05$. Total cholesterol level (CT) in rats subjected to TFA was lower than in sedentary rats, except in GDHSiTFA. There was a reduction in HDLc level in GDHTFA (12.1 ± 2.6 mg/dL) and GDHS (15.2 ± 2.9 mg/dL), comparing to the other groups. Increased non-HDL fraction was observed in GDHSiTFA, GRS and GDHS (76.8 ± 28.4 ; 71.4 ± 19.9 ; 62.9 ± 17.3 mg/dL, respectively) when compared to the others (GRTFA= 52.8 ± 18 mg/dL; GDHTFA= 50.4 ± 7.1 mg/dL; GDHSiS= 45.4 ± 15.3 mg/dL; GDHFTFA= 47.1 ± 21 mg/dL; GDHFS (52.3 ± 14.8 mg/dL). There was an reduction in triglycerides levels in GDHFTFA (53.3 ± 33 mg/dL), GDHSiS (45.1 ± 20.0) and GDHFS (79.3 ± 23.3 mg/dL), except in GDHSiTFA (89.6 ± 30.4 mg/dL) and GRS (108.2 ± 20.6 mg/dL). In conclusion, dyslipidemia treatment seems to be improved by TFA associated to fluvastatin, considering the reduction of CT, compared to simvastatin. However, HDLc changes are resistant even with TFA and lipid-lowering therapy. Changes in triglycerides levels and non-HDLc make it difficult to evaluate the association between TFA and lipid-lowering therapy. Further studies are necessary to elucidate this, especially the physical training protocol.

Key Words: Physical Training; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor; Dyslipidemia.

Marilita Falangola Accioly¹
Susimary Aparecida Trevizan Padulla²
Edna Maria do Carmo²
José Carlos Silva Camargo Filho
Antônio Carlos Brandão
Dorotéia Rossi Silva Souza

¹Universidade Federal do Triângulo Mineiro

²Faculdade de Ciência e Tecnologia/Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Recebido: 21/05/2015

Aceito: 06/10/2015

Contato: Marilita Falangola Accioly - marilita@terra.com.br

Introdução

As dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionam repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas. As estatinas são fármacos importantes na sua terapêutica, pois agem inibindo a síntese intracelular do colesterol, tendo como mecanismo básico de ação a inibição da enzima Hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a qual regula a produção do colesterol intracelular e hepático. Isso reflete em diminuição da síntese hepática do colesterol, levando aumento da síntese de receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL), na superfície do hepatócito e, consequentemente aumento da remoção de LDL, além de reduzir também a absorção intraluminal do colesterol. Adicionalmente, as estatinas interferem na secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e de densidade intermediária (IDL), além de apolipoproteína B (apo B), contribuindo, assim, para as reduções dos níveis de LDL circulante e de triglicérides (TG). As estatinas podem induzir, também, elevações discretas de lipoproteína de alta densidade (HDL), provavelmente por diminuir a atividade da proteína de transferência do colesterol-éster (CETP), que facilita o transporte de ésteres de colesterol e triglicérides entre as lipoproteínas, e aumentar a síntese de apolipoproteína A-I, principal componente proteico da HDL ¹.

A prática regular de exercício físico reduz os níveis de TG, aumenta a fração de colesterol da HDL (HDL-c), em especial, e promove modificações benéficas na composição química das suas subfrações, com aumento da HDL_{2-c} e diminuição da HDL_{3-c}. A HDL_{3-c} é a fração mais densa e mais rica em colesterol esterificado, já a HDL_{2-c} é menos densa e é a fração que mais protege contra o desenvolvimento de aterosclerose.

Assim, o exercício físico aeróbio tem efeito no metabolismo das lipoproteínas, influenciando o transporte reverso do colesterol e o metabolismo de lipoproteínas ricas em TG ². Esses efeitos podem ser intensificados quando associados à dieta com baixo percentual de gorduras, sobretudo saturadas, diminuição do peso corporal e redução da adiposidade^{3,4}.

Desse modo, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio e a sua associação com estatinas no controle do perfil lipídico em modelo experimental animal com dislipidemia.

Materiais e Métodos

Este estudo seguiu os procedimentos éticos exigidos, com aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – CEEA-FAMERP (protocolo 5363).

Foram utilizados 80 ratos machos, da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), com peso médio de 272,9 ± 26,68g. Controlou-se a temperatura do ambiente (média 22 ± 2°C), umidade de 50 ± 10%, além do ciclo claro-escuro de 12 horas, com início do ciclo claro às 07h00min horas. A alimentação e a água foram fornecidas *ad libitum* e trocadas diariamente. Ao final do experimento, os animais foram eutanasiados pelo método químico, por meio da inalação de éter (Synth®) que foi embebido em algodão e colocado em um recipiente fechado juntamente com o animal.

