

Exercício Físico Previne Alterações Cardiometabólicas Induzidas pelo Uso Crônico de Glicocorticóides

Exercise prevents Cardiometabolic Alterations induced by Chronic Use of Glucocorticoids

Carlos Hermano da Justa Pinheiro¹, Wilson Martins de Sousa Filho¹, Joselito de Oliveira Neto¹, Maria de Jesus Ferreira Marinho¹, Renato Motta Neto², Manuela Maria Ramos Lima Smith³, Carlos Antônio Bruno da Silva^{3,4}

Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza¹; Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza²; Departamento de Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza³; Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza⁴, Fortaleza, CE, Brasil

Resumo

Fundamento: Cronicamente, os glicocorticóides induzem alterações cardiometabólicas adversas, incluindo resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, esteatose hepática e hipertensão arterial.

Objetivos: Avaliar o efeito da prática regular de exercício físico aeróbio sobre as alterações cardiometabólicas induzidas por administração crônica de dexametasona (Dex - 0,5 mg/kg/dia i.p) em ratos.

Métodos: Ratos Wistar machos (n = 24) foram divididos em quatro grupos: Grupo controle; Grupo treinado; Grupo tratado com Dex e Grupo tratado com Dex e treinado. O treinamento físico (iniciado 72 horas após a primeira dose de Dex) foi realizado 3 vezes por semana, até o final do tratamento. Ao final desse período, realizaram-se as seguintes avaliações bioquímicas: glicemia em jejum, teste de tolerância à glicose e análise do perfil lipídico no sangue que incluiu colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triglicerídeos (TG). O peso do músculo gastrocnêmio, análise histopatológica do fígado e os índices cardiometabólicos (CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c) também foram avaliados.

Resultados: Observou-se hiperglicemia, menor tolerância à glicose, elevação do CT, LDL-c, VLDL-c e TG, diminuição do HDL-c, presença de esteatose hepática, hipotrofia muscular e elevação dos índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c nos animais tratados com Dex. O exercício físico reduziu a hiperglicemia, melhorou a tolerância à glicose, reduziu a dislipidemia e preveniu a esteatose hepática, a hipotrofia muscular e reduziu os índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c. Entretanto, não houve efeito significativo do treinamento físico sobre o HDL-c.

Conclusão: O exercício físico aeróbio tem efeito protetor contra as alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóides. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 400-408)

Palavras-chave: Exercício físico, glicocorticóide, resistência à insulina, colesterol, dislipidemia, dexametasona.

Summary

Background: Chronically, glucocorticoids induce adverse cardiometabolic alterations including insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, liver steatosis and arterial hypertension.

Objectives: To evaluate the effect of regular practice of aerobic exercise on cardiometabolic alterations induced by chronic administration of dexamethasone (Dex – 0.5 mg/kg/day ip) in rats.

Methods: Male Wistar rats (n = 24) were divided in four groups: Control group; Trained group; Treated with Dex group and Treated with Dex and trained group. The exercise training (initiated 72 hours after the first dose of Dex) was carried out three times a week until the end of the treatment. At the end of this period, the following biochemical assessments were performed: fasting glycemia, oral glucose tolerance test and analysis of the blood lipid profile that included total cholesterol (TC), LDL-c, HDL-c, VLDL-c and triglycerides (TG). The weight of the gastrocnemius muscle, the histopathological analysis of the liver and cardiometabolic indices (TC/HDL-c, LDL-c/HDL-c and TG/HDL-c) were also performed.

Results: Hyperglycemia, lower glucose tolerance, increased TC, LDL-c, VLDL-c, TG, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c and TG/HDL-c, decreased HDL-c, presence of liver steatosis and muscular hypotrophy were observed in the animals treated with Dex. The exercise training reduced hyperglycemia, improved glucose tolerance, decreased dyslipidemia and prevented liver steatosis, muscular hypotrophy and reduced CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c and TG/HDL-c ratios. However, there was no significant effect on HDL-c.

Conclusion: The aerobic exercise training have a protective effect against the cardiometabolic alterations induced by the chronic use of glucocorticoids. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 372-380)

Key words: Exercise, glucocorticoid, insulin resistance, cholesterol, dyslipidemia, dexamethasone.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Carlos Hermano da Justa Pinheiro •

Av. Prof. Lineu Prestes 1524, Butantã - 05508-900 - São Paulo, SP – Brasil

Email: chjpinheiro@gmail.com

Artigo recebido em 01/04/08; revisado recebido em 03/08/08; aceito em 08/08/08

Introdução

Os glicocorticóides (GCs) são corticosteróides, substâncias derivadas do colesterol, sintetizados e secretados pelas glândulas adrenais¹. Os GCs são hormônios que atuam no controle transcricional de genes envolvidos na regulação de funções metabólicas, cardiovasculares e imunológicas¹. Esse efeito se processa através do receptor nuclear de glicocorticóide (GR), que é ativado, transitoriamente, apenas após a exposição das células aos GCs^{1,2}.

O termo “glicocorticóide” deve-se à ação dessas substâncias no metabolismo de carboidratos. No músculo esquelético, os GCs causam resistência à insulina, o que resulta em menor captação de glicose e redução da síntese do glicogênio muscular¹. Nesse tecido, também se verifica inibição da síntese protéica e aumento no catabolismo de proteínas que resultam em hipotrofia muscular¹. Os aminoácidos mobilizados, a partir do tecido muscular, são utilizados na gliconeogênese hepática¹. A resistência à insulina e o aumento na gliconeogênese, conjuntamente, resultam na hiperglicemia¹.

Na década de 1950, a descoberta do potente efeito antiinflamatório dos GCs levou à sua prescrição no tratamento de doenças reumáticas crônicas³. Atualmente, os GCs sintéticos são bastante utilizados no tratamento de doenças auto-imunes e na prevenção da rejeição alográfica^{4,5}. Entretanto, o uso crônico de GCs está associado a vários efeitos cardiometabólicos adversos^{6,7}. Assim como na síndrome de Cushing, causada por níveis elevados de cortisol no sangue, o uso crônico de GCs induz resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial⁸. Se não tratada, a síndrome de Cushing pode resultar em óbito por doença cardiovascular^{6,8}.

