

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

RICHARD DIEGO LEITE

**EFEITO DA OVARIECTOMIA E TREINAMENTO DE FORÇA NO CONTEÚDO
LIPÍDICO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO, FÍGADO, CORAÇÃO, DEPÓSITOS DE
GORDURA E PERFIL LIPÍDICO.**

**SÃO CARLOS
2010**

**EFEITO DA OVARIECTOMIA E TREINAMENTO DE FORÇA NO CONTEÚDO
LIPÍDICO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO, FÍGADO, CORAÇÃO, DEPÓSITOS DE
GORDURA E PERFIL LIPÍDICO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

RICHARD DIEGO LEITE

**EFEITO DA OVARECTOMIA E TREINAMENTO DE FORÇA NO CONTEÚDO
LIPÍDICO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO, FÍGADO, CORAÇÃO, DEPÓSITOS DE
GORDURA E PERFIL LIPÍDICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas. Área de concentração: Fisiologia do Exercício.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Eduardo de Andrade Perez

**SÃO CARLOS
2010**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

L533eo

Leite, Richard Diego.

Efeito da ovariectomia e treinamento de força no conteúdo lipídico no músculo esquelético, fígado, coração, depósitos de gordura e perfil lipídico / Richard Diego Leite. -- São Carlos : UFSCar, 2010.
67 f.

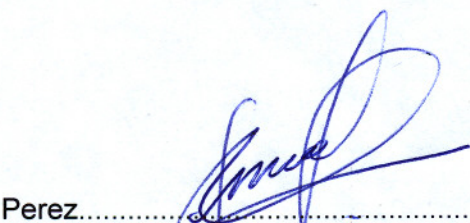
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Metabolismo. 2. Exercício resistido. 3. Bioenergética. 4. Menopausa. 5. Ovariectomia. I. Título.

CDD: 612.39 (20ª)

Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências
Fisiológicas
Associação Ampla UFSCar/UNESP

Defesa de Dissertação de Richard Diego Leite

Prof. Dr. Sergio Eduardo de Andrade Perez.....

Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso.....

Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo.....

Dedico este trabalho aos meus amados pais **JOSÉ ANTONIO LEITE FILHO** e **GLÓRIA MADEIRA LEITE** por acreditar junto comigo nos meus ideais e mesmo com a distância nunca me deixaram fraquejar nos momentos difíceis. Agradeço o apoio incondicional durante a caminhada até chegar neste importante momento de minha vida.

Ao meu querido irmão **DOUGLAS MADEIRA LEITE** pelo apoio, as conversas, incentivo e o acolhimento quando precisei.

A minha namorada **ANA CLAUDIA NUNCIATO** que mesmo com a minha ausência durante este período esteve sempre ao meu lado me apoiando, ajudando e sempre me mostrando que a vida pode ser mais simples e feliz.

Aos meus irmãos **JONATO PRESTES**, **GUILHERME BORGES PEREIRA** e **RODRIGO FERRO MAGOSSO** pelo convívio neste período, por enfrentarem junto comigo todos os obstáculos no caminho e pela oportunidade de fazer desse convívio minha segunda família.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Gostaria de expressar minha admiração e eterna gratidão aos professores **SÉRGIO EDUARDO DE ANDRADE PEREZ, VILMAR BALDISSERA, JONATO PRESTES, GILBERTO EIJI SHIGUEMOTO.**

Obrigado pelas oportunidades oferecidas, o crescimento científico e didático, os momentos de conversas e principalmente por me mostrarem a beleza da ciência e da prática do ensino.

SEREI ETERNAMENTE GRATO A VOCÊS.

MUITO OBRIGADO!!

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar agradeço a Deus, e sua “mãozinha” por me mostrar sempre o caminho correto, pelo dom maior da vida, e por ter me dado saúde, inteligência e perseverança.

Aos meus pais José Antonio Leite Filho e Glória Madeira Leite, e meu irmão Douglas Madeira Leite pelo AMOR, carinho, zelo, compreensão e apoio.

À minha namorada Ana Claudia, sua mãe Silvia Oliveira e irmã Ana Carolina, pela ajuda, compreensão, apoio e acolhimento em seu lar.

Aos irmãos Jonato Prestes, Guilherme Borges Pereira e Rodrigo Ferro Magosso pela cumplicidade e apoio na construção deste trabalho. Ao professor e amigo Gilberto Shiguemoto (Juca) pela ajuda e palavras de incentivo para sempre caminhar com serenidade e paz.

Ao professor Sérgio, pela oportunidade oferecida com a abertura da vaga para o mestrado.

Ao professor Vilmar, pela amizade e grande contribuição em minha formação desde a abertura das portas do laboratório, onde foi o primeiro a me mostrar a beleza da fisiologia, os ensinamentos e as oportunidades oferecidas por ele.

A Professora Celene Bernardes Fernandes pela ajuda na dosagem dos tecidos.

Ao Técnico do laboratório Cacau pela disponibilidade em ajudar, os ensinamentos no Laboratório de Fisiologia do Exercício e as histórias sempre engraçadas.

As secretárias Márcia e Fernanda pela competência, atenção e disponibilidade.

A professora Heloísa Sobreiro Selistre de Araújo, Rita de Cássia Marqueti e Carmen Lucia Salla Pontes pela oportunidade de frequentar o Laboratório de Biologia Molecular e ter a oportunidade de participar e vivenciar o dia a dia do laboratório.

Aos meus colegas de caminhada neste mestrado Mateus Moraes Domingos, Joseane de Oliveira Duarte, Fabiana Sobral pela ajuda nos experimentos. Aos companheiros de Laboratório pela convivência e histórias durante este período. Giovana, Tatiene, Nuno, Vivian, Diego, Amilton e Anderson. Aos amigos que mesmo não presentes durante este período contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional Grazieli Pereira, Gabriela Bombarda, João Elias Dias Nunes, Fabiano Cândido, Cristiane Nicioli, Paulo Henrique e João Carlos de Oliveira.

MUITÍSSIMO GRATO A TODOS!!!

“Tudo o que um **SONHO** precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser **REALIZADO**”.

Roberto Shinyashiki

“O **ENTUSIASMO** é a maior força da alma. Conserva-o e nunca te faltará poder para conseguires o que **DESEJAS**”.

Napoleão Bonaparte

“O **FUTURO** tem muitos nomes.

Para os fracos é o inalcançável.

para os temerosos, o desconhecido.

Para os valentes é a **OPORTUNIDADE**”.

Victor Hugo

RESUMO

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos do treinamento de força sobre o conteúdo lipídico no músculo esquelético, fígado, coração, depósitos de gorduras e perfil lipídico em ratas ovariectomizadas. Ratas fêmeas adultas foram divididas em quatro grupos: Sedentário (Sed-Intacto); Sedentário ovariectomizado (Sed-Ovx); Treinado intacto (CrônicoEx-Intacto); Treinado ovariectomizado (CrônicoEx-Ovx) (n = 10 por grupo). Foi realizado um período de 12 semanas de treinamento de força que consistia em subidas de uma escada vertical de 1,1 metros, com peso atado no rabo. As sessões foram realizadas uma vez a cada três dias com 4-9 subidas e 8-12 movimentos por subida. Foram analisados os conteúdos de lipídios no músculo esquelético, fígado, coração, depósitos de gorduras (urogenital, mesentérico e retroperitoneal) e perfil lipídico. Ovariectomia aumentou o conteúdo lipídico no fígado, músculos esqueléticos, coração e depósitos de gordura. Foi observado um aumento no índice aterogênico e mudanças negativas no perfil lipídico devido à ovariectomia. O treinamento de força diminuiu o conteúdo de lipídio hepático, nos músculos esqueléticos sóleo, tibial anterior, depósitos de gordura (mesentérico e retroperitoneal) e perfil lipídico independente do estado hormonal ovariano. Esses resultados indicam os benefícios potenciais do treinamento de força com uma estratégia alternativa para controlar os efeitos da ovariectomia sobre os depósitos de gordura, perfil lipídico e conteúdo tecidual de lipídio.

Palavras-chave: treinamento resistido. Ovariectomia. conteúdo tecidual de lipídio. depósitos de gordura. perfil lipídico.

ABSTRACT

The aim of the present study was to investigate the effects of resistance training on skeletal muscle lipid content, liver lipid content, heart lipid content, fat depots and lipid profile in ovariectomized rats. Wistar adult female rats were grouped into: sedentary (Sed-intact); ovariectomized sedentary (Sed-Ovx); strength trained (ChronicEx-intact) and ovariectomized strength trained (ChronicEx-Ovx) (n= 10 per group). A 12-week strength training period that consisted in climbing a 1.1-m vertical ladder with weights attached to rats' tail was used. The sessions were performed once every 3 days with 4-9 climbs and 8-12 dynamic movements per climb. Ovariectomy increased liver lipid content, fat depots, heart and muscle lipid content. There was an increase in atherogenic index and negative change in lipid profile due to ovariectomy. Resistance training decreased lipid content in liver, soleus, tibialis anterior, fat depots (mesenteric and retroperitoneal) and lipid profile, independently of ovarian hormone status. These results indicate the potential benefits of resistance training as an alternative strategy to control the effects of ovariectomy on fat depot, lipid profile, and tissue lipid content.

Key words: resistance training; ovariectomy; tissues lipid content; fat depots; lipid profile.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LDL – Lipoproteína de baixa densidade.

TGL – Triglicerídeos.

HDL – Lipoproteína de alta densidade.

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade.

TRH – Terapia de reposição hormonal.

PPAR α – Receptor ativado por proliferadores de perossoma alfa.

SREBP-1c – Proteína 1c de ligação ao elemento regulador dos esteróides.

SCD-1 – Enzima estearoil-CoA desaturase-1

1RM – 1 Repetição máxima

MMP-2 – Metalloprotease do tipo 2

Sed-Intacto – Grupo experimental sedentário intacto

Sed- Ovx – Grupo Experimental sedentário ovariectomizados

CrônicoEx-Intacto – Grupo experimental treinado intacto

CrônicoEx-Ovx – Grupo experimental treinado ovariectomizado

Ovx – Ovariectomia

EDL – Extensor longo dos dedos

TA – Tibial Anterior

URO – Tecido adiposo urogenital

MES – Tecido Adiposo mesentérico

RET – Tecido adiposo retroperitoneal

IA – Índice aterogênico

ARNm – Ácido ribonucleico mensageiro

AMPK – Proteína quinase ativada por monofostato de adenosina (AMP)

LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força na massa corporal dos animais na semana 1 e semana 12	46
TABELA 02. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força no peso relativo dos tecidos adiposos (g/100g do peso corporal).....	52
TABELA 03. Efeitos da ovariectomia e do treinamento de forçanas concentrações séricas de TGL, CT, HDL, VLDL, LDL e IA.	54

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Sintomas da perimenopausa e efeitos deletérios da menopausa.....	22
FIGURA 02. Estratégias para reverter os efeitos deletérios da menopausa e a influência nos diversos tecidos.....	25
FIGURA 03. Grupos experimentais.....	35
FIGURA 04. Anestesia e incisão lateral.....	36
FIGURA 05. Incisão lateral bilateral.....	37
FIGURA 06. Exposição do ovário.....	37
FIGURA 07. Laqueadura com linha.....	38
FIGURA 08. Laqueadura.....	38
FIGURA 09. Retirada dos ovários.....	39
FIGURA 10. Escada para o treinamento de força.....	41
FIGURA 11. Localização dos tecidos adiposos.....	43
FIGURA 12. Carga máxima de carregamento dos grupos CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx nas semanas 1, 6 e 12.....	47
FIGURA 13. Efeitos da ovariectomia e do treinamento de força no conteúdo lipídico do fígado.....	48
FIGURA 14. Efeitos da ovariectomia e do treinamento de força no conteúdo lipídico do coração.....	49
FIGURA 15. Efeitos da ovariectomia e do treinamento de força no conteúdo lipídico dos músculos sóleo, tibial anterior, extensor longo dos dedos e gastrocnêmio.....	51

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa	18
1.2 Objetivo	18
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Menopausa e ovariectomia	19
2.2 Alterações induzidas pela menopausa e ovariectomia.....	20
2.3 Estratégias para reverter os efeitos deletérios da menopausa.....	23
2.4 Treinamento de força, menopausa e ovariectomia.....	26
3. HIPÓTESE	28
3.1 Conteúdo lipídico do fígado	28
3.2 Conteúdo lipídico do coração	28
3.3 Conteúdo lipídico do musculo gastrocnêmio.....	29
3.4 Conteúdo lipídico do músculo sóleo.....	29
3.5 Conteúdo lipídico do tibial anterior.....	29
3.6 Conteúdo lipídico do extensor longo dos dedos	30
3.7 Peso dos depósitos de gordura.....	30
3.8 Perfil lipídico	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.1 Aprovação ética	34
4.2 Animais.....	34
4.3.1 Grupo sedentário intacto (Sed-Intacto).....	35
4.3.2 Grupo sedentário ovariectomizado (Sed-Ovx)	35
4.3.3 Grupos treinados intacto e ovariectomizado (CrônicoEx-intacto; CrônicoEx-Ovx).....	36
4.4 Ovariectomia (Ovx).....	36
4.5 Treinamento de força.....	39
4.6 Coleta de tecidos.....	42
4.7 Determinação da concentração total de lipídios	42
4.8 Coleta do tecido adiposo.....	42
4.9 Métodos analíticos e índice aterogênico.....	44
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
6. RESULTADOS	46
6.1 Massa Corporal.....	46
6.2 Carga máxima.....	47
6.3 Conteúdo lipídico do fígado	48
6.4 Conteúdo lipídico do coração	49
6.5 Conteúdo lipídico dos músculos esqueléticos	50
6.7 Perfil lipídico	53
7. DISCUSSÃO	55

8. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	61

1. INTRODUÇÃO

Ovariectomia tem sido usada como um modelo animal experimental para mimetizar menopausa e ambos estão associados com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, perda de músculo esquelético (sarcopenia) e perda de massa mineral óssea (osteopenia), mudanças na composição corporal, perfil lipídico e deposição e acúmulo de lipídios no fígado (SHINODA; LATOUR; LAVOIE, 2002; KEMMLER et al., 2004; MORAN et al., 2007; PAQUETTE et al., 2007; SHIGUEMOTO et al., 2007).