Conforme o tipo de dieta, a administração do medicamento hipolipemiante, realizada por gavagem, e a realização ou não do treinamento físico aeróbio, os animais foram distribuídos aleatoriamente em oito grupos, identificados a seguir:

- ✓ Grupo Ração Comercial e Sedentarismo (GRS): animais (n=10) submetidos à dieta com ração comercial (Purina) por 90 dias e mantidos sedentários.
- ✓ Grupo Ração Comercial e Treinamento Físico Aeróbio (GRTEFA): animais (n=10) submetidos à dieta com ração comercial (Purina) por 90 dias, com realização de treinamento físico aeróbio em esteira rolante durante 8 semanas.
- ✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica e Sedentarismo (GDHS): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias, mantidos sedentários.
- ✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica e Treinamento Físico Aeróbio (GDHTFA): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias, com realização de

treinamento físico aeróbio em esteira rolante durante 8 semanas.

✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica, Simvastatina e Sedentarismo (GDHSiS): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (simvastatina) durante 8 semanas, mantidos sedentários.

✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica, Simvastatina e Treinamento Físico Aeróbio (GDHSiTFA): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (simvastatina) e realização de treinamento físico aeróbio em esteira rolante, ambos durante 8 semanas.

✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica, Fluvastatina e Sedentarismo (GDHFS): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (fluvastatina) durante 8 semanas, mantidos sedentários.

✓ Grupo Dieta Hipercolesterolêmica, Fluvastatina e Treinamento Físico Aeróbio (GDHFTFA): animais (n=10) submetidos à dieta hipercolesterolêmica por 90 dias com administração de hipolipemiante (fluvastatina) e realização de treinamento físico aeróbio em esteira rolante, ambos durante 8 semanas.

A dieta hipercolesterolêmica foi baseada no *American Institute of Nutrition* (AIN-93)⁵ acrescida de amido (290g/kg), amido dextrinizado (155g/kg), caseína comercial (175g/kg) sacarose (100g/kg), celulose (50g/kg), gordura de coco (120g/kg), óleo de soja (47,5g/kg), colesterol (12,5g/kg), mistura mineral (35g/kg), mistura vitamínica (10g/kg), L-Cistina (1,8g/kg), bitartarato de colina (2,5g/kg) e tertbutilhidroquinona (0,014g/kg).

No primeiro mês do experimento, os animais foram alimentados com suas respectivas dietas e não foram submetidos aos demais procedimentos, ou seja, treinamento físico aeróbio (TFA) e administração das estatinas.

A dosagem do medicamento foi calculada pelo método de extrapolação alométrica⁶, que se baseia na taxa metabólica do animal. Para tal, os procedimentos realizados foram os seguintes: calculou-se o peso

metabólico do animal (PM) modelo (homem) e do animal alvo (rato linhagem Wistar). Denominou-se PM de um animal ao produto da elevação de sua massa a 0,75 ($PM = M^{0,75}$). Em seguida, dividiu-se a dose total indicada para o animal modelo, em miligramas (mg) pelo seu PM, multiplicou-se o resultado pelo PM do animal alvo. O resultado, assim obtido foi a dose total, em mg, para o animal alvo. Na sequência, dividiu-se a dose total pelo peso do animal alvo, o resultado foi a dose em mg/kg para o animal alvo⁶.

Devido ao crescimento e à modificação do peso corporal dos animais, a dosagem do medicamento foi recalculada semanalmente, sendo que a dose inicial variou de 0,31 a 0,53mg.

O TFA foi realizado em esteira rolante para animais de pequeno porte, velocidade constante de 9,75m/min, totalizando 585m a cada sessão de 60 minutos. O protocolo de TFA utilizado compreendeu duas fases: adaptação - com sessões diárias de caminhada na esteira rolante com duração progressiva durante os 10 primeiros dias e fase de treinamento - sessões diárias de 60 minutos de caminhada na esteira rolante, cinco dias por semana, durante oito semanas⁷. Todo o período de treinamento físico aeróbio foi acompanhado pelos pesquisadores, de forma a garantir que os animais apenas caminhassem na esteira rolante.