Os GCs teriam um papel na fisiopatologia da síndrome metabólica ou plurimetabólica. Recentemente, demonstrou-se que elevada expressão gênica de GR no músculo esquelético está associada a menor sensibilidade à insulina⁹. Por sua vez, a 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase, que converte cortisona (GC inativo) em cortisol (GC, biologicamente, ativo), também tem sido implicada no desenvolvimento da obesidade, na resistência a insulina e no diabetes tipo II¹⁰. Ratos tratados cronicamente com dexametasona (um GC sintético) têm sido utilizados no estudo experimental da síndrome metabólica. Esses animais desenvolvem resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, fígado gorduroso não-alcoólico (esteatose hepática), disfunção endotelial e hipertensão arterial⁷. Diretrizes clínicas sobre o tratamento e a prevenção da aterosclerose¹¹ reconhecem o risco cardiometabólico causado pelo uso crônico de GCs e estimulam mudanças no estilo de vida como estratégia de promoção da saúde cardiovascular.

A atividade física regular é um importante recurso não-farmacológico no gerenciamento do risco cardiometabólico¹¹. No músculo esquelético, o exercício físico aumenta a captação e oxidação de glicose e de ácidos graxos a partir do sangue^{12,13}, melhora a sinalização insulínica^{13,14}, aumenta a atividade e expressão de transportadores e enzimas reguladoras do metabolismo de glicose e de ácidos graxos^{14,15}, promove

biogênese mitocondrial¹² e melhora a vasodilatação endotélio-dependente¹⁶.

Entretanto, evidências científicas sobre o efeito do exercício físico nas alterações cardiometabólicas decorrentes do uso crônico de GCs ainda são escassas na literatura. No presente estudo, o impacto do exercício físico aeróbico sobre parâmetros cardiometabólicos em ratos tratados, cronicamente, com glicocorticóide foi investigado.

Métodos

Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Todos os animais receberam cuidados humanísticos conforme os Princípios Éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e segundo as regras do *The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996).

Animais

Foram utilizados ratos albinos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus alvinus*, Rodentia, Mammalia), machos, com 5 meses de idade e peso entre 230 e 250 g. Os animais foram alimentados com ração padrão para roedores (Purina®, Cargill Incorporated, Monsanto do Brasil Ltda) e água *ad libitum*. Foram alojados em número de 3 por gaiola, mantidos em ciclo claro-escuro de 12-12 horas, e temperatura ambiente de 23 ± 2 °C.

Delineamento experimental

Os animais (n = 24) foram distribuídos, aleatoriamente, em 4 grupos: Grupo controle (constituído por ratos sedentários e não-tratados com GC; n = 6); Grupo treinado (constituído por ratos submetidos somente ao treinamento físico; n = 6); 3. Grupo tratado (constituído por ratos sedentários e tratados com GC; n = 6); 4. Grupo tratado e treinado (composto por ratos tratados com GC e submetidos ao treinamento físico; n = 6).

Ao final do estudo, realizaram-se as seguintes análises bioquímicas no sangue: glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG), concentração sérica de colesterol total (CT), concentração sérica de lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c), concentração sérica de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), concentração sérica de lipoproteína de muito baixa densidade colesterol (VLDL-c) e concentração sérica de triglicerídeos (TG). Ao final do estudo, o peso do músculo gastrocnêmio foi determinado e o fígado foi utilizado para confecção de lâminas e posterior análise histopatológica.

Também foram avaliados os seguintes índices cardiometabólicos: índices aterogênicos de Castelli I (CT/HDL-c) e II (LDL-c/HDL-c), e a razão TG/HDL-c. Os índices de Castelli são utilizados para análise do risco coronariano na presença de fatores de risco cardiovascular¹⁷. Já, a razão TG/HDL-c é associada ao risco cardiovascular conferido pela resistência à insulina¹⁸.

Artigo Original

Protocolo experimental de corticoterapia

Os animais foram tratados com dexametasona (Dex - 0,5 mg/kg/dia i.p.) (Decadron®, Prodome, Brasil), durante 1 mês, e sempre no mesmo horário. Essa dose causa resistência à insulina em 7 dias¹⁹.

Teste de esforço progressivo

Previamente, foi realizado um teste de esforço progressivo nos animais submetidos ao treinamento físico. Para tal, utilizou-se uma Rota Rod Treadmill (modelo 7700 da Ugo Basile®, Milão, Itália). Após o período de adaptação ao equipamento, sugerido pelo fabricante, aplicou-se um protocolo personalizado cuja velocidade inicial foi de 3 rotações por minuto (rpm), com incrementos de 3 rpm, a cada 3 minutos (tab. 1). Esse protocolo apresenta boa reprodutibilidade ($R\ Square = 0,96$). O teste foi realizado até a exaustão dos animais, e o critério de fadiga utilizado foi o de três quedas em um intervalo de tempo de 100 segundos²⁰. A velocidade máxima atingida pelos animais no teste foi assinalada e expressa em média aritmética. Características do equipamento e da resposta dos animais ao teste de esforço progressivo estão apresentadas na figura 1.

Protocolo de treinamento físico

O treinamento físico foi realizado 3 vezes por semana, sempre no mesmo horário (19 h) e se estendeu até o final do tratamento com Dex. A intensidade do exercício foi

de 60 % da velocidade máxima atingida pelos animais no teste de esforço, sendo o protocolo de treinamento considerado como de intensidade moderada. Antes de atingirem a velocidade de treinamento, os animais foram submetidos ao aquecimento em velocidade baixa (2 rpm), durante 6 minutos. O exercício teve duração de 60 minutos, e a primeira sessão foi realizada 72 horas após a primeira dose de Dex.

Tabela 1 – Protocolo utilizado no teste de esforço.

Velocidade (rpm)	Tempo (min)
3	3
6	3
9	3
12	3
15	3
18	3
21	3
24	3
27	3
30	3

rpm - rotações por minuto; min (minutos).