De acordo com Toth et al., (2000) o metabolismo de órgãos vitais e tecidos são afetados pelo estado hormonal ovariano resultando em mudanças dos níveis de gordura corporal. A literatura estabelece que o decréscimo na concentração dos hormônios ovarianos, em particular o estrogênio, promove deposição e acúmulo de gordura, principalmente, em locais como músculo esquelético, tecido adiposo e fígado (LATOUR; SHINODA; LAVOIE, 2001a).

Existem evidências que a ovariectomia e menopausa estão associadas com o desenvolvimento do estado de esteatose hepática. (PAQUETTE et al., 2007; VOTRUBA; JENSEN, 2007; PIGHON et al., 2009). Dois recentes estudos indicaram que existe um acúmulo progressivo de gordura no fígado após um período de 13 semanas em ratas ovariectomizadas, não sendo observado aumento significativo nos ácidos graxos livres plasmáticos. (PAQUETTE et al., 2007; BARSALANI et al., 2008).

Esse processo pode estar relacionado com a redução da oxidação lipídica e aumento da lipogênese (PAQUETTE et al., 2008; PAQUETTE et al., 2009; PIGHON et al., 2010), demonstrando que o estrógeno atua sobre o fígado como um fator de proteção evitando a infiltração de lipídios no fígado. (BARSALANI et al., 2008)

Atualmente existe uma crescente preocupação, a respeito do acúmulo de gordura em tecidos e órgãos, devido ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas associadas com esse processo. (resistência à insulina, obesidade e esteatose hepática) (BARSALANI et al., 2008; PAQUETTE et al., 2009). Assim, a investigação de estratégias que previnam ou atenuem os efeitos deletérios associados com o decréscimo dos hormônios ovarianos é necessário.

A reposição hormonal tem sido usada para reduzir o acúmulo de gordura causado pela ovariectomia. (SHINODA; LATOUR; LAVOIE., 2002). Entretanto, existem vários riscos associados com a utilização dessas terapias em humanos, como o aumento da

incidência de alguns tipos de câncer. (STEFANICK et al., 2006; OLSON; BANDERA; ORLOW, 2007)

Por outro lado, o exercício físico tem sido recomendado como uma intervenção não-farmacológica para controlar os efeitos da ovariectomia e menopausa (KEMMLER et al., 2004; CORRIVEAU et al. 2008). Shinoda et al., (2002) analisou o efeito do exercício regular de *endurance* em ratas ovariectomizadas e encontrou diminuição significativa no peso dos depósitos de gordura após oito semanas de treinamento. Corriveau et al., (2008) demonstrou que a associação do treinamento de força e dieta em ratas ovariectomizadas reduziu os depósitos de gorduras intra-abdominal, concentração de ácidos graxos livres e preveniu o acúmulo de lipídios no fígado. Um recente estudo encontrou que o treinamento de força em ratas ovariectomizadas pode ser uma estratégia interessante para manter as mudanças metabólicas (diminuição do acúmulo de gordura e diminuição do tecido adiposo) após um período de perda de peso. (PIGHON et al., 2009).

Entre as intervenções de exercícios, o treinamento de força tem demonstrado ser eficiente em atenuar a sarcopenia e mudanças na composição corporal. Recentes estudos tem demonstrado que o treinamento de força pode ser uma eficiente estratégia para prevenir e atenuar os efeitos deletérios da menopausa. (BOCALINI et al., 2009; PRESTES et al., 2009) Entretanto, o papel do treinamento de força em prevenir a deposição e acúmulo de gordura de diferentes tecidos e órgãos em ratas ovariectomizadas ainda necessita de maiores esclarecimentos.

1.1 Justificativa

O aumento na proporção de mulheres idosas e o aumento na expectativa de vida elevaram a preocupação de pesquisadores e profissionais da área da saúde, especialmente com relação às alterações fisiológicas relacionadas ao período pós-menopausa. Tanto a menopausa quanto a ovariectomia estão associadas com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, diabetes, perda de músculo esquelético (sarcopenia), perda de massa mineral óssea (osteopenia), mudanças da composição corporal, perfil lipídico, deposição de gordura e aumento de marcadores inflamatórios.

Devido a estes efeitos deletérios, existe uma crescente preocupação em entender os mecanismos fisiológicos envolvidos e estabelecer estratégias para prevenir e reverter essas alterações. Nesse sentido, tem-se recomendado a reposição hormonal, dieta e o exercício físico como componentes do tratamento da menopausa.

A terapia de reposição hormonal (TRH) é utilizada amplamente no tratamento dos efeitos deletérios da menopausa. No entanto, existem vários riscos associados com esta terapia em humanos, principalmente o aumento da incidência de alguns tipos de câncer (mama e útero). Por conseguinte, algumas modalidades de exercícios são recomendadas para auxiliar no tratamento da menopausa, como por exemplo, exercícios contínuos e intervalados (caminhadas e corridas), exercícios de flexibilidade e o treinamento de força.

O treinamento de força tem crescido em popularidade devido à segurança e grandes resultados com diversas patologias associadas com o início da menopausa, como a osteopenia, sarcopenia, diabetes, doenças cardiovasculares, entre outras. Entretanto o treinamento de força ainda não é rotineiramente tido como uma intervenção terapêutica no tratamento da menopausa. Devido a esse fato, a justificativa deste estudo se baseia na necessidade do melhor entendimento sobre as influências do treinamento de força no conteúdo lipídico de órgãos, tecidos e perfil lipídico de ratas ovariectomizadas.

1.2 Objetivo

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito do treinamento de força sobre o conteúdo lipídico hepático, cardíaco, muscular esquelético, depósito de gordura e perfil lipídico em ratas intactas e ovariectomizadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Menopausa e ovariectomia

A literatura epidemiológica define a menopausa como o período no qual ocorre à ausência do ciclo menstrual (amenorréia) por pelo menos 12 meses consecutivos (HARLOW; SIGNORELLO, 2000). Esse processo se deve a quantidade escassa de folículo no ovário, o que é insuficiente para manter o ciclo menstrual (VOORHUIS et al., 2010). Este período ainda define o fim do período reprodutivo da mulher (FADDY; GOSDEN, 1996). Segundo te Velde e Pearson (2002) a idade para o início da menopausa varia amplamente entre as mulheres, sendo que, a idade média de ocorrência está entre 40 e 60 anos.

A mulher inicia sua vida com um número aproximado de um a dois milhões de folículos e no período da menarca (primeira menstruação) com aproximadamente 500 mil (BLOCK, 1952), ao passo que, com o avançar da idade ocorre à diminuição do número de folículos (CRAMER; XU; HARLOW, 1995).

Outro aspecto importante na caracterização da menopausa é o declínio natural dos hormônios ovarianos (perimenopausa), principalmente o estrogênio (MALTAIS; DESROCHES; DIONNE, 2009). Este declínio tem sido associado com o aparecimento de sintomas como ondas de calor, suor noturno, distúrbios de sono, aumento da frequência urinária, piora da memória, ansiedade e depressão (HARLOW et al., 2003; NACHTIGALL, 1998). Além disso, é evidenciada pela literatura a influência da menopausa sobre vários órgãos e sistemas (DUZENLI et al., 2007).

Experimentalmente, a menopausa pode ser mimetizada por meio da retirada dos ovários de ratas, e está associado com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, diabetes mellitus, perda de músculo esquelético (sarcopenia), perda de massa mineral óssea (osteopenia), mudanças da composição corporal, perfil lipídico, deposição de gordura e aumento de marcadores inflamatórios. (KEMMLER et al., 2004)

Segundo Liu et al., (2004) essas alterações podem levar ao aparecimento da síndrome metabólica da menopausa. Esta síndrome é caracterizada pelo surgimento de fatores de risco como obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão.

A ovariectomia é utilizada como modelo experimental para proporcionar um melhor entendimento dos fenômenos fisiológicos e mecanismos envolvidos no declínio do

estrogênio. Os processos envolvidos no metabolismo lipídico, absorção e acúmulo de gordura e alterações no perfil lipídico, bem como, as patologias associadas à menopausa têm recebido bastante atenção por parte da comunidade científica (CORRIVEAU et al., 2008; LEITE et al., 2009; PIGHON et al., 2009; PRESTES et al., 2009)

2.2 Alterações induzidas pela menopausa e ovariectomia

O declínio na concentração de estrogênio resulta na prevalência de um perfil lipídico aterogênico, devido ao aumento nas concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TGL), colesterol e diminuição nas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) (CARR 2003; SCHNEIDER et al., 2006). Com isso, as mulheres com menopausa exibem maior incidência de lesões ateroscleróticas, devido às elevadas concentrações de colesterol total, LDL e HDL diminuído (ADAM et al., 2008). Além disso, o declínio dos hormônios ovarianos promove a deposição e acúmulo de gordura, principalmente no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado em mulheres e ratas (figura 1) (LATOURE; SHINODA; LAVOIE, 2001b; PAQUETTE et al., 2007; LEITE et al., 2009)

Evidências demonstram que a menopausa e a ovariectomia estão associadas com o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica, que é o acúmulo de gordura no fígado (VOLZKE et al., 2007; PAQUETTE et al., 2007; PIGHON et al., 2010) Dois recentes estudos mostraram que existe um acúmulo progressivo de gordura no fígado após um período de 13 semanas em ratas ovariectomizadas, não sendo observado aumento significativo dos ácidos graxos livres plasmáticos (PAQUETTE et al., 2007; BARSALANI et al., 2008). Esse processo pode estar relacionado com oxidação lipídica reduzida e aumento da lipogênese (PAQUETTE et al., 2008; PAQUETTE et al., 2009; PIGHON et al., 2010) demonstrando que o estrógeno atua sobre o fígado como um fator de proteção que evita a infiltração de lipídios (BARSALANI et al., 2008).

Neste sentido, o acúmulo de gordura no fígado em conjunto com o aumento dos depósitos de gordura intra-abdominais, são fatores importantes para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes, sendo considerado atualmente um componente hepático da síndrome metabólica (MARCHESINI et al., 2005; PIGHON et al., 2010).

A menopausa induz também a um aumento dramático na incidência de doenças cardíacas isquêmicas, sugerindo que o estrogênio possui um papel cardioprotetor (ZACHARIEVA et al., 2002). Adicionalmente, mudanças estruturais e funcionais afetam o coração como: função cardíaca deteriorada (PINES et al., 2008), fração de ejeção e velocidade do fluxo aórtico reduzidas, aumento na resistência periférica, diminuição do índice cardíaco (SCHILLACI et al., 1998) e prejuízo na função diastólica (KANGRO et al., 1995). Um experimento realizado do nosso laboratório demonstrou que a ovariectomia promove o aumento do conteúdo de lipídios no coração e aumenta as chances do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LEITE et al., 2009).