Para a análise bioquímica do perfil lipídico foi coletada amostra sanguínea, por punção cardíaca, por meio de uma agulha inserida em um ângulo de 10 a 30° acima do abdômem, lateralmente ao processo xifóide, sendo realizada a dosagem sérica de colesterol total (CT), HDLc e TG. As dosagens foram realizadas em três momentos, tempo zero (T0) – valores basais antes dos experimentos; tempo 1 (T1) - após 30 dias da administração da dieta hipercolesterolêmica e tempo 2 (T2) - ao final do experimento após o período de TFA. Para a coleta das amostras sanguíneas, respeitou-se 12 horas de jejum e 24 horas de repouso após a última sessão de TFA.

Os níveis séricos de TG e CT foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos, por dosagem direta, utilizando-se kit Labteste em aparelho Cobas Mira

S⁸. Foi considerada como fração de colesterol não-HDLc a diferença entre níveis séricos de CT e HDLc.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados compreendeu valores de média e desvio padrão dos níveis de CT, HDLc, fração colesterol não-HDLc e TG, considerando-se a evolução no tempo, referente aos períodos inicial (T0) e final do tratamento (T2). O teste t- de *Student* pareado foi utilizado para comparação entre valores médios do perfil lipídico. Admitiu-se nível de significância para $p < 0,05$. O *software* utilizado para a análise estatística foi o Minitab versão 12.22.

Resultados

A dieta hipercolesterolêmica mostrou-se eficiente no desenvolvimento da dislipidemia. Após um mês de sua administração, notou-se aumento significativo nos níveis de CT (de $90,5 \pm 25,8$ para $119,8 \pm 31,6$ mg/dL; $p=0,0001$) e não-HDLc (de $53,0 \pm 26,0$ para $99,6 \pm 29,4$ mg/dL; $p=0,0001$) e redução significativa nos níveis

de HDLc (de $37,6 \pm 8,4$ para $20,1 \pm 5,7$ mg/dL; $p=0,0001$). Entretanto, não houve variação significativa nos níveis de TG (de $63,6 \pm 18,9$ para $62,5 \pm 26,4$ mg/dL; $p=0,8496$).

Perfil lipídico intra grupo

Os valores médios e desvios-padrão do peso corporal dos animais antes de serem submetidos aos tratamentos (T0) e após 3 meses de tratamento (T2) foram $272,9 \pm 3,0$ g e $388,2 \pm 5,9$ g.

A Tabela 1 apresenta valores de média (M) e desvio padrão (DP) para o peso corporal dos animais em T0 e T2, para cada grupo submetidos aos tratamentos, bem como, a diferença dos pesos referente ao ganho do peso durante os três meses de experimento. Notou-se aumento significativo no peso corporal em todos os grupos.

Tabela 1 distribuição dos valores de média (M) e desvio padrão (DP) para o peso corporal dos animais antes de serem submetidos aos tratamentos (tempo zero - T0) e após 3 meses de tratamento (tempo dois -T2).

Peso (gramas)				
Grupo	T0	T2	Diferença	Valor p
	M±DP	M±DP	M±DP	
GRS	255±1,1	445,4±7,6	190,1± 7,9	0,0001
GRTFA	265,3±5,5	372,3±11,2	107,0±9,6	0,0001
GDHS	258,1±3,5	342,0±6,6	84,4±7,8	0,0001
GDHTFA	273,7±4,0	324,1±6,3	64,4±3,8	0,0001
GDHSiS	275,0±5,0	414,5±10,2	139,4±8,2	0,0001
GDHSiTFA	292,8±12,7	398,1±16,4	105,3±7,8	0,0001
GDHFS	285,3±11,1	401,8±17,6	117,7±10,2	0,0001
GDHFTFA	292,1±8,2	407,1±15,3	115,0±10,5	0,0001

p=nível de significância;GRS=grupo ração comercial e sedentarismo; GRTFA= grupo ração comercial e treinamento físico aeróbio; GDHS=grupo dieta hipercolesterolêmica e sedentarismo; GDHTFA= grupo dieta hipercolesterolêmica e treinamento físico aeróbio; GDHSiS= grupo dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e sedentarismo; GDHSiTFA= grupo dieta hipercolesterolêmica, simvastatina e treinamento físico aeróbio; GDHFS= grupo dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e sedentarismo; GDHFTFA= grupo dieta hipercolesterolêmica, fluvastatina e treinamento físico aeróbio.