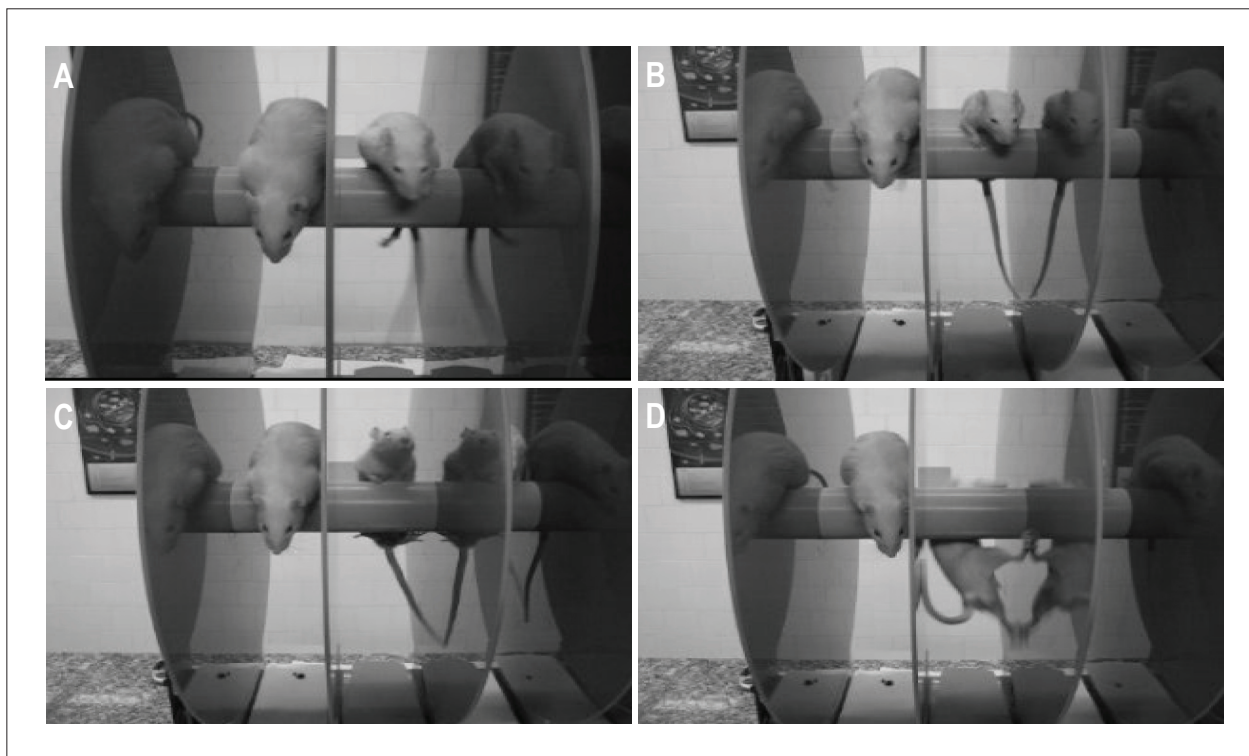


Fig. 1 – Caracterização da fadiga durante o teste de esforço na Rota Rod Treadmill. O animal que encontra-se posicionado no eixo de rotação, do lado direito, está em fadiga. Nos painéis A, B e C, podemos visualizar o posicionamento posterior do animal ao eixo de rotação do equipamento, o que indica dificuldade em vencer a força gravitacional. O painel D ilustra a queda subsequente.

Monitoramento do peso corporal

O peso dos animais foi acompanhado por meio de mensurações semanais, sendo que a primeira determinação foi realizada antes da primeira dose de Dex.

Determinação da glicemia sanguínea e teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

Após 72 horas da última sessão de exercício, os animais foram mantidos em jejum de 12 horas. Em seguida, foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p.; Nembutal®, Abbot Laboratories, Abbot Park, Illinois, EUA). Realizou-se uma incisão cirúrgica na pata traseira dos animais, e, em seguida, a veia femoral foi localizada. Uma alíquota de sangue (300 µl) foi coletada para determinação da glicemia sanguínea utilizando um glicosímetro digital (Accu-Chek Active®; Roche Diagnostic System, Branchburg, NJ, EUA). O TOTG foi realizado após administração oral de glicose (1 g/kg peso corporal) por gavagem. Novas alíquotas de sangue foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos.

Determinação do perfil lipídico no sangue

As concentrações de lipídeos séricos foram determinadas por espectrofotometria e segundo orientações e recomendações do *National Cholesterol Education Program* (NCEP)²¹. Os animais, mantidos em jejum, foram eutanasiados por deslocamento cervical, e, imediatamente, uma punção cardíaca foi realizada para coleta de sangue e armazenamento das amostras em gelo. O soro foi obtido após centrifugação em 2.500 rpm, por 20 minutos, à 4°C. As análises bioquímicas foram realizadas por meio da espectrofotometria. Para a determinação da

concentração de CT, utilizou-se comprimento de onda de 500 nm e instruções fornecidas pelo fabricante (Kit Colesterol Liquiform, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil). A concentração de TG foi determinada utilizando o *kit* Triglicérides Liquiform (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil) e comprimento de onda de 510 nm. Já para a determinação da concentração de HDL-c, utilizaram-se o *kit* HDL LE (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil) e comprimento de onda de 600 nm. As concentrações de LDL-c e VLDL-c foram calculadas pela equação de Friedewald²².

$$\text{Equação de Friedewald} = [\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/5)]$$

Determinação do peso do músculo esquelético

Após a eutanásia, o músculo gastrocnêmio foi retirado, cirurgicamente, com preservação das duas inserções proximais e da distal. O peso do músculo esquelético foi determinado utilizando uma balança de precisão (modelo 750 SW - Ohaus Corp., Pine Brook, NJ, EUA). O gastrocnêmio foi escolhido para o estudo do efeito da Dex sobre o metabolismo protéico, por apresentar uma grande proporção de fibras de contração rápida, uma vez que essas fibras são mais suscetíveis à ação catabólica dos GCs²³. Tendo os animais idade e peso semelhantes, optou-se pela não-normalização da variável peso do músculo esquelético.

Análise histopatológica do fígado

O fígado foi retirado antes da realização da punção cardíaca e, imediatamente, fixado em solução de formaldeído a 10%. Após a inclusão do material em parafina, lâminas histológicas foram confeccionadas utilizando a coloração com hematoxilina e eosina (HE). A análise histopatológica foi realizada por microscopia óptica (Nikon E800, Nikon USA, Melville, NY, EUA).