O impacto negativo da menopausa e ovariectomia também podem ser observados no tecido muscular e ósseo (Figura 1) (CALMELS et al., 1995; SHIGUEMOTO et al., 2007; COOPER et al., 2008; PRESTES et al., 2009);. No que se refere ao tecido muscular, ocorre o processo de perda de massa muscular (sarcopenia) e mudanças nas propriedades contráteis (KADI et al., 2002). As modificações comumente observadas nos tecidos musculares se referem ao aumento de tecido conjuntivo e gordura intramuscular, diminuição das fibras do tipo II, aumento das fibras do tipo I, diminuição dos receptores de estrogênio (MALTAIS; DESROCHES; DIONNE, 2009) e regulação negativa de proteínas relacionadas com o remodelamento tecidual como as metaloproteases do tipo 2 (MMP-2) (PRESTES et al., 2009). Entretanto, é necessário o estabelecimento do real efeito da menopausa sobre o tecido muscular, já que a perda muscular é influenciada por vários fatores como idade, baixo nível de atividade física e processos inflamatórios (MALTAIS; DESROCHES; DIONNE, 2009).

Similarmente ao que acontece no tecido muscular, ocorre uma rápida perda da massa óssea, conhecida como osteopenia (LI; ZHU, 2005). Este processo é considerado um dos principais problemas de saúde em mulheres menopausadas (TURNER, 2001; RIGGS et al., 1998).

A integridade do osso é mantida pelo balanço de dois mecanismos metabólicos de formação e reabsorção (HUBAL et al., 2005). O estrogênio influencia este processo fazendo com que ocorra o aumento da formação sem que haja um aumento do mecanismo de reabsorção do osso (RIGGS et al., 1998). Esse desequilíbrio entre reabsorção e formação do osso conduz ao aparecimento da osteoporose que é decorrente do distúrbio no metabolismo ósseo. A menopausa e a ovariectomia caracterizam-se pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando ao aumento da fragilidade do osso e

conseqüentemente do risco de fratura (figura 1)(GLASER; KAPLAN, 1997; SHIGUEMOTO et al., 2007).

Outra importante disfunção biológica é a inflamação senil, com uma forte relação temporal entre o envelhecimento, inflamação e menopausa (PRESTES et al., 2009). O avanço da idade, acompanhado pelo declínio do estrogênio em mulheres neste período, induzem ao aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (figura 1) (PFEILSCHIFTER et al., 2002).

Portanto, a menopausa e a ovariectomia induzem a significativas alterações em diversos órgãos e sistemas (figura 1). Essas mudanças aumentam o risco de desenvolvimento de doenças além de proporcionar a queda na qualidade de vida. Nesse sentido, cresceu a preocupação da comunidade científica em relação à menopausa e tem-se tentado estabelecer as melhores estratégias para prevenir e reverter os efeitos deletérios do declínio hormônios ovarianos.

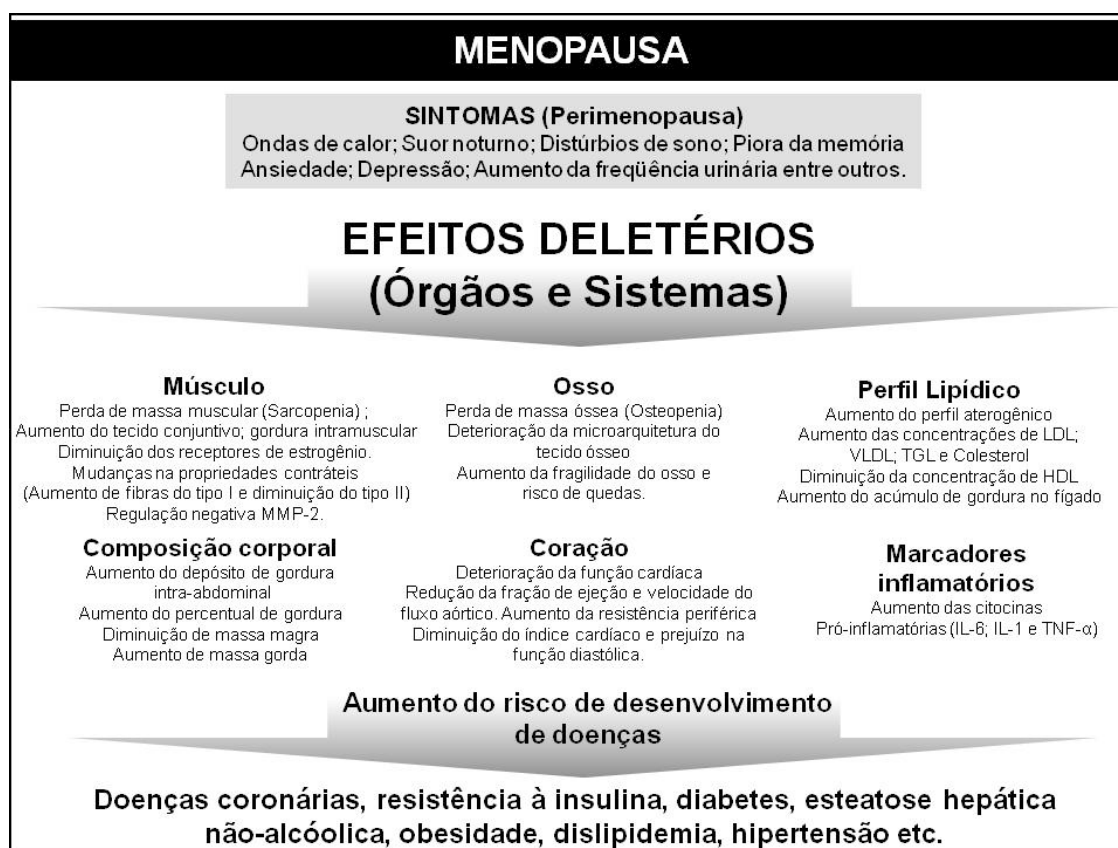


Figura 1. Sintomas da perimenopausa e efeitos deletérios da menopausa. MMP-2, metalopeptidase do tipo 2; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de muito alta densidade; TGL, triglicerídeos; HDL, lipoproteína de alta densidade; IL-6, Interleucina 6; IL-1, interleucina 1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

2.3 Estratégias para prevenir e reverter os efeitos deletérios da menopausa.

Atualmente existe uma crescente preocupação com a respeito dos efeitos da menopausa devido ao aumento dos fatores de risco e o aumento da incidência de patologias. Nesse sentido, terapias com o objetivo de prevenir e reverter essas mudanças inclui a reposição hormonal, dieta e exercício físico (LATOURE; SHINODA; LAVOIE, 2001a).

A terapia de reposição hormonal (TRH) é prescrita para suplementar as concentrações diminuídas de hormônios ovarianos. Em contrapartida, a TRH não é universalmente aceita, principalmente pelas contra-indicações, baixa adesão, relutância e aversão por parte de algumas mulheres (devido aos efeitos colaterais) e ainda a possibilidade do desenvolvimento de alguns tipos de câncer (TAYLOR, 1997; MORAN et al., 2007).

A literatura reporta que TRH é capaz de reverter quadros de obesidade, resistência à insulina, diminuição da ingestão de alimentos, depósitos de gorduras e ainda promover mudanças no perfil lipídico (figura 2) (SUBBIAH, 1998; LIU et al., 2004). A TRH pode também prevenir os processos de sarcopenia e osteopenia (figura 2) (SIPILA et al., 2001; SORENSEN et al., 2001; GORZEK et al., 2007; MORAN et al., 2007).

Paquette et al., (2008) demonstrou que a TRH em ratas ovariectomizadas promoveu adaptações positivas na expressão de fatores transcricionais relacionados com a regulação hepática de lipídios como o receptor ativado por proliferadores de perossissoma alfa (PPAR α); a proteína 1c de ligação ao elemento regulador dos esteróides (SREBP-1c) e a enzima estearoil-CoA desaturase-1 (SCD-1). O principal achado deste estudo foi que a ovariectomia reduziu a expressão de PPAR α , que está envolvido no sistema de oxidação lipídica no fígado. Houve também um aumento na expressão de fatores transcricionais de lipogênese (SREBP-1 e SCD-1) nas ratas ovariectomizadas. No entanto, com a administração de estrogênio ocorreu à normalização da expressão gênica do PPAR α , sugerindo o papel positivo da reposição hormonal na modulação da oxidação lipídica no fígado (PAQUETTE et al., 2008).

Do mesmo modo, vários estudos têm demonstrado os efeitos benéficos da TRH sobre o tecido muscular e a manutenção da força muscular em mulheres pós-menopausadas submetidas à terapia (figura 2) (PHILLIPS et al., 1996; GREEVES et al., 1999; SKELTON et al., 1999).

Kadi et al., (2002) demonstraram que a ovariectomia promove a transição das fibras rápidas para lentas. Entretanto, a associação da TRH com exercício de corrida foi capaz

de reverter este processo. A TRH também é utilizada no tratamento de osteoporose (CANDERELLI et al., 2007) e exerce efeitos positivos no metabolismo (absorção e formação) do tecido ósseo. (figura 2)

Devido ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares na menopausa, o papel da TRH no coração tem sido estudado (LIU et al., 2004) e apresenta influências positivas na função cardíaca. Em contrapartida, LIU et al., (2004) não demonstraram mudanças nos lipídios e lipoproteínas, o que sugere que o estrogênio não confere cardioproteção. De fato, a TRH pode aumentar o risco de infarto do miocárdio e o desenvolvimento de câncer de mama e útero (LIU et al., 2004). Especialistas nesta área salientam que os riscos de desenvolvimento de vários tipos de câncer e os efeitos colaterais ainda necessitam de maiores esclarecimentos (STEFANICK et al., 2006; OLSON; BANDERA, ORLOW, 2007).

Outra estratégia é o consumo de alimentos com alto teor de fitoestrogênios, encontrados principalmente na soja, com vistas a combater os sintomas e doenças relacionadas à menopausa. As recomendações para o consumo destes tipos de alimentos se baseiam no fato da redução dos sintomas da menopausa, melhora da função cardiovascular e óssea (GALLO et al., 2005).

Foi demonstrado que as isoflavonas estimulam a formação do osso pelos osteoblastos e inibem a reabsorção pelos osteoclastos, prevenindo a perda da massa óssea decorrente da ovariectomia em ratos (GAO; YAMAGUCHI, 1999). Similarmente, Shiguemoto et al., (2007) encontraram resultados interessantes com a utilização de iogurte de soja suplementado com Isoflavonas sobre o tecido ósseo de ratas ovariectomizadas. O consumo do iogurte foi capaz de prevenir a perda de massa óssea nos animais ovariectomizados e ainda aumentá-la no grupo de ratas que não sofreu a ovariectomia. Outras evidências científicas demonstram que dietas ricas em fitoestrogênios melhoram o perfil lipídico o que também pode contribuir para menor incidência de doenças cardiovasculares (STEINBERG et al., 2003).

Associado as recomendações citadas, o exercício físico também tem sido usado como uma intervenção não-farmacológica para prevenir e reverter os efeitos da ovariectomia e menopausa (KEMMLER et al., 2004; CORRIVEAU et al., 2008). O exercício em particular, melhora parâmetros funcionais e físicos como a composição corporal, força, capacidade cardiorrespiratória e densidade mineral óssea (ELAVSKY; MCAULEY, 2009).

Diversas modalidades de exercícios são recomendadas para promover a melhora destes parâmetros como, por exemplo, exercícios contínuos e intervalados (caminhadas e corridas), exercícios de flexibilidade e o treinamento de força. Entretanto, o treinamento de força ainda não é comumente utilizado como uma intervenção terapêutica no tratamento da menopausa (BROCHU et al., 2009).