A Tabela 2 mostra a análise comparativa para valores do perfil lipídico, considerando os períodos T0 e T2 em cada grupo. Houve aumento significativo nos níveis de CT no GRS (ração comercial e sedentários) em T2 comparado a T0, ($p=0,0035$), e redução no GDHTFA (dieta hipercolesterolêmica e treinamento físico aeróbio) ($p=0,0001$). Por outro lado, níveis de HDLc mostraram-se significativamente reduzidos no período T2 comparado a T0 ($p<0,05$), exceto no GRTFA e GRS. A fração não-HDLc apresentou aumento significativo em T2 em relação

a T0 nos grupos GDHSiTFA e GRS ($p=0,0124$; $p=0,0004$, respectivamente). Para valores de TG, houve redução significativa ($p<0,05$) em T2 comparado a T0 nos grupos com dieta hipercolesterolêmica com ou sem hipolipemiante, na ausência e presença de TFA (GDHSiS, GDHSiTFA, GDHFS, GDHFTFA, GDHS e GDHTFA). Em contrapartida, os grupos com ração comercial, GRS e GRTFA, mostraram aumento significativo nos níveis de TG no período T2 comparado a T0 ($p=0,0155$; $p=0,0022$, respectivamente).

Tabela 2. Distribuição dos valores de média (M) e desvios-padrão (DP) para colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDLc), da fração de colesterol não-HDLc (não-HDLc) e triglicérides (TG), antes da aplicação dos tratamentos (tempo zero - T0), e após os tratamentos (tempo dois - T2)

Perfil lipídico (mg/dL)	GRS M ± DP	GRTFA M ± DP	GDHS M ± DP	GDHTFA M ± DP	GDHSiS M ± DP	GDHSiTFA A M ± DP	GDHFS M ± DP	GDHFTFA M ± DP
CT								
T0	79,7± 12,	78,1±15,7	88,2± 2,6	90,0± 9,9	89,8±18,2	87,1±14,2	88,8±21,3	91,9±17,3
T2	112,5± 25,9	69,1±118	97,8±10,6	62,5 ± 7,0	96,1±33,3	103,3±37,6	81,7±19,8	73,2±22,9
valor p	0,0035	0,2877	0,6737	0,0001	0,6064	0,2793	0,4693	0,0546
HDLc								
T0	44,4±10	34,7±12	36,3±7,11	36,0±10	41,3±5,9	42,4±6,5	40,1± 8,04	42,2±17
T2	41,4±8,8	25,1±10	15,2±2,9	12,1±2,6	26,1±8,2	27,2±10,0	30,1±9,0	27,3±8,5
valor p	0,4431	0,1360	0,0001	0,0001	0,0002	0,0009	0,0176	0,034
Não HDLc								
T0	37,3±14,4	41,1±13	55,9±42,1	54,4±15	48,8±15,3	42,4±6,5	48,4±16,2	58±10,7
T2	71,4±19,9	52,8±18	62,9±17,3	50,4±7,1	45,4±15,3	76,8±28,4	52,3±14,8	47,1±21
valor p	0,0004	0,2004	0,6389	0,5866	0,6444	0,0124	0,6025	0,1910
TG								
T0	86,3±12,0	52,8±18	120,8±57,0	87,7±19,0	80,7±21,7	91,3±6,8	103,6±12,0	96±25,2
T2	108,2±20,6	85,2±21	44,5±13,6	34,6±8,2	45,1±20,0	89,6±30,4	79,3±23,3	53,3±33
valor p	0,0095	0,0155	0,0022	0,0001	0,0023	0,8769	0,0205	0,0073

p= nível de significância, T= tempo.

Perfil lipídico entre grupos

A análise comparativa entre os grupos, considerando o período T2, é apresentada na Tabela 2. Níveis de CT mostraram-se significativamente reduzidos ($p<0,01$) nos grupos com treinamento físico aeróbio, GDHFTFA, GRTFA e GDHTFA, comparado àqueles grupos sedentários com ração comercial (GRS), dieta hipercolesterolêmica (GDHS), e mesmo com simvastatina (GDHSiS) ou fluvastatina (GDHFS) entre aqueles com treinamento físico aeróbio, níveis de CT mostraram-se significativamente aumentados, particularmente no GDHSiTFA, comparado ao GDHFTFA ($p=0,0414$), GRTFA ($p=0,0286$) e GDHTFA ($p=0,0192$). Em contrapartida, em relação ao sedentarismo, os níveis de CT foram significativamente reduzidos no GDHFS comparado àqueles GRS ($p=0,0104$) e GDHS ($p=0,0473$).