Análise estatística

Os dados foram expressos em média ± erro padrão (EPM), e a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste estatístico de análise de variância (*one-way ANOVA*) combinado ao pós-teste de Tukey-Kramer. Consideraram-se significantes os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Exercício físico reduz a hiperglicemia e melhora a tolerância à glicose em ratos tratados com glicocorticóide

Após 4 semanas, observou-se hiperglicemia nos animais tratados, diariamente, com Dex quando comparados ao grupo-controle ($181,25 \pm 12$ mg/dl vs 85 ± 10 mg/dl; $p < 0,05$). O treinamento físico reduziu esse aumento na glicemia em aproximadamente 47%. Entre os animais que receberam o tratamento com GC, a glicemia foi menor nos treinados do que nos sedentários ($140,67 \pm 10$ mg/dl vs $181,25 \pm 12$ mg/dl; $p < 0,05$). Entretanto, o protocolo de treinamento utilizado não foi eficaz em prevenir o aumento na glicemia em relação aos controles ($140,67 \pm 10$ mg/dl vs 85 ± 10 mg/dl; $p < 0,05$). Não houve efeito do treinamento físico na glicemia de animais que não foram tratados com Dex. A glicemia sanguínea em jejum dos grupos estudados está representada na figura 2A.

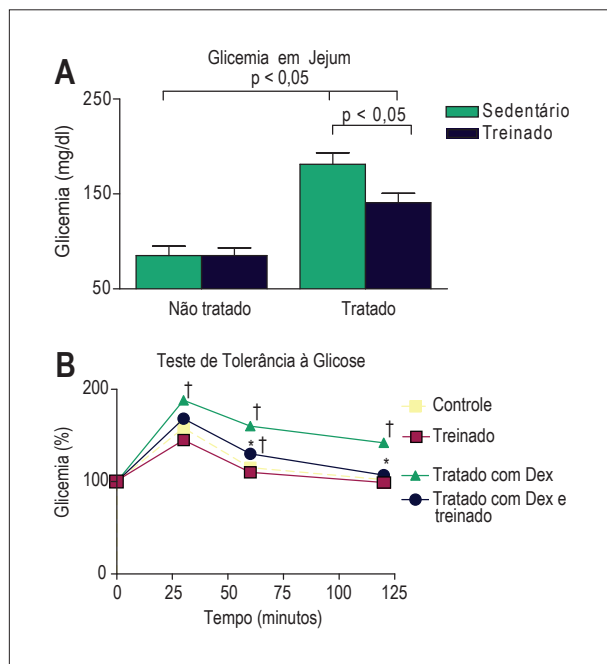


Fig. 2 – Efeito da corticoterapia e do exercício físico na glicemia em jejum e tolerância à glicose. † = $p < 0,05$ comparado ao grupo controle; * = $p < 0,05$ decorrente efeito do exercício físico; dexametasona (Dex); miligrama por decilitro (mg/dl). No painel B, os valores de glicemia obtidos antes do TOTG foram considerados como 100%.

O tratamento com Dex alterou a resposta glicêmica ao TOTG. Nos animais sedentários, verificou-se maior glicemia em 30, 60 e 120 minutos quando comparados ao grupo controle, o que representa menor tolerância a glicose. Já os animais treinados concomitantemente ao tratamento com Dex apresentaram uma resposta glicêmica semelhante à do grupo controle. O treinamento físico não teve efeito na tolerância à glicose, nos animais que não foram tratados com Dex. Os dados do TOTG estão apresentados na figura 2B.

Efeito do exercício físico no peso corporal e perfil lipídico de ratos tratados com glicocorticoide

A administração crônica de Dex induziu dislipidemia caracterizada por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e diminuição sérica do HDL-c quando comparado ao grupo controle. Também se verificou aumento na concentração de LDL-c e VLDL-c nos animais sedentários tratados com GC.

O exercício físico foi eficaz em prevenir a hipercolesterolemia (CT, LDL-c e VLDL-c) e a hipertrigliceridemia induzida por administração crônica de Dex. Entretanto, o treinamento físico não teve efeito significativo na concentração sanguínea de HDL-c ($p > 0,05$). Por outro lado, o exercício físico diminuiu

a concentração de TG e VLDL-c nos animais que não foram tratados com GC.

Paralelamente à melhora no quadro de dislipidemia, os animais tratados e treinados apresentaram maior perda de peso corporal em relação aos controles e aos animais sedentários tratados. O treinamento físico também reduziu o peso corporal nos animais que não receberam tratamento. Nos animais sedentários e tratados, foi observado ganho de peso após 7 dias de tratamento e, em seguida, verificou-se redução progressiva dessa variável. Os valores de colesterol total e lipoproteínas no sangue estão apresentados na figura 3. Já o comportamento do peso corporal e os valores de triglicerídeos no sangue estão representados na figura 4.

Efeito do exercício físico na hipotrofia muscular esquelética induzida por glicocorticoide

Os animais tratados com Dex apresentaram menor peso do músculo gatrocnêmio quando comparados ao grupo controle ($0,8 \pm 0,07$ g vs $1,23 \pm 0,03$ g, $p < 0,05$). O treinamento físico preveniu a hipotrofia muscular nos animais tratados, cronicamente, com GC. Os animais tratados e submetidos ao treinamento físico não apresentaram diferença significativa no