Experimentalmente, o treinamento de força foi testado como uma estratégia não farmacológica para o tratamento de ratas ovariectomizadas. Entretanto, ainda são necessários estudos para se estabelecer a real influência do treinamento de força sobre os tecidos e órgãos afetados, seja pela menopausa, bem como, pela ovariectomia. (figura 2)

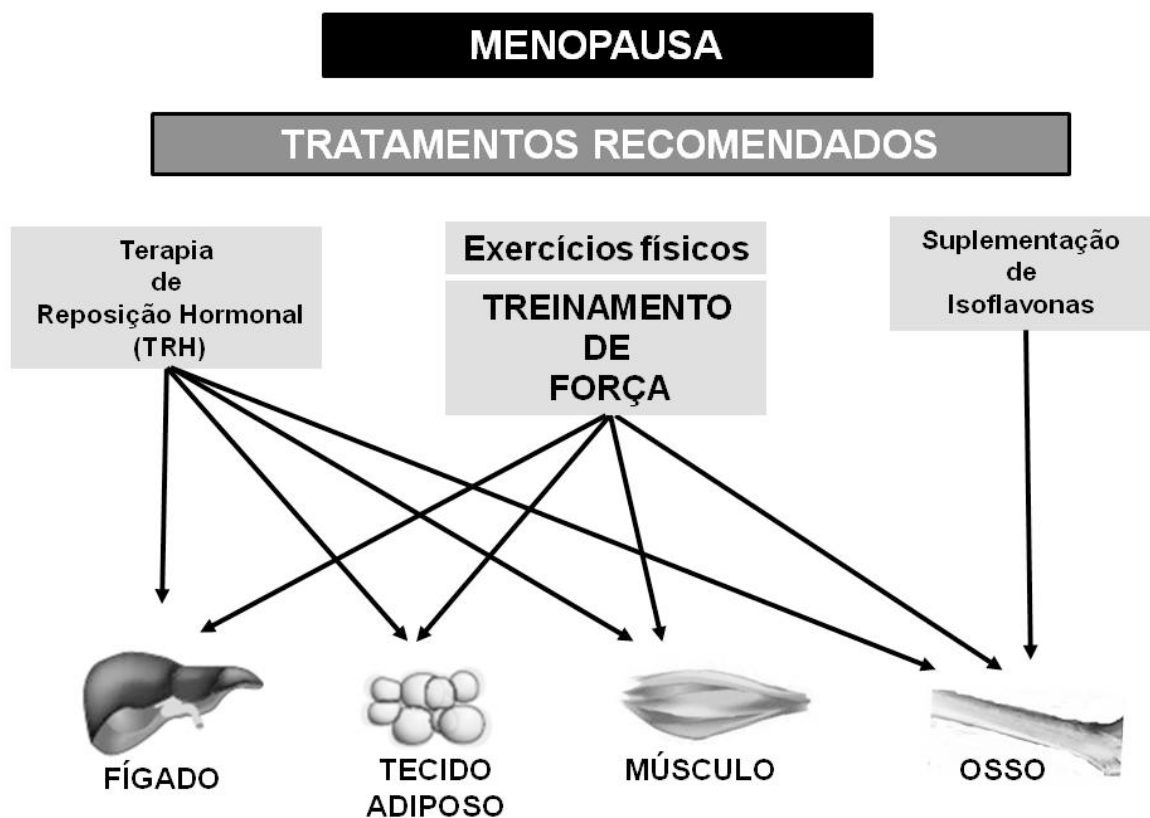


Figura 2. Estratégias para reverter os efeitos deletérios da menopausa e a influência nos diversos tecidos.

2.4 Treinamento de força, menopausa e ovariectomia.

O treinamento de força está associado com o aumento da força muscular, massa muscular e massa óssea (BARRY; CARSON, 2004). Por esse motivo pode ser recomendado como uma estratégia não farmacológica no tratamento da menopausa, haja vista que influencia na redução e atenuação dos processos fisiopatológicos envolvidos neste período (sarcopenia, osteopenia, resistência à insulina, marcadores inflamatórios, entre outros).

Recentemente Bocalini et al., (2009) demonstraram que o treinamento de força promoveu modificações positivas nos parâmetros de composição corporal, aumento da força muscular e massa mineral óssea em mulheres pós menopausadas. O protocolo utilizado pelos autores foi de três séries de 10 repetições a 85% de uma repetição máxima (1RM) e foi aplicado durante 24 semanas, sendo realizadas três sessões semanais. Os resultados mostraram a diminuição do índice de massa corpórea (IMC) e percentual de gordura, aumento de 39% na força de membros inferiores e 46% na força de membros superiores, além da prevenção da perda de massa mineral óssea.

Similarmente, outro estudo demonstrou que um período de 24 semanas de treinamento de força dividido em quatro fases: Fase 1 - 3 semanas, 2-3 séries por exercício, 15 repetições a 65% de 1RM com 90-120 s de intervalo; Fase 2 - 5 semanas, 2-3 séries por exercício, 12 repetições a 70% de 1RM com 90 s de intervalo; Fase 3 - 9 semanas, 2-4 séries por exercício 8-10 repetições a 75-80% de 1RM com 120-180 s de intervalo; Fase 4 - 8 semanas, 3-4 séries por exercício, 10-12 repetições a 70-75% de 1RM com 60-90 s de intervalo combinado com restrição calórica, promoveu grandes perdas no percentual de gordura em mulheres menopausadas (BROCHU et al., 2009). Um trabalho desenvolvido em nosso laboratório demonstrou que um menor período de intervenção (16 semanas), foi capaz de promover alterações positivas na composição corporal e marcadores inflamatórios sistêmicos em mulheres idosas pós menopausadas (PRESTES et al., 2009).

A partir do exposto acima, fica claro que a recomendação do treinamento de força para mulheres pode ser mais uma ferramenta no tratamento dos efeitos deletérios provocados pela menopausa. Entretanto, há necessidade de um melhor entendimento dos processos fisiopatológicos envolvidos na menopausa, bem como da influência do treinamento de força sobre os diversos tipos de tecidos e órgãos. Assim tem se realizado a aplicação de modelos experimentais utilizando o treinamento de força em ratas ovariectomizadas.

Por conseguinte, poucos estudos examinaram o impacto do treinamento de força associado à ovariectomia sobre marcadores do remodelamento muscular, composição corporal, distribuição da gordura corporal, perfil lipídico, deposição e acúmulo de gordura em diversos tecidos em ratas (CORRIVEAU et al., 2008; LEITE et al., 2009; PIGHON et al., 2009; PIGHON et al., 2010)

Dados do nosso laboratório demonstram que a ovariectomia aumenta o acúmulo de gordura em ratas ovariectomizadas. Em contrapartida, ratas ovariectomizadas submetidas ao treinamento de força durante 12 semanas tiveram redução do conteúdo de lipídio no fígado e músculos sóleo e tibial anterior. O protocolo experimental também reduziu os depósitos de gordura mesentérico e retroperitoneal, além de promover alterações positivas no perfil lipídico, independentemente do estado hormonal ovariano (LEITE et al., 2009).

Similarmente, Corriveau et al., (2008) demonstraram que a associação do treinamento de força e dieta em ratas ovariectomizadas reduziu os depósitos de gorduras intra-abdominais, concentração de ácidos graxos livres e preveniu o acúmulo de lipídio no fígado. Outro estudo demonstrou que o treinamento de força pode ser uma estratégia interessante para auxiliar na diminuição do acúmulo de gordura e diminuição do tecido adiposo após um período de perda de peso em ratas ovariectomizadas (PIGHON et al., 2009).

Os resultados destes estudos são importantes, considerando que o acúmulo de gordura hepática e o aumento do tecido adiposo estão associados com o desenvolvimento da esteatose hepática não alcoólica em ratas ovariectomizadas e mulheres pós-menopausadas (PAQUETTE et al., 2007; BARSALANI et al., 2008; CORRIVEAU et al., 2008; PIGHON et al., 2009). Um estudo conduzido em nosso laboratório demonstrou que o treinamento de força aumentou as concentrações de HDL e diminuiu as concentrações de colesterol e LDL, induzindo a um índice aterogênico menor e conseqüentemente a um menor risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LEITE et al., 2009).

Interessantemente Prestes et al., (2009) demonstraram que a ovariectomia induz a uma regulação negativa da metaloprotease de matriz do tipo 2 (MMP-2) no músculo. As metaloproteases da matriz são cruciais para a manutenção da integridade tecidual. Os resultados mostraram que o treinamento de força aumentou a expressão de MMP-2 nos músculos sóleo, tibial anterior e extensor longo dos dedos, o que pode ser importante para o remodelamento muscular.

Em conclusão, há um corpo de evidências crescentes na literatura sugerindo adaptações positivas promovidas pelo treinamento de força. Entretanto, ainda são necessários que associem o treinamento de força a menopausa e/ou ovariectomia.

3. HIPÓTESE

A hipótese do estudo foi que o treinamento de força e/ou hormônios ovarianos podem alterar os depósitos de gordura no músculo esquelético, no coração e fígado, bem como, promover mudanças no perfil lipídico. De acordo com o objetivo, o presente trabalho possui as seguintes hipóteses (H_1) e suas respectivas hipóteses de nulidade (H_0) a respeito dos efeitos do treinamento de força sobre o conteúdo lipídico hepático, cardíaco, músculos, depósito de gordura e perfil lipídico em ratas intactas e ovariectomizadas.

3.1 Conteúdo lipídico do fígado

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do **fígado** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do **fígado** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do **fígado** em ratas treinadas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do **fígado** em ratas treinadas ovariectomizadas, quando comparadas a ratas treinadas intactas

3.2 Conteúdo lipídico do coração

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do **coração** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do **coração** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do **coração** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do **coração** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.3 Conteúdo lipídico do músculo gastrocnêmio

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **gastrocnêmio** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **gastrocnêmio** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **gastrocnêmio** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **gastrocnêmio** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.4 Conteúdo lipídico do músculo sóleo

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **sóleo** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **sóleo** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **sóleo** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **sóleo** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.5 Conteúdo lipídico do tibial anterior

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **tibial anterior** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **tibial anterior** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **tibial anterior** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **tibial anterior** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.6 Conteúdo lipídico do extensor longo dos dedos

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **extensor longo dos dedos** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **extensor longo dos dedos** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **extensor longo dos dedos** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no conteúdo lipídico do músculo **extensor longo dos dedos** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.7 Peso dos depósitos de gordura

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no peso do depósito de gordura **urogenital** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no peso do depósito de gordura **urogenital** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no peso do depósito de gordura **urogenital** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no peso do depósito de gordura **urogenital** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no peso do depósito de gordura **mesentérico** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no peso do depósito de gordura **mesentérico** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no peso do depósito de gordura **mesentérico** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no peso do depósito de gordura **mesentérico** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no peso do depósito de gordura **retroperitoneal** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no peso do depósito de gordura **retroperitoneal** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no peso do depósito de gordura **retroperitoneal** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no peso do depósito de gordura **retroperitoneal** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

3.8 Perfil lipídico

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração na concentração de **triglicerídeos** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração na concentração de **triglicerídeos** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração na concentração de **triglicerídeos** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração na concentração de **triglicerídeos** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração na concentração de **colesterol total** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração na concentração de **colesterol total** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração na concentração de **colesterol total** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração na concentração de **colesterol total** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração na concentração de **HDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração na concentração de **HDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração na concentração de **HDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração na concentração de **HDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração na concentração de **LDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração na concentração de **LDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração na concentração de **LDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração na concentração de **LDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração na concentração de **VLDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração na concentração de **VLDL** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração na concentração de **VLDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração na concentração de **VLDL** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_0 – Durante o período experimental não houve alteração no **índice aterogênico** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_1 – Durante o período experimental houve alteração no **índice aterogênico** em ratas sedentárias ovariectomizadas, quando comparado a ratas intactas.

H_0 – Durante o período de treinamento de força não houve alteração no **índice aterogênico** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

H_1 – Durante o período de treinamento de força houve alteração no **índice aterogênico** em ratas ovariectomizadas, quando comparado a ratas treinadas intactas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aprovação ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar), São Carlos – SP, Brasil, sendo aprovada segundo parecer nº 048/2007. Todos os procedimentos realizados foram conduzidos de acordo com o guia para cuidados e uso de animais de laboratório (National Research Council, 1998)

4.2 Animais

Foram utilizadas 40 ratas *Wistar* (*Rattus norvegicus* var. *albinus*, *Rodentia*, *Mammalia*) com 13 semanas e peso inicial de aproximadamente 250 ± 30 g, obtidas do biotério da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), SP, Brasil. Os animais tiveram acesso livre a água e ração, foram mantidos em gaiolas coletivas (5 ratas por gaiola) numa temperatura constante de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo de 12 horas claro/12 horas escuro, com luzes acesas das 06:00 h às 18:00 h. Todos os animais foram alimentados com Labina® (uma dieta com ração padrão para ratos fornecida pela Purina, Brasil).