Em relação à HDLc houve aumento significativo ($p<0,05$) no GRS comparado aos demais grupos, destacando-se os grupos hipercolesterolêmicos sem tratamento com estatinas com prática de exercício físico (GDHTFA) ou sedentário (GDHS), com valores de HDLc significativamente reduzidos em relação aos demais grupos ($p<0,05$). A fração não-HDLc mostrou valores

reduzidos ($p<0,05$), particularmente nos grupos GDHFTFA, GDHFS, GDHSiS e GDHTFA, comparado aos grupos GDHSiTFA, GRS e GDHS.

Quanto TG, no período T2, notaram-se níveis mais elevados nos grupos GDHSiTFA e GRS, em relação aos demais ($p<0,05$). Em adição, valores reduzidos de TG foram observados nos GDHTFA e GDHS, com significância em relação aos grupos GDHFS e GGRTFA ($p<0,01$).

Discussão

A dieta hipercolesterolêmica mostrou-se eficiente na indução de dislipidemia em ratos Wistar, após um mês de sua ingestão, com aumento nos níveis de CT e redução significativa de HDLc, referido também por outros estudos^{3,9}. Adicionalmente, confirmou-se o efeito de dieta e sedentarismo como fatores que influenciam os níveis de CT. Nesse caso, mesmo com a ingestão da dieta balanceada (ração comercial) os animais sedentários mostraram valores elevados de CT, sugerindo a influência também da idade e peso corporal, os quais aumentaram ao longo do experimento. O mesmo ocorreu no consumo da dieta hipercolesterolêmica, que se associou com níveis

aumentados da fração não-HDLc. Esses resultados ressaltam a importância da mudança de estilo de vida para o controle da dislipidemia, envolvendo uma ação conjunta da adequação dietética e prática regular de exercícios físicos aeróbio¹. Loprinzi et al¹⁰ relatam redução no colesterol plasmático associada a um programa de treinamento físico aeróbio acompanhado de redução de peso e gordura corporais.

O efeito do exercício físico sobre o metabolismo lipídico tem sido amplamente estudado nos últimos anos¹⁰⁻¹², havendo diferenças entre o perfil lipídico de indivíduos ativos e sedentários. A prática regular de exercício físico associa-se a níveis elevados de HDLc e reduzidos de LDLc e VLDLc². De fato, no presente estudo, observou-se redução nos níveis de CT nos grupos treinados, incluindo aqueles com dieta hipercolesterolêmica e fluvastatina (GDHFTFA), ração comercial (GRTEFA) e dieta hipercolesterolêmica sem hipolipemiantes (GDHTFA). O mesmo ocorreu para a fração não-HDLc nos grupos treinados e tratados com fluvastatina (GDHFTFA3) e para aqueles com dieta hipercolesterolêmica (GDHTFA). Todavia, esses benefícios não foram evidenciados para os níveis de HDLc, com elevação apenas no grupo sedentário alimentado com ração comercial, quando comparado aos demais grupos.

Em contrapartida, em nosso trabalho, animais hipercolesterolêmicos, independente do uso de estatinas, submetidos ao TFA, apresentaram redução dos níveis de HDLc, contrapondo resultados de outros estudos com humanos, que relatam aumento em cerca de 2 a 10% nos níveis dessa lipoproteína advindo do treinamento físico^{2,13}. Couillard et al.¹⁴ ressaltam que o TFA é mais efetivo para o aumento de HDLc quando há níveis altos de TG e baixos de HDLc. Outro aspecto se relaciona à massa corporal. Há referências^{10,15} que a melhora dos níveis de HDLc parece depender da intervenção associada à perda de massa corporal. Desse modo, não somente a massa corporal influencia no perfil lipídico, mas também o percentual de gordura corporal. A propósito, no presente estudo notou-se aumento significativo no peso corporal em todos os grupos, com valores médios referentes à

diferença de peso variando entre $64,4 \pm 3,8\text{g}$ (G7) e $190,1 \pm 7,9\text{g}$ (G6). Esse fato pode justificar a resistência na elevação dos níveis de HDLc frente aos protocolos adotados, no presente estudo, além do que a intensidade e o tipo de exercício físico influenciem no perfil lipídico.

Cheik et al¹¹ submeteram ratos Wistar hipercolesterolêmicos ao treinamento físico de natação em intensidade moderada durante oito semanas e identificaram reduções significativas nos níveis de CT e TG e aumento de HDLc. Admite-se que o aumento dos níveis de HDLc é diretamente proporcional à energia despendida e inversamente proporcional aos níveis basais de HDLc¹⁶.