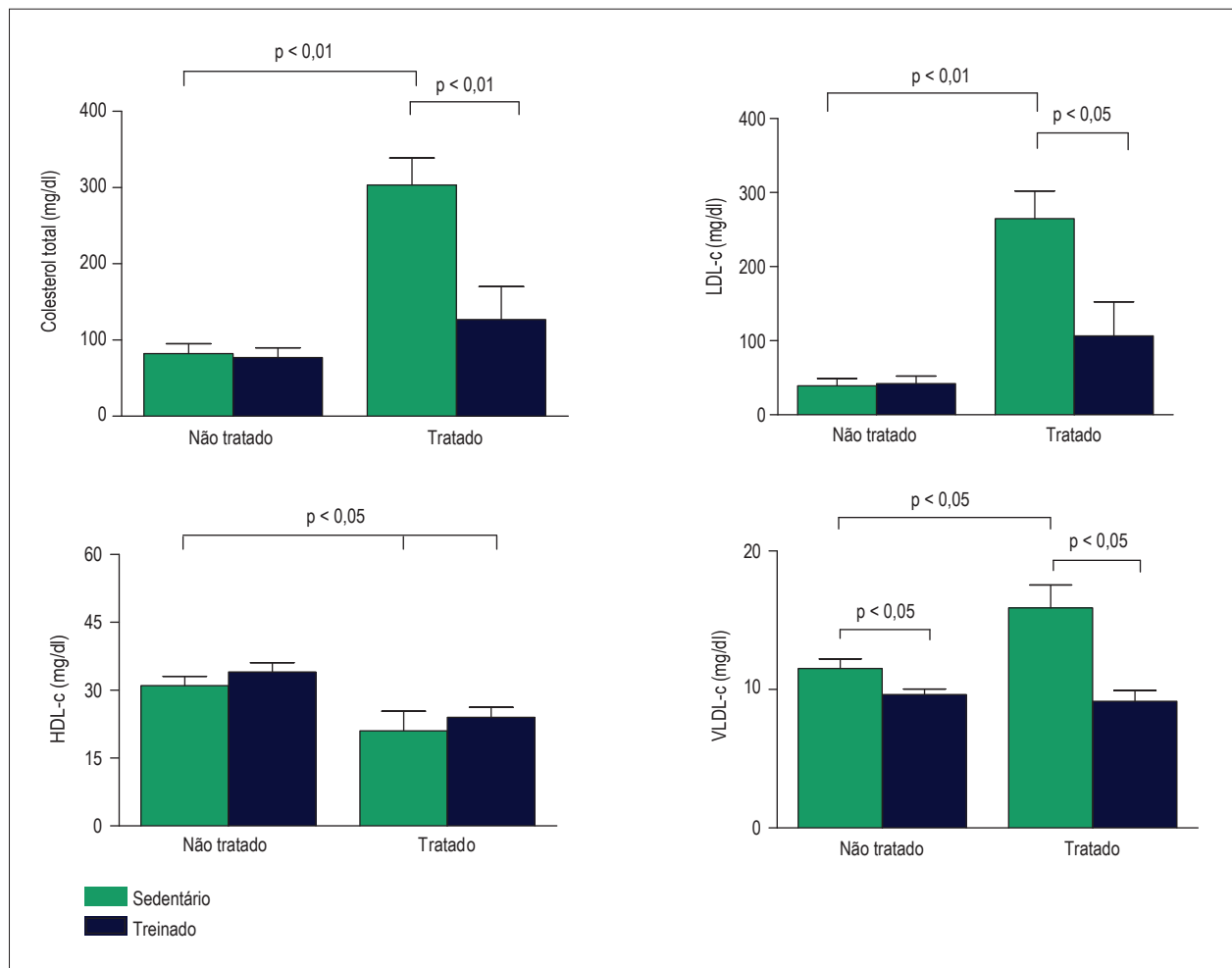


Fig. 3 – Efeito da corticoterapia e do exercício físico na concentração de colesterol total e lipoproteínas no sangue. Lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c); lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c); lipoproteína de muito baixa densidade colesterol (VLDL-c); miligrama por decilitro (mg/dl).

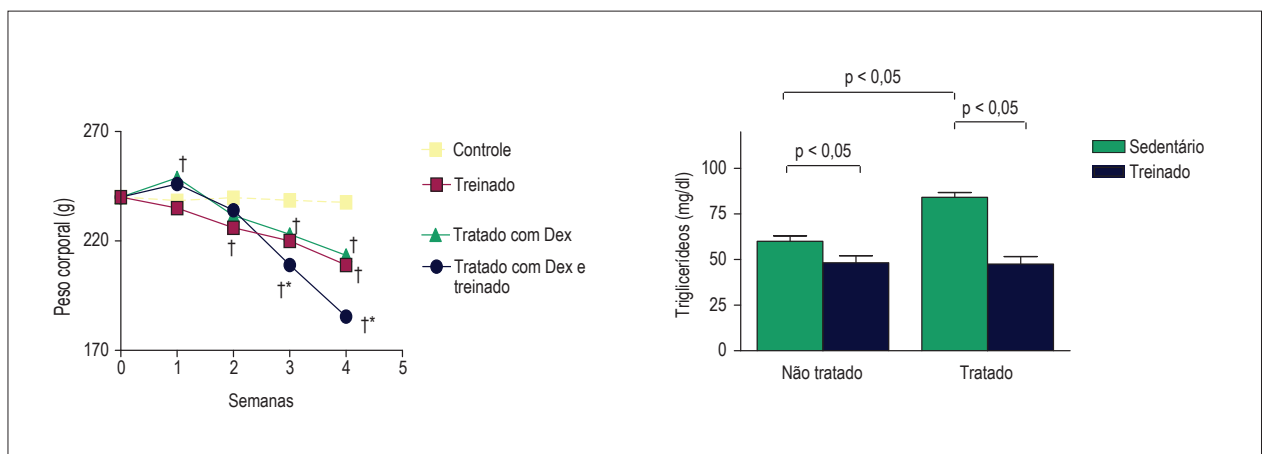


Fig. 4 – Efeito da corticoterapia e do exercício físico no peso corporal e na concentração de triglicerídeos no sangue. † = $p < 0,05$ comparado ao grupo-controle; * = $p < 0,05$ decorrente do efeito do exercício físico; dexametasona (Dex); gramas (g); miligrama por decilitro (mg/dl).

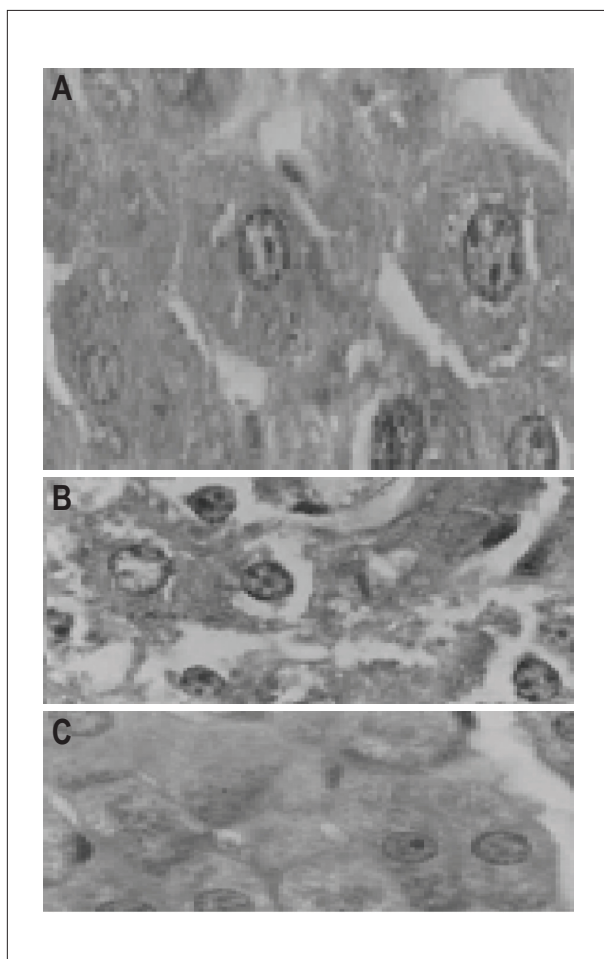


Fig. 5 – Análise histopatológica do fígado. O painel A ilustra um corte histológico do fígado de animais do grupo-controle. No painel B, está ilustrado um corte histológico do tecido hepático de animais sedentários tratados com dexametasona, em que é possível visualizar áreas de esteatose (vacuolização lipídica no citoplasma dos hepatócitos). Já o painel C ilustra um corte histológico de animais tratados com dexametasona e submetidos ao treinamento físico. Coloração por hematoxilina e eosina; aumento microscópico de 400 X.