4.3 Grupos experimentais

Os animais foram randomicamente distribuídos em quatro grupos experimentais (10 animais em cada grupo) na seguinte ordem: 1) sedentário Intacto (Sed-Intacto); 2) sedentário ovariectomizado (Sed-Ovx); 3) treinado Intacto (CrônicoEx-Intacto) e 4) treinado ovariectomizado (CrônicoEx-Ovx)(Figura 3)

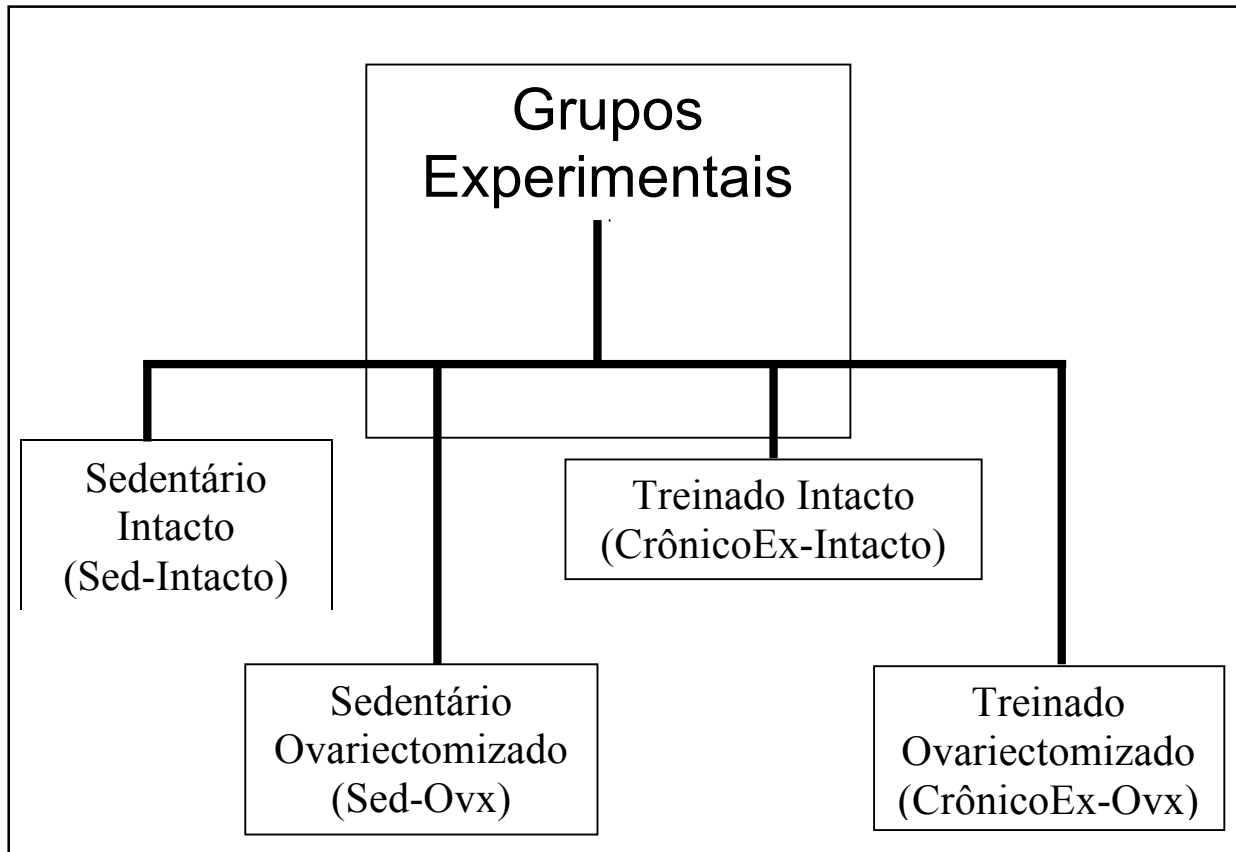


Figura 3. Grupos experimentais.

4.3.1 Grupo sedentário intacto (Sed-Intacto)

Os animais denominados sedentários foram assim classificados por não realizarem qualquer tipo de treinamento de força, permanecendo durante o período de 12 semanas em suas respectivas gaiolas, período que corresponde ao treinamento dos grupos exercitados.

4.3.2 Grupo sedentário ovariectomizado (Sed-Ovx)

As ratas do grupo sedentário ovariectomizado não realizaram nenhum tipo de exercício, porém, foram submetidas à cirurgia (ovariectomia).

4.3.3 Grupos treinados intacto e ovariectomizado (CrônicoEx-intacto; CrônicoEx-Ovx)

Os grupos que realizaram o treinamento de força progressivo executaram 12 semanas de treinamento com cargas progressivas a cada sessão de treinamento. O grupo treinado intacto (CrônicoEx-Intacto) realizaram apenas o treinamento de força. O grupo treinado ovariectomizado (CrônicoEx-Ovx) realizaram o treinamento de força e sofreram a cirurgia (ovariectomia)

4.4 Ovariectomia (Ovx)

O Procedimento cirúrgico foi realizado quando os animais atingiram 13 semanas de idade. A técnica para a retirada dos ovários foi descrita por KALU (1991) (Figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9)



Figura 4. Anestesia e Incisão Lateral.



Figura 5. Incisão Lateral Bilateral



Figura 6. Exposição do Ovário



Figura 7. Laqueadura com linha.



Figura 8. Laqueadura



Figura 9. Retirada do ovário.

4.5 Treinamento de força

O treinamento de força de 12 semanas foi realizado uma vez a cada três dias. Inicialmente, as ratas foram adaptadas ao protocolo de treinamento de força que exigia que os animais escalassem uma escada vertical (1,1 x 0,18 m, degrau de 2-cm, inclinação de 80°) com pesos presos as suas caudas (figura 10). O tamanho da escada fazia com que os animais realizassem 8-12 movimentos por escalada. O aparato de carga foi preso a porção proximal da cauda com uma fita auto-adesiva. Com o aparato fixado a cauda as ratas foram colocadas na parte inferior da escada e familiarizadas com a escalada. Caso necessário um estímulo com pinça era aplicado na cauda do animal para iniciar o movimento.

No topo da escada as ratas alcançavam uma gaiola (20 x 20 x 20 cm) onde descansavam durante 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais conseguissem voluntariamente escalar a escada, três vezes consecutivas, sem estímulo.

Três dias após esta familiarização, a primeira sessão de treinamento consistiu de 4-8 escaladas na escada com cargas progressivamente mais pesadas. A escalada inicial consistia em carregar uma carga de 75% do peso corporal do animal. Em seguida, era

adicionado um peso de 30g até uma carga com a qual a rata não conseguia escalar toda a escada fosse atingida.

A falha em escalar foi determinada quando o animal não conseguia progredir na subida da escada após três estímulos sucessivos na cauda. A maior carga carregada por toda a escada foi considerada como a capacidade máxima de carregamento da rata para aquela sessão de treinamento.

As sessões de treinamento consistiam de quatro escaladas na escada, com 50%, 75%, 90% e 100% da capacidade máxima de carregamento do animal, determinada na sessão anterior. Durante as escaladas subseqüentes eram adicionados 30g até que uma nova capacidade máxima de carregamento fosse determinada. O protocolo de treinamento de força foi adaptado de HORNBERGER; FARRAR (2004), de acordo com as necessidades do presente estudo.

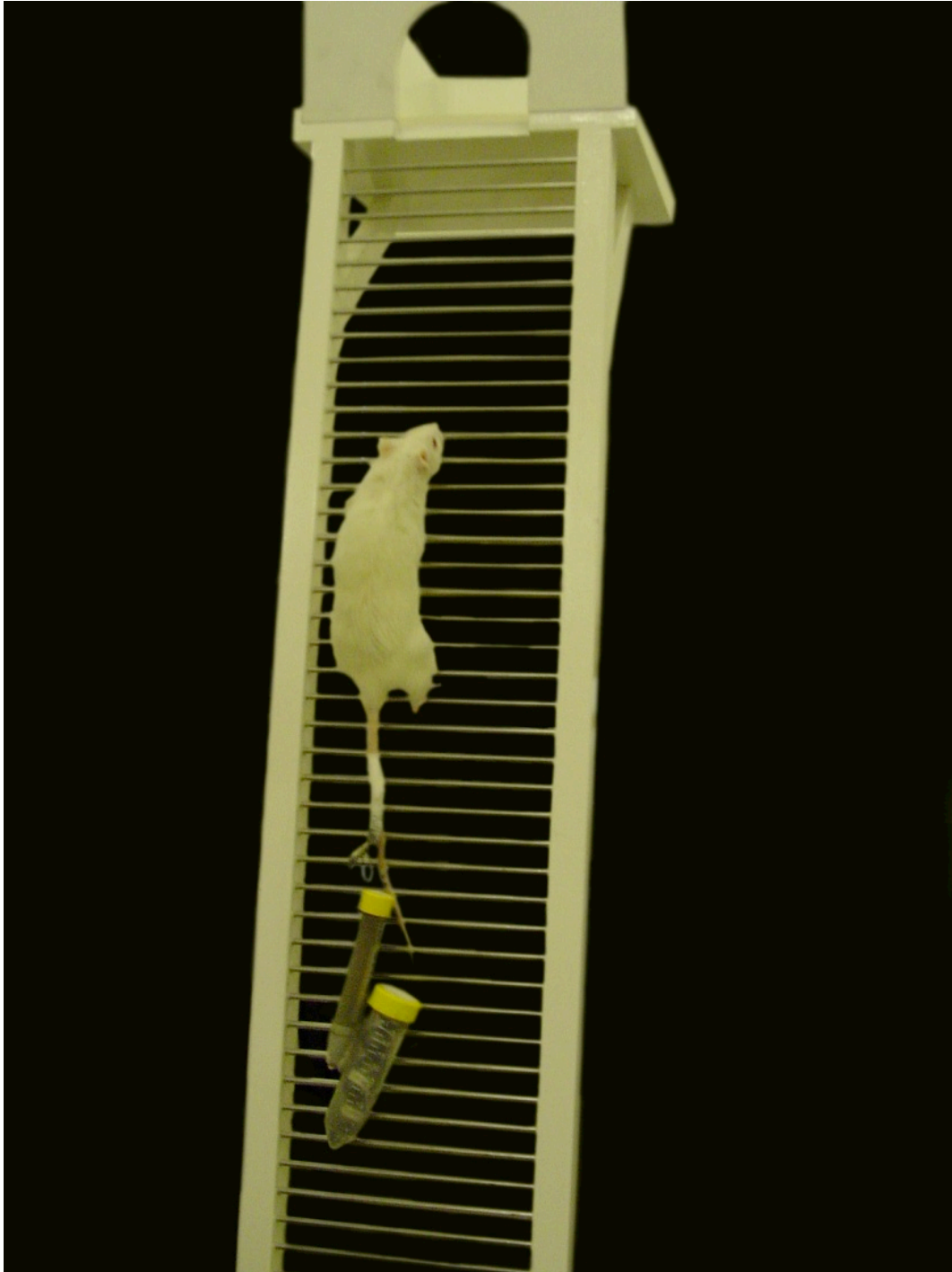


Figura 10. Escada para treinamento de força Hornerberg e Farrar (2004)

4.6 Coleta de tecidos

Após o período experimental os animais foram sacrificados por decapitação por guilhotina. Os tecidos e músculos foram removidos na seguinte ordem Fígado, Coração, Sóleo, Gastrocnêmio, Extensor Longo dos Dedos (EDL) e Tibial Anterior (TA). Todas as amostras de tecidos foram congeladas em nitrogênio líquido para posteriores análises

4.7 Determinação da concentração total de lipídios

A concentração total de lipídios foi determinada pelo método colorimétrico sulfosfovalina-vanilina, adaptado para tecidos. Foi utilizado 50mg de cada tecido para a determinação da concentração de lipídios (FRINGS et al., 1972). O procedimento inicia-se com a adição de 20µl de água padrão ou serum para cuvetts de 19 mm. Adiciona-se 0,20ml de ácido sulfúrico concentrado para cada cuvet e misturando bem o conteúdo em mixer tipo vortex. Os cuvetts foram colocados em água fervente por 10 minutos (dp=1m) então foram resfriado em água fria por aproximadamente 5 minutos .

Após este procedimento foi adicionado 10ml do reagente fosfovanillina para cada cuvet, misturando bem em mixer tipo vortex e incubado a 37°C(±2°) em banho maria por quinze minutos. Os cuvetts foram resfriados por aproximadamente 5 minutos e então a medida foi realizada dentro de 30 minutos aplicando-se técnica de absorvância para 540nm.

4.8 Coleta do tecido adiposo

A coleta do tecido adiposo foi realizada de acordo com as descrições de Cinti (2005) (Figura 11). Os tecidos adiposos Urogenital (URO), Mesentérico (MES) e Retroperitoneal (RET) foram coletados, pesado e estocado a -80°C.