Há algumas hipóteses para as alterações lipoprotéicas induzidas pelo exercício físico. A primeira relaciona-se ao melhor funcionamento dos processos enzimáticos envolvidos no metabolismo lipídico, como aumentos da atividade enzimática de LPL e LCAT e diminuição da atividade da lipase hepática, fenômenos que favorecem a formação de sub frações HDL₂. Nesse caso, o aumento da atividade da LPL na musculatura esquelética provoca maior catabolização das lipoproteínas ricas em TG. Consequentemente, seus componentes superficiais são transferidos para a fração de maior densidade no plasma, transformando-se, assim, em HDL, favorecendo a redução nos níveis de TG e aumento de HDLc plasmático. Ainda, há redução na atividade da CETP, prevenindo a formação de partículas LDL pequenas e ricas em colesterol¹⁷.

Outra hipótese relaciona-se à meia vida prolongada das apolipoproteínas presentes na molécula de HDL, podendo resultar no aumento da transferência de lipídios e proteínas para HDL, ou por diminuição da remoção hepática de HDL. Outra possibilidade se baseia nos efeitos do exercício físico moderado sobre a função da HDL como receptor do colesterol celular, sendo um importante passo no processo do transporte reverso do colesterol dos tecidos extra-hepáticos, como das paredes vasculares, para posterior excreção no fígado, induzindo, desse modo, efeito antiaterogênico. Entretanto, a elevação nos níveis de HDLc, em geral, é dose-dependente do aumento de energia despendida no exercício, ou seja à

intensidade e volume do treinamento físico¹⁸. Desse modo, no presente estudo, a resistência para o aumento dos níveis de HDLc pode refletir a baixa intensidade atribuída ao TFA por nós aplicado. No entanto, estudos mais amplos incluindo a análise de subfrações da HDL, ganho de peso, massa corporal e intensidade do exercício físico tornam-se necessários, visando esclarecer mecanismos envolvidos na variação dos níveis de HDLc.

A fluvastatina, no presente estudo, causou redução acentuada dos níveis de CT em relação à simvastatina, quando ambos hipolipemiantes foram associados ao TFA. Em outro estudo, também com modelo animal (sedentário + hipercolesterolemia), notou-se redução significativa nos níveis séricos de CT, LDLc, apoB e TG com o uso da fluvastatina¹⁹. Jorge *et al* (2005)²⁰ realizaram pesquisa com coelhos hipercolesterolêmicos e verificaram reduções significantes nos níveis do colesterol plasmático e de LDLc após a administração de 10 mg/dia de simvastatina.

No presente estudo, níveis da fração não-HDLc mostraram-se também reduzidos (23,4%) com o uso da fluvastatina associado ao TFA, enquanto que a associação de simvastatina e TFA apresentou acréscimo de 81%.

Já na análise de TG, a simvastatina administrada com ou sem TFA (GDHSiS e GDHSiTFA) mostrou-se associada com níveis mais elevados deste substrato se comparada à fluvastatina associada ao TFA (GDHFTFA), além da dieta hipercolesterolêmica independente da presença do exercício físico (GDHS e DHTFA). Por outro lado, a administração de ração comercial associada ao sedentarismo refletiu em níveis mais elevados de TG se comparado ao tratamento com simvastatina ou fluvastatina, seja na condição sedentária ou de TFA (apenas fluvastatina). Nesse caso, o maior ganho de peso corporal nos animais do grupo sedentário alimentado com ração comercial, em relação aos demais grupos, provavelmente influenciou os níveis de TG. Em contrapartida, apesar do consumo alimentar não ter sido controlado neste estudo, é possível que a dieta hipercolesterolêmica tenha contribuído na redução do consumo alimentar, sugerindo aumento da saciedade

ocasionada pela elevação nos níveis de substratos metabólicos plasmáticos como glicose e colesterol.

Adicionalmente, o sistema homeostático inclui reguladores hormonais de fome, saciedade e dos níveis de adiposidade, tais como a leptina, grelina e a insulina, que atuam em circuitos cerebrais hipotalâmicos e do tronco cerebral, estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um balanço energético adequado. Para além do sistema homeostático, o sistema de recompensa cerebral também desempenha um papel importante na ingestão alimentar. De uma forma geral, os alimentos pouco saborosos não são consumidos em excesso, enquanto os alimentos de elevada palatibilidade são frequentemente consumidos mesmo após as necessidades energéticas terem sido atingidas. Estes alimentos modulam a expressão de sinais metabólicos de fome e de saciedade, no sentido de prolongar a ingestão (devido aos seus teores em açúcar e em gordura)²¹. Por outro lado, ativam o sistema de recompensa cerebral, aumentando assim a motivação para a procura/obtenção de alimentos²².