peso do gastrocnêmio quando comparados ao grupo controle ($1,25 \pm 0,03$ g vs $1,23 \pm 0,03$ g, $p > 0,05$). Quando comparados ao grupo controle, o peso do músculo gastrocnêmio também foi maior nos animais treinados que não foram tratados com Dex ($1,53 \pm 0,06$ g vs $1,23 \pm 0,03$ g, $p < 0,05$).

Efeito crônico do glicocorticoide e do exercício físico no fígado

Nos animais sedentários que foram tratados com GC, a análise histopatológica mostrou a presença de vacuolização lipídica nos hepatócitos, o que caracteriza, morfológicamente, o quadro de fígado gorduroso não-alcoólico (esteatose hepática). O treinamento físico preveniu essa alteração hepática. A análise histopatológica hepática está representada na figura 5.

Efeito crônico do glicocorticoide e do exercício físico nos índices cardiometabólicos

Os animais sedentários e submetidos ao tratamento crônico com Dex apresentaram maiores índices de risco cardiometabólico em comparação aos controles. Verificou-se aumento nos índices de Castelli I e II, e na razão TG/HDL-c. Já os animais tratados e treinados apresentaram menores valores em todos esses índices, quando comparados aos animais sedentários. Os dados referentes ao efeito do glicocorticoide e do exercício físico sobre os índices de risco cardiometabólico estão apresentados na figura 6.

Discussão

A dexametasona (Dex) tem sido bastante utilizada como modelo experimental para o estudo da síndrome metabólica em razão de um dos seus principais efeitos adversos: a resistência a insulina⁷. Segundo alguns autores^{1,7}, ratos tratados com Dex, apresentam diminuição na captação de glicose estimulada por insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, ao passo que no fígado há uma reversão da supressão da gliconeogênese. No tecido adiposo, observa-se um efeito permissivo à ação de hormônios lipolíticos (adrenalina, noradrenalina e hormônio do crescimento), resultando no aumento da hidrólise de triglicerídeos,

liberação de ácidos graxos para o sangue (substâncias indutoras de estresse oxidativo e disfunção endotelial) e de glicerol para gliconeogênese hepática^{1,7,24}. A resistência periférica à insulina e o aumento na gliconeogênese mediados por GCs causam hiperglicemia persistente, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial decorrente da disfunção endotelial⁷.

No presente estudo, a administração crônica de Dex em ratos resultou em hiperglicemia, diminuição da tolerância à glicose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e redução da concentração sérica de HDL-c, e induziu esteatose hepática e hipotrofia muscular. Os índices de risco cardiometabólico também foram maiores nesses animais quando comparados ao grupo controle. Os dados do presente estudo estão em concordância com aqueles descritos por Severino e cols.⁷. A principal contribuição do presente estudo foi demonstrar que as alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de GC podem ser reduzidas e/ou prevenidas pela prática regular de exercício físico aeróbio. No presente estudo, o exercício aeróbio diminuiu a hiperglicemia, preveniu a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, a esteatose hepática e a hipotrofia muscular em ratos tratados, cronicamente, com Dex. Nesses animais, os índices de risco cardiometabólico também foram menores. Entretanto, o exercício não teve efeito na concentração sérica de HDL-c.

No tecido muscular, os GCs diminuem a captação de glicose estimulada por insulina^{7,14,25}. No músculo esquelético de ratos tratados com Dex, há inibição da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-quinase)²⁵. A PI3-quinase está envolvida no mecanismo de ativação da translocação da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT-4) para o sarcolema após estímulo insulínico, principalmente no período pós-prandial^{25,26}. O tratamento com GC também diminui a síntese de glicogênio no músculo esquelético^{1,25,26}.

A contração é um potente estímulo capaz de aumentar a captação de glicose sanguínea no músculo esquelético¹². A contração muscular ativa a translocação de GLUT-4 para o sarcolema por uma via de sinalização independente da ativação da PI3-quinase, ou seja, através de uma cascata de transdução de sinais que independe do estímulo da insulina da sinalização insulínica²⁵. Ruzzin e Jensen²⁵ demonstraram que o aumento na captação de glicose mediado por contração no músculo esquelético está preservado em ratos tratados cronicamente com Dex, ao passo que a captação induzida por insulina está prejudicada. Alguns autores^{13,14,25,27} demonstraram que a sensibilidade à insulina no músculo esquelético também aumenta após o exercício físico. Segundo Howlett e cols.²⁷, a contração muscular aumenta a fosforilação estimulada por insulina do substrato do receptor de insulina tipo 2 (IRS-2), uma via alternativa na sinalização insulínica. Também há maior fosforilação em serina da proteína quinase B (PKB ou AKT), importante para ativação da translocação de GLUT-4 para o sarcolema²⁸.

Além de aumentar a translocação de transportadores de glicose para o sarcolema, a contração também aumenta a expressão gênica e conteúdo de GLUT-4 no músculo esquelético²⁹. Sendo assim, o músculo esquelético treinado capta mais glicose devido a uma maior expressão gênica