A gordura mesentérica inclui o tecido adiposo próximo ao trato gastrointestinal do esfíncter gastroesofageal até o fim do reto (figura 11 – D). Cuidado especial foi tomado em distinguir e excluir as células pancreáticas. A gordura urogenital inclui o tecido adiposo que circunda o rim, ureter, bexiga, bem como os ovários, oviductos e útero (figura 11 – F). A gordura retroperitoneal foi retirada atrás de cada rim ao longo dos músculos lombares. (figura 11-E)

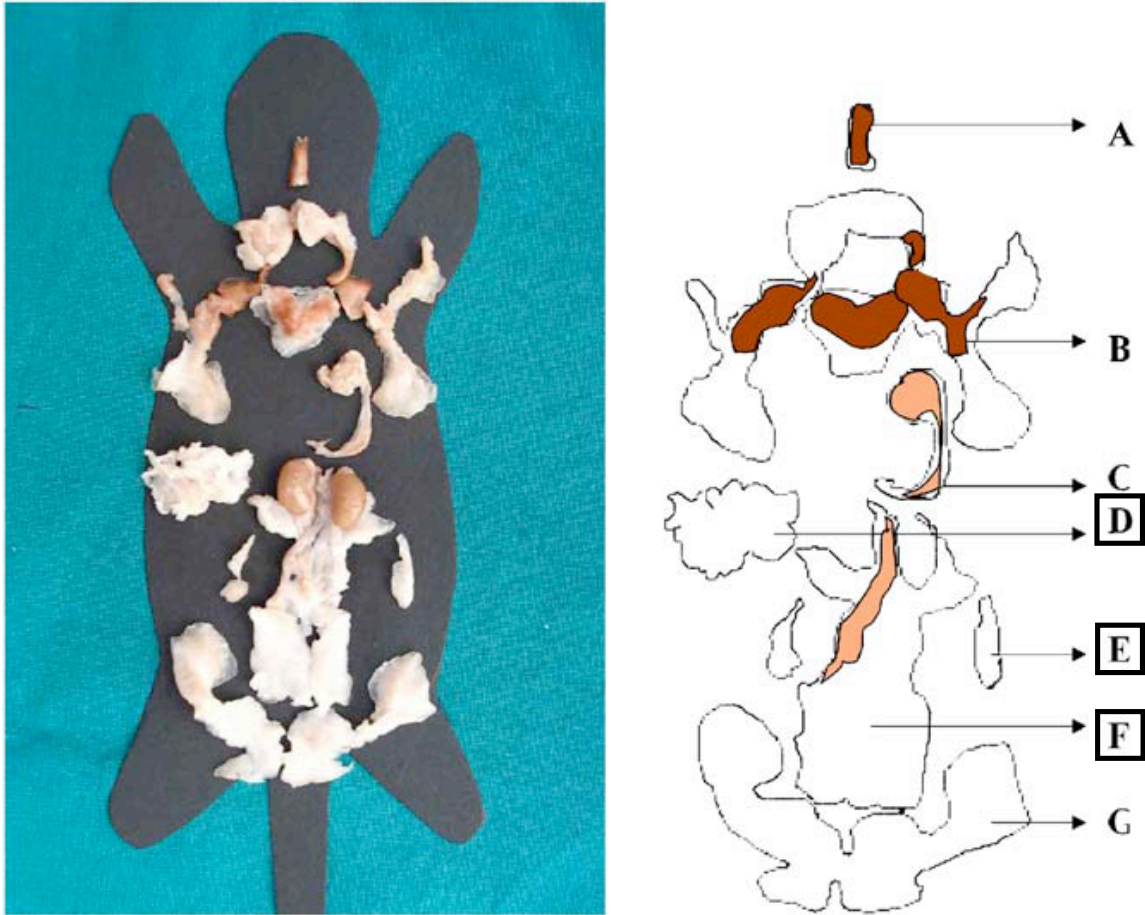


Figura 11. Localização dos tecidos adiposos. A = cervical profunda; B = subcutâneo anterior (interescapular, subescapular, axillo-toracica, cervical superficial); C = mediastínico visceral; D = mesentérico visceral; E = retroperitoneal visceral; F = Perirenal visceral, periovarico, parametrial e perivescical; G = subcutâneo posterior (dorso-lombar, inguinal e gluteal). Áreas brancas correspondem ao tecido adiposo branco e áreas marrons compõem o tecido adiposo marrom conforme indicado pelo esquema. (fonte: Cinti 2005)

4.9 Métodos analíticos e índice aterogênico

Após o sacrifício, o sangue foi coletado e centrifugado imediatamente (3000 rpm por 10 minutos a 4°C) para obtenção do soro. O soro foi armazenado a -80°C até a análise da concentração total de triglicérides (TGL), Colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL).

As concentrações de TGL, CT e HDL foram determinadas pelo kit para análise Laborlab[®] (Brasil) com sensibilidade de 0,7 µmol/L, 0,14 µmol/L e 0,5 µmol/L, respectivamente.

Lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL) foi determinada através do cálculo de TGL pela fórmula de FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON (1972):

$$\text{VLDL} = \text{TGL}/5$$

(FRIEDEWALD et al., 1972).

A concentração sérica de LDL foi determinada pela fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TGL} \times 0.2)$$

(FRIEDEWALD et al., 1972).

O índice aterogênico (IA) foi determinado de acordo com as descrições de KAMGANG et al., (2005).

$$\text{IA} = \text{CT} - \text{HDL}/\text{CT}$$

(KAMGANG et al., 2005)

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. A análise estatística foi inicialmente realizada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de homocedasticidade (critério de Barlet). Todas as variáveis apresentaram distribuição normal e homocedasticidade, Anova two-way foi usada para comparar as variáveis, levando-se em consideração dois fatores intervenientes (treinamento de força e ovariectomia).

Foi aplicado o teste post-hoc de Tukey nos eventos de F ratio significante ($p < 0.05$). todos os procedimentos estatísticos foram realizados no pacote estatístico Statistica® 6.1 (Stat. Soft Inc., Tulsa, OK, USA) e foi usado alfa de 0.05.

6. RESULTADOS

6.1 Massa corporal

A massa corporal dos animais não apresentou nenhuma interação estatisticamente significativa entre as intervenções. Isso indica que o aumento na massa corporal da semana 1 para a semana 12 foi similar para todos os grupos (Tabela 1). Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa quando feita a comparação intergrupos. (Tabela 1)

Grupos experimentais (n=10 por grupo)	Semana 1	Semana 12
Sed-Intacto	247,7 ± 3,5	301,1 ± 8,8 ^a
Sed-Ovx	249,0 ± 7,4	283,0 ± 9,7 ^a
CrônicoEx-Intacto	246,9 ± 7,0	289,0 ± 8,2 ^a
CrônicoEx-Ovx	246,3 ± 3,5	292,6 ± 6,4 ^a

Tabela 1. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força na massa corporal (g) dos animais na semana 1 e semana 12.

Os valores estão apresentados pela média ± erro padrão da média. ^a Diferença estatisticamente significativa comparado a semana 1. $p \leq 0,05$.

6.2 Carga máxima

Para a carga máxima durante as 12 semanas de treinamento, não houve nenhuma interação entre grupo e tempo, indicando que os grupos CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx aumentaram a capacidade máxima de carregamento de maneira similar durante o treinamento (Figura 12). As cargas aumentaram após a semana 6 e semana 12 quando comparado com a semana 1, e após a semana 12 comparado com a semana 6. Deste modo, não houve nenhuma diferença nas cargas máximas entre ambos os grupos treinados em força cronicamente no período de 12 semanas. (Figura 12)

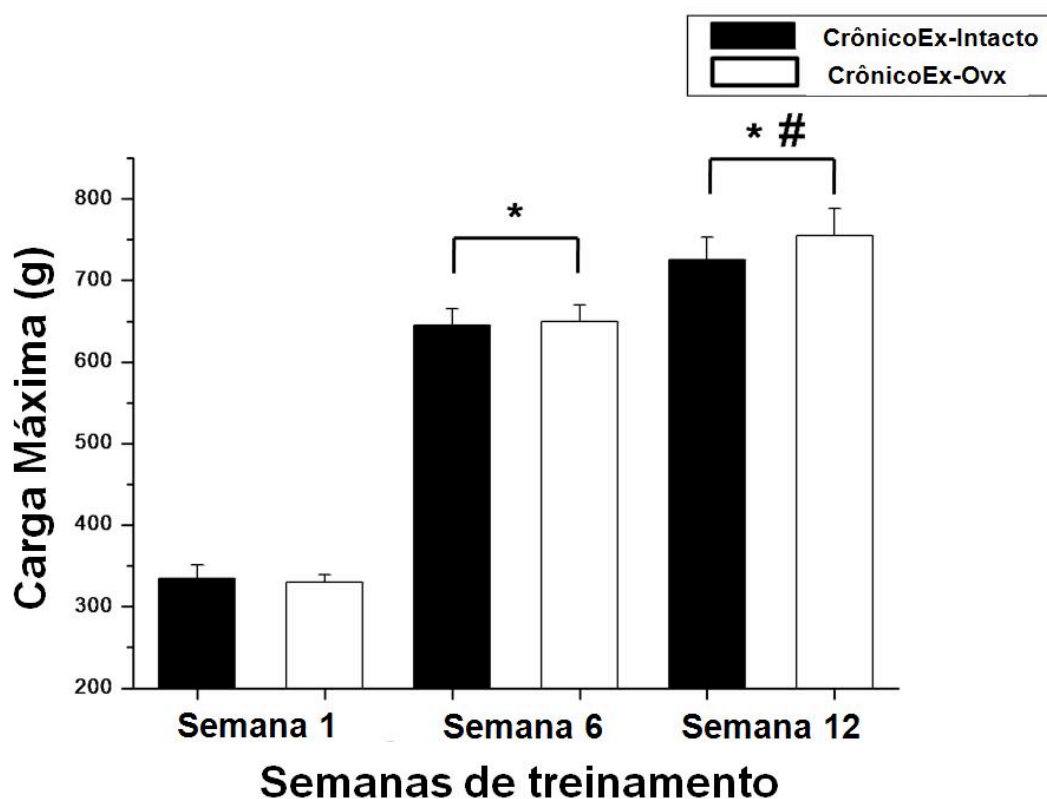


Figura 12. Carga máxima dos grupos CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx nas semanas 1, 6 e 12. Os valores estão apresentados pela média \pm erro padrão da média, $p \leq 0,05$ ($n = 10$ por grupo). * Diferença estatisticamente significativa comparado com a semana 1; # Diferença estatisticamente significativa entre a semana 6 e semana 12.

6.3 Conteúdo lipídico do Fígado

Houve interação estatisticamente significativa entre os grupos para o conteúdo lipídico do fígado. O grupo CrônicoEx-Intacto apresentou conteúdo lipídico no fígado menor e estatisticamente diferente do grupo Sed-Intacto ($p=0,001$), Sed-Ovx ($p=0,001$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$). O grupo Sed-Ovx apresentou maior conteúdo lipídico do que os grupos Sed-Intacto ($p=0,036$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$) (Figura 13).

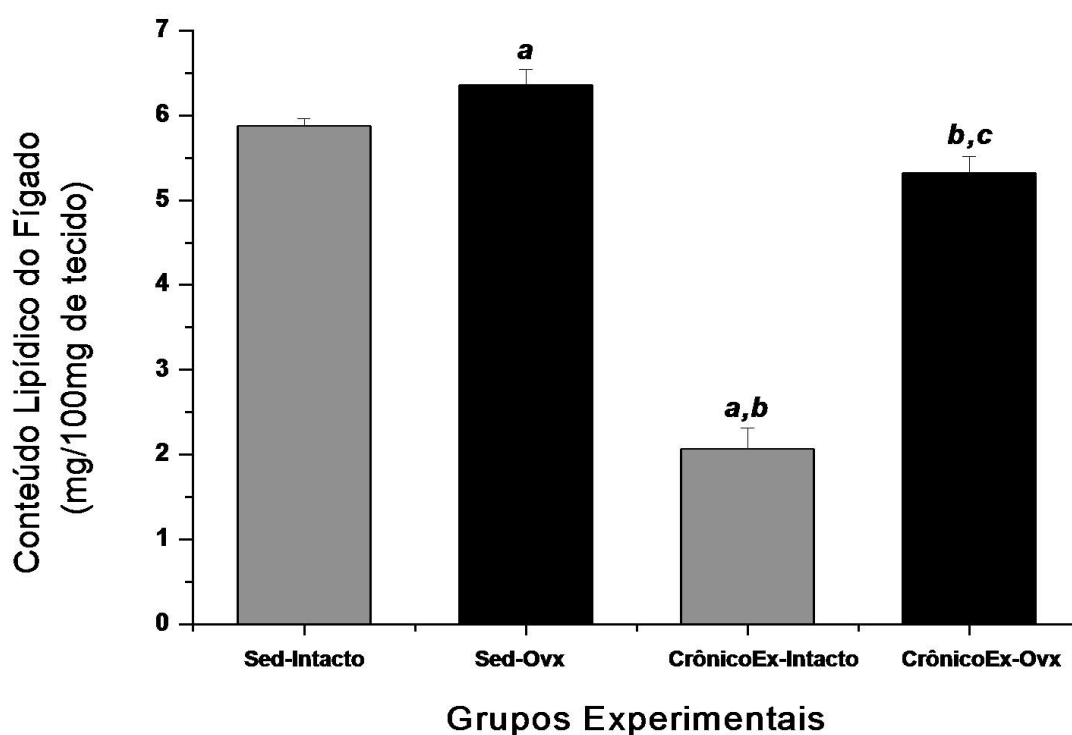


Figura 13. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força no conteúdo lipídico do fígado ($n = 10$ cada grupo). Os valores são apresentados pela média \pm erro padrão da média. $p \leq 0.05$. ^a diferença estatisticamente significativa comparado com Sed-Intacto, ^b comparado com Sed-Ovx, ^c comparado com CrônicoEx-Intacto.