Nesse contexto, Bernardes *et al* (2004)³ ressaltam a diminuição significativa do consumo alimentar em ratos alimentados com dieta hipercalórica em relação à dieta normocalórica.

Desse modo, a ração comercial, independente do TFA, como observado neste estudo, aumentou os níveis de TG. Por outro lado, a fluvastatina, independente do TFA ou da simvastatina (apenas na condição sedentária), reduziu os níveis de TG. No entanto, situação semelhante ocorreu nos animais hipercolesterolêmicos sem tratamento com hipolipemiantes associado ou não ao TFA, sugerindo que outros fatores individuais, como variação do peso corporal, podem interferir nos níveis de TG, considerando que os animais foram submetidos a experimentos controlados.

O modelo experimental deste estudo denotou a diferença farmacológica entre as estatinas utilizadas, visto que as mesmas variam consideravelmente nas suas características farmacológicas, lipofílicas, meia vida, metabolização, entre outras propriedades²³. Entretanto, são necessários estudos mais amplos envolvendo a farmacodinâmica e farmacocinética desses medicamentos.

Um aspecto relevante relaciona-se à dosagem de medicamento aplicada em animais experimentais, especificamente em ratos, tendo em vista que o metabolismo de pequenos roedores é mais veloz do que em humanos. O metabolismo se relaciona a aproximadamente dois terços da potência do peso corporal total (denominado de peso corporal metabólico)⁽²⁴⁾. Nesse caso, relativamente ao peso corporal, o animal menor deve receber a maior dose, enquanto que o animal maior, a menor dose, para que esteja atinjam a mesma concentração sérica do fármaco⁶.

Nesse contexto, o método de extrapolação alométrica, utilizado neste estudo, permite por meio de conhecimento das taxas metabólicas de dois diferentes vertebrados, extrapolar, matematicamente para um deles, doses de medicamentos indicadas para o outro, considerando sua taxa metabólica basal e a quantidade de energia consumida em mg/kcal⁶. Entretanto, isso é infrequente em trabalhos com modelos animais, que associam a dosagem ao peso corporal. Desse modo, estudos experimentais em ratos apresentam ampla variação nas dosagens de estatinas incluindo 0,1mg/dia, 0,5mg/dia, 1mg/dia²⁵, 4mg/kg, 8mg/kg²⁶, 10mg/kg/dia, 20mg/kg/dia e 40mg/kg/dia²⁷ e 400mg/kg/dia²⁸.

Neste estudo, utilizou-se a dosagem de 0,31 a 0,53mg, considerando o metabolismo do animal. No entanto, nenhum dos trabalhos consultados refere-se à metodologia de dosagem a qual considera o metabolismo do animal, assim como seu peso corporal metabólico. Esse parâmetro deve ser considerado, uma vez que a absorção, distribuição e eliminação de todos os fármacos ocorrem em função da taxa metabólica basal²⁹. Desse modo, a comunidade científica deve manter-se alerta para o cálculo adequado na dosagem de medicamentos aplicada a modelos experimentais animais.

O protocolo de treinamento físico empregado, o qual não houve definição precisa da intensidade do esforço, pode ser caracterizado como uma limitação do estudo e ter sido fator determinante à resistência para o aumento dos níveis de HDLc.

Tomados em conjunto, os resultados do presente estudo sugerem que o TFA associado à fluvastatina potencializou o tratamento da dislipidemia, considerando a redução nos níveis de CT, se comparado à simvastatina. No entanto, a variação dos níveis de HDLc mostrou-se resistente na dieta hipercolesterolêmica, mesmo com a aplicação do TFA associado ao uso de hipolipemiantes. Por outro lado, a variação dos níveis de TG e fração não-HDLc dificultou a avaliação da relação entre TFA e hipolipemiantes no tratamento de dislipidemia, exigindo continuidade nos estudos especialmente no que se refere ao protocolo de treinamento físico.