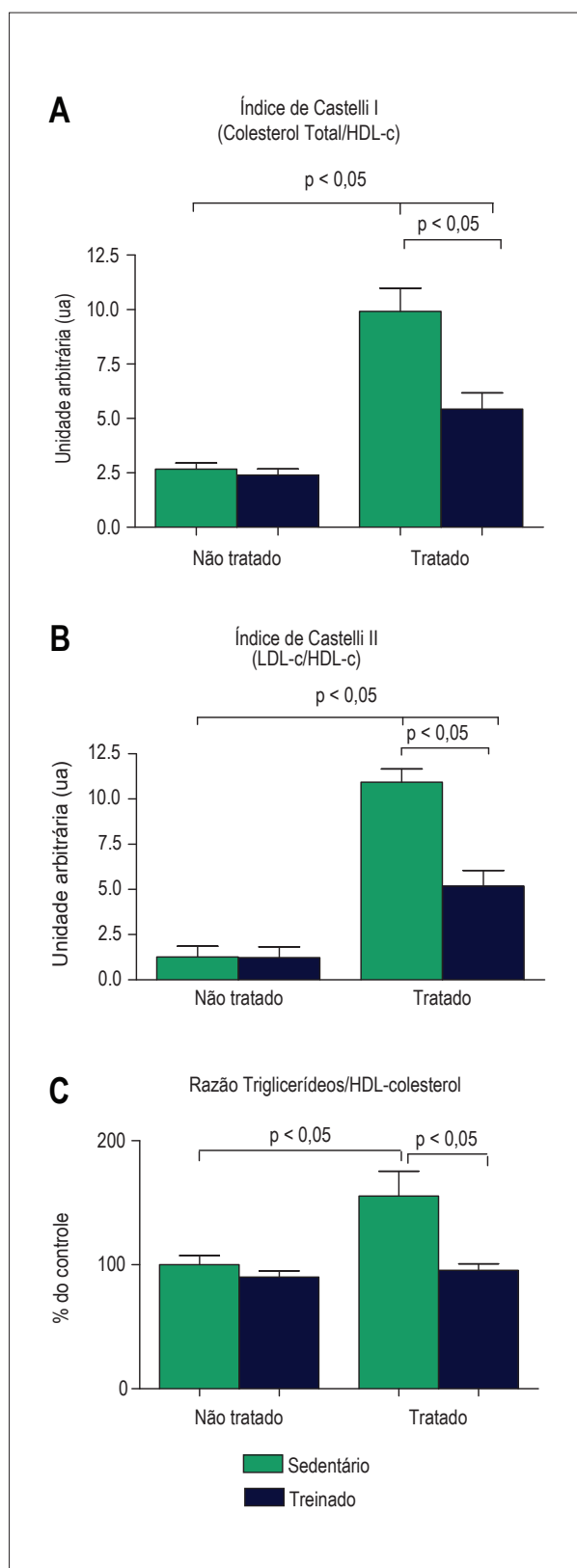


Fig. 6 – Efeito da corticoterapia e do exercício físico nos índices cardiometabólicos. No painel C, os dados do grupo controle foram considerados como 100%. Lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c); lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c).

e maior conteúdo de GLUT-4 no sarcolema, e através do aumento na sensibilidade à insulina.

O exercício é um recurso não-farmacológico eficaz no tratamento da resistência a insulina e promoção do controle glicêmico em animais com resistência à insulina induzida por obesidade²⁹. As evidências geradas pelo presente estudo fortalecem a indicação do exercício aeróbio como tratamento para a resistência à insulina induzida por GCs. Até então nenhum estudo havia demonstrado esse efeito, o qual apresenta extrema relevância clínica.

Além da resistência à insulina em tecidos periféricos, o aumento da gliconeogênese hepática e o aumento da mobilização sanguínea de aminoácidos musculares possuem um papel importante na hiperglicemia decorrente do uso crônico de GCs¹. A estimulação da síntese de proteínas musculares pode favorecer o controle glicêmico através da redução da liberação de aminoácidos para gliconeogênese hepática. Segundo LaPier²³, o exercício de *endurance* é um recurso efetivo na prevenção da hipotrofia muscular induzida por GCs. O modelo de treinamento físico utilizado no presente estudo é caracterizado por ser um exercício de força e resistência aeróbia, já que os animais eram exercitados durante 60 minutos, em velocidade constante, e necessitavam vencer a força da gravidade para se manter no equipamento. Demonstrou-se que o treinamento físico preveniu a hipotrofia muscular e melhorou o controle glicêmico em animais tratados cronicamente com Dex.

No presente estudo, o exercício aeróbio também reduziu a dislipidemia secundária induzida por uso crônico de GC. O aumento na oxidação de ácidos graxos durante o exercício aeróbio é bem demonstrado. Durante contrações no músculo esquelético, o aumento na concentração de monofosfato de adenosina (AMP) e a diminuição na concentração de creatina fosfato levam à ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMP-quinase)¹². A AMP-quinase fosforila e inibe a acetil-CoA-carboxilase e, conseqüentemente, reduz a concentração de malonil-CoA, inibidor alostérico da carnitina palmitoil transferase (CPT-1)¹². Isso aumenta a oxidação mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa^{12,15}. O treinamento físico também promove biogênese mitocondrial e aumenta a expressão de transportadores e enzimas reguladoras da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético¹⁵. No presente modelo experimental, o exercício físico reduziu a dislipidemia e o acúmulo de lipídeos no fígado. Resultados semelhantes foram observados por Severino e cols.⁷ em resposta ao tratamento com metformina (droga potencialmente ativadora da AMP-quinase) em ratos tratados, cronicamente, com Dex.

Alterações no metabolismo de lipídeos são acompanhadas por alterações no peso corporal. Clinicamente, observa-se ganho de peso em pacientes com síndrome de Cushing e naqueles submetidos ao tratamento crônico com GC^{1,6,8}. Isso se deve ao efeito estimulante dos GCs no centro hipotalâmico de regulação do apetite¹. Diferentemente do que é visto em humanos, em modelos animais há uma redução do peso corporal. Assim como no presente estudo, Severino e cols.⁷ também demonstraram redução do peso corporal em ratos tratados com Dex. Isso, provavelmente, se deve à intensa lipólise decorrente da resistência à insulina

no tecido adiposo e do efeito permissivo dos GCs sobre a ação lipolítica da adrenalina e da noradrenalina¹. Por sua vez, a menor captação de glicose decorrente da resistência à insulina no músculo esquelético poderia estimular uma preferência pela oxidação de ácidos graxos nesse tecido³⁰. Venkatesan e cols.³⁰ demonstraram que a administração de *etomoxir*, inibidor da CPT-1, inibe a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético, com conseqüente aumento na concentração de ácidos graxos livres no sangue, e diminui a hiperglicemia e a hiperinsulinemia em ratos tratados com Dex. Dessa maneira, o aumento na biodisponibilidade de ácidos graxos no sangue decorrente do aumento na lipólise estimula a oxidação desses substratos energéticos no músculo esquelético³⁰⁻³².