6.4 Conteúdo lipídico do Coração

O grupo Sed-Ovx apresentou maior conteúdo lipídico do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,017$). O grupo CrônicoEx-Intacto exibiu menor conteúdo lipídico do que os grupos Sed-Intacto ($p=0,001$), Sed-Ovx ($p=0,001$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$) como mostrado na figura 14. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,156$) entre o grupo CrônicoEx-Ovx e Sed-Ovx. (figura 14)

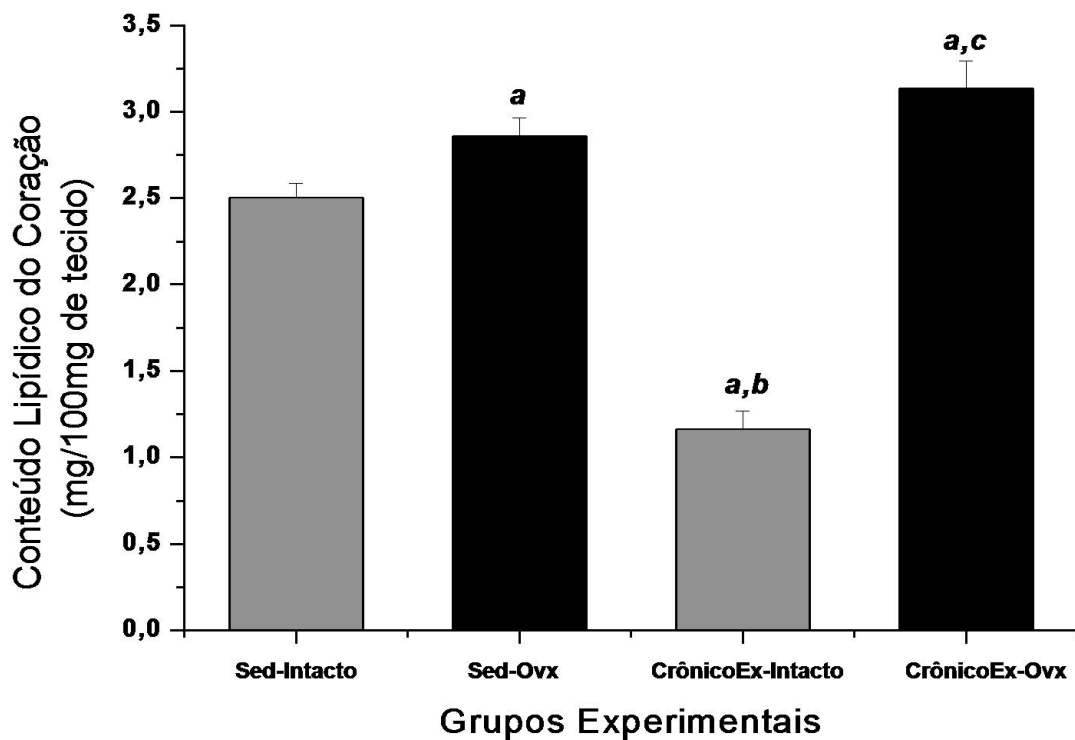


Figura 14. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força no conteúdo lipídico do Coração. ($n = 10$ cada grupo). Os valores são apresentados pela média \pm erro padrão da média. $p \leq 0,05$. ^a diferença estatisticamente significante comparado com Sed-Intacto, ^b comparado com Sed-Ovx, ^c comparado com CrônicoEx-Intacto.

6.5 Conteúdo lipídico dos músculos esqueléticos

Foi encontrada interação estatisticamente significativa entre as intervenções e grupos para todos os músculos. O grupo CrônicoEx-intacto exibiu menor de lipídio nos músculos sóleo, gastrocnêmio, EDL e TA (Figura 15), do que os outros grupos experimentais.

O grupo Sed-Ovx apresentou maior conteúdo lipídico em todos os músculos analisados quando comparado ao grupo Sed-intacto. Adicionalmente, houve interação estatisticamente significativa entre as intervenções (treinamento de força e estado ovariano), indicando que o conteúdo lipídico modificou-se diferentemente, dependendo o estado ovariano. O grupo CrônicoEx-Intacto apresentou menor conteúdo lipídico do que o grupo experimental CrônicoEx-Ovx para os músculos sóleo ($p=0,001$) e TA ($p=0,001$) (figura 15)

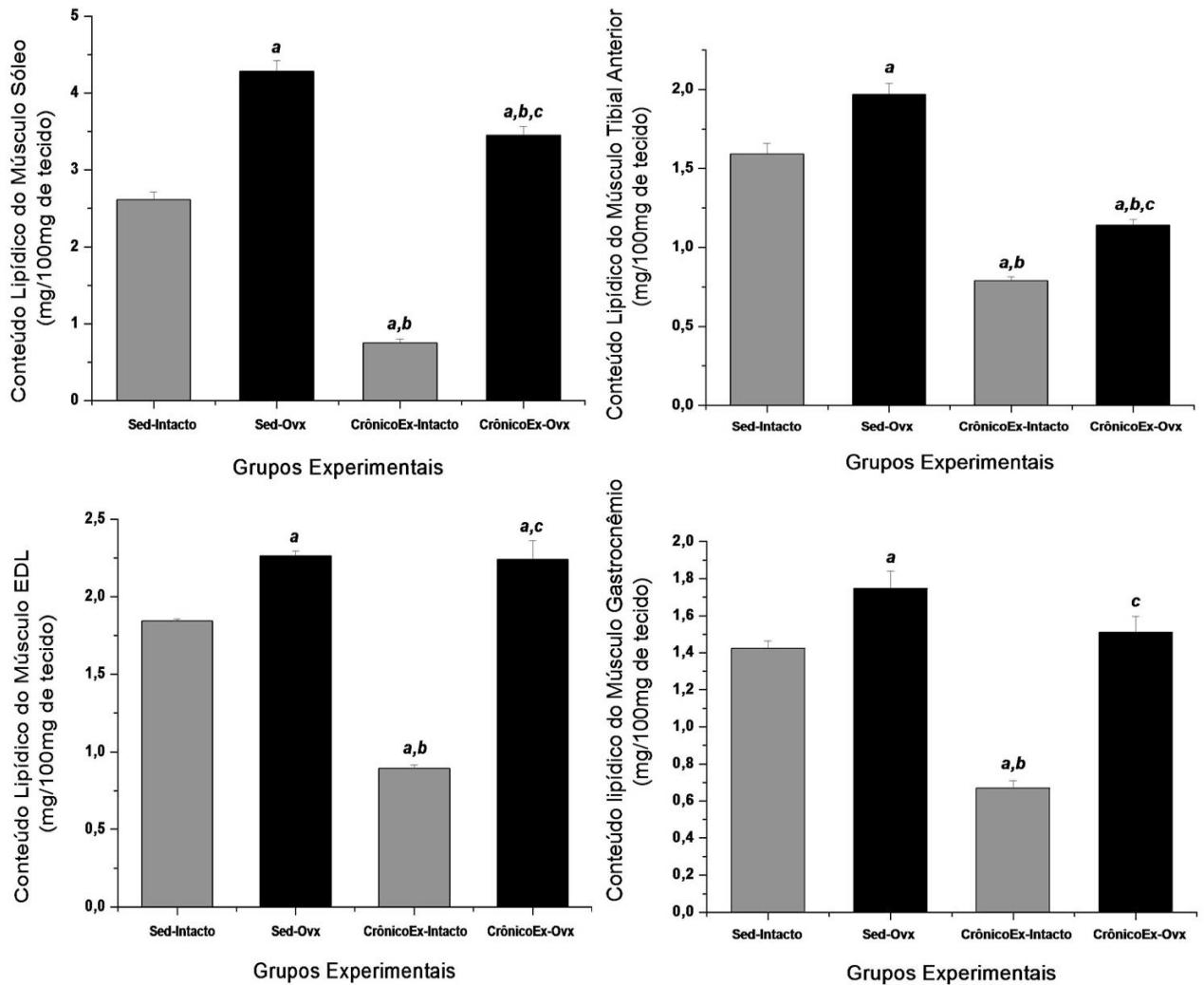


Figura 15. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força no conteúdo lipídico dos músculos Sóleo, Tibial Anterior (TA), extensor Longo dos Dedos (EDL) e gastrocnêmio nos grupos experimentais. Os valores são apresentados pela média ± erro padrão da média. $p \leq 0.05$. ^a diferença estatisticamente significante comparado com Sed-Intacto, ^b comparado com Sed-Ovx, ^c comparado com CrônicoEx-Intacto.

6.6 Peso dos depósitos de gordura

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais no depósito de gordura Urogenital (Tabela 2). O grupo Sed-Ovx apresentou maior depósito de gordura do que os grupos Sed-Intacto ($p=0,001$), CrônicoEx-Intacto ($p=0,001$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$). Não existiram diferença estatisticamente significativa entre os grupos CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx ($p=0,270$) no depósito de gordura mesentérico.(Tabela 2).

O grupo Sed-Ovx apresentou maior depósito de gordura retroperitoneal do que o grupo Sed-Intacto ($p=0.039$), CrônicoEx-Intacto ($p=0,001$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,045$) (Tabela X). O grupo CrônicoEx-Intacto exibiu menor depósito de gordura retroperitoneal do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,040$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0.045$). Entretanto, na soma dos três depósitos de gordura (urogenital, mesentérico e retroperitoneal), nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos experimentais. (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos da ovariectomia e treinamento de força no peso relativo dos tecidos adiposos (g/100 g do peso corporal).

	Sed-Intacto	Sed-Ovx	CrônicoEx-Intacto	CrônicoEx-Ovx
URO	2.37 ± 0.11	2.59 ± 0.28	2.35 ± 0.09	2.49 ± 0.27
MES	1.19 ± 0.03	1.63 ± 0.09 ^a	1.17 ± 0.03 ^b	1.17 ± 0.04 ^b
RET	1.21 ± 0.03	1.64 ± 0.08 ^a	1.12 ± 0.01 ^{a,b}	1.24 ± 0.04 ^{b,c}

Valores apresentados como média ± erro padrão da média. $p \leq 0.05$. ^a diferença estatisticamente significativa comparado com Sed-Intacto, ^b comparado com Sed-Ovx, ^c comparado com CrônicoEx-Intacto. URO = Urogenital; MÊS = Mesentérica; RET = Retroperitoneal.

6.7 Perfil lipídico

Houve interação estatisticamente significativa entre as intervenções (treinamento de força X estado ovariano) para a concentração de triglicerídeos. O grupo Sed-Ovx apresentou menor concentração de triglicerídeos ($p=0,002$) do que o grupo Sed-Intacto. O grupo CrônicoEx-Intacto exibiu menor concentração de triglicerídeos do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,001$), Sed-Ovx ($p=0,001$) e CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$) (Tabela 3). Houve interação significativa entre as intervenções e grupos para colesterol total, e HDL. O grupo Sed-Ovx exibiu maior concentração de colesterol do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,004$; tabela 3). A concentração de colesterol foi menor no grupo CrônicoEx-Intacto comparado com CrônicoEx-Ovx ($p=0,024$) (Tabela 3).

A concentração de HDL foi maior no grupo Sed-Intacto do que o grupo Sed-Ovx ($p=0,001$) e menor no grupo CrônicoEx-Ovx do que CrônicoEx-Intacto ($p=0,001$). O grupo CrônicoEx-Ovx apresentou maior concentração de HDL do que o grupo Sed-Ovx ($p=0,010$) (Tabela 3). Existiu interação significativa entre intervenção e grupos, sendo que a concentração de VLDL foi maior no grupo Sed-Intacto do que Sed-Ovx. ($p=0,003$) e menor no grupo CrônicoEx-Intacto do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,001$), Sed-Ovx ($p=0,001$) CrônicoEx-Ovx ($p=0,001$).

Adicionalmente, a concentração de LDL foi maior no grupo Sed-Ovx do que o grupo Sed-Intacto ($p=0,001$) e menor no grupo CrônicoEx-Intacto quando comparado com o grupo Sed-Intacto, Sed-Ovx e CrônicoEx-Ovx ($p=0,020$; $p=0,001$; e $p=0,004$, respectivamente) (Tabela 3). Houve interação significativa entre intervenções e grupos para o índice aterogênico. O grupo Sed-Ovx apresentou maior índice aterogênico do que os grupos Sed-Intacto, CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx ($p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,047$, respectivamente). O grupo CrônicoEx-Intacto exibiu menor índice aterogênico do que os grupos Sed-Intacto e CrônicoEx-Ovx ($p=0,048$ e $p=0,002$, respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 3. Efeitos da ovariectomia e do treinamento de força nas concentrações séricas de TGL, CT, HDL, VLDL, LDL e IA.