Conclusões

Referências

1. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2013; 101 (4): 1-20.
2. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2012; 31(2):156-67.
3. Bernardes D, Manzoni MSJ, Souza CP, Tenório N, Damaso AR. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. Rev Bras Educ Fís Esp 2004; 18(2): 191-200.
4. Kelley GA, Kristi KS. Effects of Diet, Aerobic Exercise, or Both on Non-HDL-C in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hindawi Publishing Corporation Cholesterol. 2012; 2012:1-5.
5. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. J Nutr 1993; 123(11): 1939-51.
6. Pachaly JR, Brito HFV. Interspecific Allometric Scaling. In: Fowler ME, Cubas PR. Biology, Medicine and Surgery of South American Wild Animals, Ames. Iowa University Press; 2001.
7. Accioly MF, Camargo Filho LCS, Padulla SAT, Lima ANZ, Bonfim MR, Carmo EM, *et al.* Efeito do exercício físico e estatinas na função muscular em animais com dislipidemia. Rev Bras Med Esporte 2012; 18 (3):198-202.
8. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 1973; 19(5): 476-82.
9. Matos SL, Paula H, Pedrosa ML, Santos RC, Oliveira EL, Chianca Jr DA, *et al.* Dietary models for inducing hypercholesterolemia in rats. Braz Arch Biol and Tech 2005; 48(2):203-9.
10. Loprinzi PD, Smit E, Mahoney S. Physical Activity and Dietary Behavior in US Adults and Their Combined Influence on Health. Mayo Clin Proc 2014; 89(2):190-8.
11. Cheik NC, Guerra RLF, Viana FP, Rossi EA, Carlos IZ, Vendramini R, *et al.* Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmico. Rev Bras Educ Fís Esp 2006; 20(2): 121-29.
12. Sasaki JE, Santos MG. O papel do exercício físico aeróbio sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. Arq Bras Cardiol 2006; 87(5): e227-33.
13. Dias, AAC, Castro I. A Relação entre a Lipoproteína de Alta Densidade e a Prática de Exercício Físico. Rev SOCERJ 2008; 21(2):73-9.
14. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, *et al.* Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21 (7): 1226-32.
15. Williams PT. Health effects resulting from exercise versus those from body fat loss. Med Sci Sports Exerc 2001; 33 (6): 611-21.
16. Fagherazzi, S, Dias, RL Bortolon, F. Impacto do Exercício Físico Isolado e Combinado com Dieta Sobre os Níveis Séricos de HDL , LDL, Colesterol Total e Triglicerídeos. Rev Bras Med Esporte 2008; 14 (4): 381-6.
17. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. Exerc Sport Sci Rev 1994; 22: 447-521.
18. Herbert PN, Bernier DN, Cullinane EM, Edelstein L, Kantor MA, Thompson PD. High-Density Lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. JAMA 1984; 252(8): 1034-37.
19. Paternit J Jr. New drugs for inhibiting cholesterol synthesis: experimental studies with fluvastatina. Can J Cardiol 1992; (Supl 8): 21A-2A.
20. Jorge PAR, Almeida EA, Ozaki MR, Jorge M, Carneiro A. Efeitos da Atorvastatina, Fluvastatina, Pravastatina e Simvastatina Sobre a Função Endotelial, a Peroxidação Lipídica e a Aterosclerose Aórtica em Coelho Hipercolesterolêmicos. Arq Bras Cardiol 2005; 84(4): 314-19.
21. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. Neuron. 2011; 69(4):664-79.
22. Sclafani A, Ackroff K. Reinforcement value of sucrose measured by progressive ratio operant licking in the rat. Physiol Behav. 2003; 79(4):663-70.

23. Motti C, Gnasso A, Cortese C. Statins: similarities and differences in the pharmacological, clinical and laboratory aspects. *Ann Ital Med Int* 2000;15(1): 96-102.
24. Rutkow I. Surgery: an illustrated history. In: Schmidt-Nielsen, K. *Scaling: Why is animal size so important?* 2. ed. Cambridge: University Press; 1984.
25. Schaefer WH, Lawrence JW, Loughlin AF, Stoffregen DA, Mixson LA, Dean DC, *et al.* Evaluation of ubiquinone concentration and mitochondrial function relative to cerivastatin-induced skeletal myopathy in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194 (1):10– 23.
24. Prasad A, Datta PP, Roy R, Pattanayak C, Panda P. Comparative Study of Ezetimibe and Atorvastatin Alone and in Combination on Lipid Profile in Rats. *Mater Sociomed* 2013; 25(3):192-5.
25. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Differential effect of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme a reductase inhibitors on plasma paraoxonase 1 activity in the rat. *Pol J Pharmacol* 2002; 54(6): 661-71.
26. Willis RA, Folkers K, Tucker JL, Chun-Qu, Xia LJ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 (22): 8928-30.
27. Sedgwick CJ, Pokras MA, Kaufman G. Metabolic scaling: Using estimated energy costs to extrapolate drug doses between different species and different individuals of diverse body sizes. American association of zoo veterinarians annual conference 1990; 249-54.