A melhora no metabolismo de lipídeos em resposta ao treinamento físico é acompanhada por redução no peso corporal. Nos animais tratados com Dex e treinados, houve maior perda de peso quando comparados aos sedentários. Tal fato pode ser atribuído ao aumento no potencial de oxidação de ácidos graxos no músculo dos animais treinados e também ao efeito permissivo dos GC sobre a ação lipolítica da adrenalina e da noradrenalina, cujas concentrações plasmáticas estão elevadas durante o exercício físico¹. A oxidação de ácidos graxos durante o exercício depende da biodisponibilidade desses substratos no sangue, da atividade da AMP-quinase e do conteúdo de transportadores e enzimas envolvidas na oxidação desses lipídeos no músculo esquelético^{31,33}.

Por fim, o exercício físico também poderia ter um efeito benéfico no controle da hipertensão arterial induzida por GC. Embora esse parâmetro não tenha sido avaliado no presente trabalho, acredita-se que o treinamento físico possa ter influenciado, positivamente, o controle da pressão arterial nos animais tratados com Dex. A Dex não possui ação mineralocorticóide significante, mas apresenta efeito hipertensivo⁷. Acredita-se que a Dex reduza a expressão da óxido nítrico sintase (NOS) e prejudique a vasodilatação endotélio-dependente⁷. Isso ocorreria por causa do aumento na concentração de ácidos graxos livres no sangue, da indução de estresse oxidativo e da resistência à insulina⁷. Severino e cols.⁷ demonstraram que ratos tratados com doses baixas de Dex desenvolvem hipertensão arterial, e esta é precedida por resistência à insulina e dislipidemia. Tal fato sugere que a resistência à insulina seja um evento que antecede o desenvolvimento de hipertensão em animais tratados com Dex. Dessa maneira, o exercício melhora o quadro de resistência à insulina e poderia repercutir no controle da pressão arterial, por reduzir a disfunção endotelial e o estresse oxidativo^{16,34}.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que a prática regular de exercício físico aeróbio diminui a hiperglicemia, melhora a tolerância à glicose, reduz a dislipidemia secundária e previne o fígado gorduroso não-alcóólico e a hipotrofia muscular em ratos tratados, cronicamente, com glicocorticóide. Apesar de não ter sido observado nenhum efeito do treinamento físico na concentração sanguínea de HDL-c, acredita-se que outros protocolos possam demonstrar, nesse modelo experimental, o já conhecido efeito da atividade física no metabolismo

dessa lipoproteína. Os dados apresentados pelo presente estudo sugerem a indicação do exercício físico como medida de prevenção e tratamento das alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóide.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

- Berne RM, Levy MN, Koepfen MB, Stanton BA. *Fisiologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- Beato M, Truss M, Chávez S. Control of transcription by steroid hormones. *Ann NY Acad Sci*. 1996; 784: 93-123.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 1949; 24 (8): 181-97.
- Ward E, Slocumb CH, Polley HF, Kendall EC, Hench PS. Clinical effects of cortisone administered orally to 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1951; 10: 477-84.
- Shih A, Jackson KC 2nd. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007; 21 (4): 69-76.
- Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157 (5): 545-59.
- Severino C, Brizzi P, Solinas A, Secchi G, Maioli M, Tonolo G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283 (2): E367-73.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367: 1605-17.
- Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2002; 51 (4): 1066-75.
- Stulnig TM, Waldhäusl W. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47 (1): 1-11.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (Suppl. 1): 2-19.
- Jørgensen SB, Jensen TE, Richter EA. Role of AMPK in skeletal muscle gene adaptation in relation to exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007; 32 (5): 904-11.
- Wojtaszewski JF, Richter EA. Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: focus on molecular mechanisms in muscle. *Essays Biochem*. 2006; 42: 31-46.
- Daugaard JR, Richter EA. Relationship between muscle fibre composition, glucose transporter protein 4 and exercise training: possible consequences in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Physiol Scand*. 2001; 171 (3): 267-76.
- Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, Collier GR, Bonen A, Hargreaves M, et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283 (1): E66-72.
- Suzuki T, Homma S. Treatment of hypertension and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007; 91 (6): 1211-23.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988; 4: 5A-10A.
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

- management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106: 286-8.
- Kimura M, Daimon M, Tominaga M, Manaka H, Sasaki H, Kato T. Thiazolidinediones exert different effects on insulin resistance between dexamethasone-treated rats and wistar fatty rats. *Endocr J*. 2000; 47 (1): 21-8.
- Perez de Alejo JL, Rodriguez Rodriguez G, Flores Miranda R. Ergopamin un producto natural con actividad estimulante y ergogénica. *Rev Cubana Plant Med*. 1999; 4 (1): 33-5.
- American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89 (3): 525-84.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18 (6): 499-502.
- LaPier TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy: the role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil*. 1997; 17 (2): 76-84.
- Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10 (2): 142-8.
- Ruzzin J, Jensen J. Contraction activates glucose uptake and glycogen synthase normally in muscles from dexamethasone-treated rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289 (2): E241-50.
- Saad MJ, Folli F, Kahn JA, Kahn CR. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *J Clin Invest*. 1993; 92(4): 2065-72.
- Howlett KF, Sakamoto K, Hirshman MF, Aschenbach WG, Dow M, White MF, et al. Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. *Diabetes*. 2002; 51 (2): 479-83.
- Wojtaszewski JF, Higaki Y, Hirshman MF, Michael MD, Dufresne SD, Kahn CR, et al. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest*. 1999; 104 (9): 1257-64.
- Christ CY, Hunt D, Hancock J, Garcia-Macedo R, Mandarin LJ, Ivy JL. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*. 2002; 92 (2): 736-44.
- Venkatesan N, Lim J, Bouch C, Marciano D, Davidson MB. Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism*. 1996; 45 (1): 92-100.
- Wolfe RR, Klein S, Carraro F, Weber JM. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol*. 1990; 258 (2 Pt 1): E382-9.
- Turcotte LP. Muscle fatty acid uptake during exercise: possible mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev*. 2000; 28 (1): 4-9.
- Kanaley JA, Cryer PE, Jensen MD. Fatty acid kinetic responses to exercise. Effects of obesity, body fat distribution, and energy-restricted diet. *J Clin Invest*. 1993; 92 (1): 255-61.
- Busija DW, Miller AW, Katakam P, Simandle S, Erdös B. Mechanisms of vascular dysfunction in insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004; 5 (9): 929-35.