	Sed-Intact	Sed-Ovx	CrônicoEx-Intact	CrônicoEx-Ovx
TGL (nmol/l)	1,48 ± 0,05	1,23 ± 0,14 ^a	0,68 ± 0,07 ^{a,b}	1,39 ± 0,13 ^c
CT (nmol/l)	2,17 ± 0,07	2,74 ± 0,15 ^a	2,11 ± 0,07 ^b	2,44 ± 0,11 ^{a,b,c}
HDL (nmol/l)	0,61 ± 0,04	0,44 ± 0,01 ^a	1,06 ± 0,08 ^{a,b}	0,77 ± 0,04 ^{a,b,c}
VLDL (nmol/l)	0,29 ± 0,01	0,25 ± 0,03 ^a	0,13 ± 0,01 ^{a,b}	0,27 ± 0,02 ^c
LDL (nmol/l)	1,26 ± 0,09	2,00 ± 0,15 ^a	0,92 ± 0,31 ^{a,b}	1,39 ± 0,10 ^{b,c}
IA	1,88 ± 0,09	2,57 ± 0,17 ^a	1,61 ± 0,08 ^{a,b}	2,13 ± 0,11 ^{b,c}

Valores apresentados como média ± erro padrão da média. $p \leq 0.05$. ^a diferença estatisticamente significativa comparado com Sed-Intact, ^b comparado com Sed-Ovx, ^c comparado com CrônicoEx-Intact. TGL (Triglicerídeos); CT (Colesterol Total); HDL (Lipoproteína de alta densidade); VLDL (Lipoproteína de muito baixa densidade); LDL (Lipoproteína de baixa densidade); AI (Índice aterogênico)

7. DISCUSSÃO

O propósito deste estudo foi analisar a influência do treinamento de força e ovariectomia no conteúdo lipídico no músculo esquelético, coração e depósitos de gordura intra-abdominal e perfil lipídico. Nossa hipótese inicial foi parcialmente confirmada, sendo que o treinamento de força diminuiu o conteúdo lipídico no fígado, depósitos de gordura mesentérico e retroperitoneal, músculos sóleo e tibial anterior. Além disso, o treinamento de força promoveu mudanças positivas no acúmulo de gordura tecidual, perfil lipídico e índice aterogênico.

No presente estudo, o estado hormonal ovariano exerceu forte influência no acúmulo de gordura, evidenciado pelo aumento do conteúdo de lipídios hepático e depósito de gordura em ratas ovariectomizadas. Entretanto, o protocolo de treinamento de força proposto foi capaz de reduzir parcialmente o conteúdo de lipídios do fígado, até mesmo na ausência dos hormônios ovarianos. (figura 13). Vários estudos têm demonstrado a relação entre esteatose hepática e aumento da gordura intra-abdominal e hepática, como resultado da ovariectomia e menopausa. (PAQUETTE et al., 2007; BARSALANI et al., 2008; CORRIVEAU et al., 2008; PIGHON et al., 2009)

Existem fortes evidências demonstrando que o acúmulo de gordura no fígado e intra-abdominal em ratas ovariectomizadas está associado com aumento da ingestão de alimentos (LATOURE; SHINODA; LAVOIE, 2001; SHINODA; LATOURE; LAVOIE, 2002; PAQUETTE et al., 2008), desbalanço entre as vias de síntese e oxidação de lipídios (BARSALANI et al., 2008; PAQUETTE et al., 2008; PAQUETTE et al., 2009) e diminuição da oxidação de ácidos graxos (PAQUETTE et al., 2009).

Corriveau et al., (2008) e Pighon et al., (2009) demonstraram que o treinamento de força atenua o acúmulo de tecido adiposo e gordura hepática, depois de um período de restrição alimentar em ratas ovariectomizadas. Neste sentido, existem crescentes evidências que o treinamento de força estimula a oxidação lipídica no fígado, devido a ativação da via AMPK (PARK et al., 2002; LAVOIE; GAUTHIER, 2006; CORRIVEAU et al., 2008) e regulação negativa de enzimas lipogênicas pela expressão de genes hepáticos (GRIFFITHS et al., 1993; PAQUETTE et al., 2008).

Um estudo sobre a expressão de fatores transcricionais chave relacionados com a regulação lipídica pelo fígado como PPAR α , SREBP-1c e SCD-1 (PAQUETTE et al., 2008), demonstraram diminuição no sistema de oxidação lipídica associados com o a regulação negativa da expressão de ARNm do PPAR α e um aumento na expressão de fatores

transcricionais de lipogênese (SREBP-1 and SCD-1) em ratas ovariectomizadas (PAQUETTE et al., 2008). Além disso, já foi mostrado pela literatura que exercícios exaustivos diminuem SCD-1 no fígado de camundongos. (DOBRZYN et al., 2005)

Desse modo, especulamos que o treinamento de força possa induzir a ativação da AMPK com decréscimo na expressão de fatores de transcrição relacionados com a lipogênese, melhorar a oxidação da gordura no fígado e conseqüentemente, reduzir o conteúdo lipídico do fígado.

De acordo com Pighon et al., (2009) existe a participação de vários grupos musculares no programa de treinamento de força usado em ratos. Interessantemente, o presente estudo demonstrou que o treinamento de força foi eficiente para promover a diminuição do conteúdo lipídico no músculo esquelético (Figura 12). Os decréscimos observados nos músculos sóleo e tibial anterior nos grupos treinados (CrônicoEx-Intacto e CrônicoEx-Ovx) sugerem que o conteúdo lipídico muscular pode ser afetado pela ativação muscular durante a subida e a característica metabólica oxidativa do músculo. A ativação da via AMPK pode ter influenciado o conteúdo de lipídio do tecido adiposo e muscular pela estimulação da oxidação de gorduras durante e depois do exercício. (LAVOIE; GAUTHIER, 2006). Outro possível mecanismo são as alterações metabólicas induzidas pelas catecolaminas, o qual é relacionado com a oxidação lipídica do tecido adiposo visceral, devido ao aumento da atividade da função do adrenoreceptor β -3 e diminuição da função do adrenoreceptor α -2 (CHAPADOS et al., 2008)

Corriveau et al., (2008) e Pighon et al., (2009) observaram diminuição nos depósitos de gordura em ratas ovariectomizadas submetidas ao treinamento de força. De acordo com Pighon et al., (2009) a diminuição observada no acúmulo de gordura no fígado é acompanhada por uma alteração similar no tecido adiposo de ratas ovariectomizadas. Os resultados deste estudo corroboram dados da literatura, uma vez que, os resultados encontrados demonstraram que o treinamento de força diminuiu o peso dos depósitos de gordura mesentérico e retroperitoneal.

Outra conseqüência fisiológica da ovariectomia e menopausa é o acúmulo de gordura visceral, um risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica, o qual é associado com várias anormalidades metabólicas sistêmicas, como por exemplo, dislipidemia, resistência a insulina, diabetes mellitus e hipertensão (TOTH et al., 2000; VOTRUBA; JENSEN, 2007; CHAPADOS et al., 2008). Portanto, os resultados apresentados neste estudo são promissores no sentido de fornecer informações relevantes sobre o efeito de treinamento de força e a redução dos depósitos de gordura em ratas ovariectomizadas. (Tabela 2)

A Ovariectomia também modificou o perfil lipídico sérico, visto que, aumentou a concentração de colesterol total, LDL, e diminuiu a concentração de TGL, VLDL e HDL (Tabela 3). Os resultados obtidos neste estudo confirmam evidências que a ovariectomia afeta negativamente o perfil lipídico (LIU et al., 2004; PAQUETTE et al., 2007; CORRIVEAU et al., 2008). A alteração do perfil lipídico é fortemente associado com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (MEDINA et al., 2003) e perfil aterogênico em mulheres pós-menopausa (SCHNEIDER et al., 2006). Por outro lado, os resultados observados neste estudo demonstram que o treinamento de força aumentou a concentração de HDL e diminuiu o colesterol total e a concentração de LDL, independentemente o estado ovariano. (Tabela 3). Estes resultados podem ser relacionados aos baixos níveis de gordura no fígado, depósitos de gordura e conteúdo lipídico muscular, diminuindo a disponibilidade de ácidos graxos não esterificados, resultando na melhora do perfil lipídico. (LAVOIE; GAUTHIER, 2006).

O índice aterogênico (IA) é um parâmetro usado para determinar o risco do desenvolvimento de aterosclerose. Este parâmetro é influenciado pelo HDL, concentração total de colesterol, refletindo o equilíbrio entre o risco e a ação protetora das lipoproteínas (DOBIASOVA, 2004). Alguns estudos utilizaram este parâmetro para verificar o índice aterogênico em homens e animais (KAMGANG et al., 2005). Desse modo, os resultados deste trabalho demonstram que a ovariectomia aumenta o índice aterogênico e o treinamento de força promoveu diminuição deste parâmetro, indicando uma ferramenta em potencial para proteção para diminuir o risco de desenvolvimento de aterosclerose.

Além disso, o estado ovariano demonstrou forte influência no conteúdo lipídico do coração, verificado pelo aumento da deposição de gordura no coração de ratas ovariectomizadas. De fato, tem sido demonstrado que o estrogênio previne lesões no miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda (PAQUETTE et al., 2007). O protocolo proposto falhou em reverter o acúmulo de gordura no coração induzido pela ovariectomia. Assim, os resultados apresentados neste estudo sugerem que o efeito cardioprotetor do treinamento de força no conteúdo lipídico do coração depende da presença de estrogênio. Entretanto, o treinamento de força foi capaz de diminuir o conteúdo lipídico do coração no grupo treinado intacto cronicamente, ao contrário do que aconteceu com as ratas ovariectomizadas. (Figura 14).

O presente estudo não objetivou estudar os efeitos da ingestão alimentar no acúmulo de gordura tecidual em animais ovariectomizadas. Portanto, a ingestão alimentar não foi monitorada, o que pode ser considerado uma limitação do estudo. Vários estudos

demonstraram que existe um aumento da ingestão alimentar e ganho de peso em ratas ovariectomizadas. (SHINODA; LATOUR; LAVOIE, 2002; PAQUETTE et al., 2007; BARSALANI et al., 2008; PAQUETTE et al., 2009). Entretanto, um recente estudo do nosso grupo de pesquisa não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre ratas intactas e ovariectomizadas. (PRESTES et al., 2009). A publicação destes dados, associados com os resultados do presente estudo indica que o treinamento de força promoveu mudanças positivas na massa corporal dos animais.

Em outro estudo do nosso grupo de pesquisa submetido para publicação, foi encontrado que ratas ovariectomizadas sedentárias exibiam uma menor área de secção transversa dos músculos sóleo e tibial anterior comparado com o grupo sedentário intacto. Além disso, existiu um aumento estatisticamente significante na área de secção transversa dos músculos sóleo e tibial anterior depois de 12 semanas de treinamento de força em ratas ovariectomizadas e intactas. Embora a ingestão alimentar não monitorada, os resultados mencionados acima podem confirmar que o treinamento de força é um instrumento protetor contra os efeitos deletérios da ovariectomia e menopausa.

8. CONCLUSÃO

O presente estudo indica claramente os benefícios potências do treinamento de força como uma importante estratégia alternativa para controlar os efeitos da ovariectomia e menopausa nos depósitos de gordura, perfil lipídico e conteúdo lipídico tecidual. Esses achados levantam perspectivas clinicamente interessantes para prevenir o efeito deletério no metabolismo associado com a diminuição dos hormônios ovarianos. Desse modo sugerimos futuros estudos com mulheres pós-menopausadas e controle da ingestão alimentar para confirmar os efeitos positivos do treinamento de força nos parâmetros sistêmicos e deposição de gordura tecidual.

REFERÊNCIAS

ADAM, S. K.; DAS, S.; SOELAIMAN, I. N.; UMAR, N. A.; JAARIN K. Consumption of repeatedly heated soy oil increases the serum parameters related to atherosclerosis in ovariectomized rats. *Tohoku. J. Exp. Med.*, v. 215, n. 3, p. 219-26, 2008.

BARRY, B. K.; CARSON, R. G. The consequences of resistance training for movement control in older adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 59, n. 7, p. 730-54, 2004.

BARSALANI, R.; PIGHON, A.; RABASA-LHORET, R.; YASARI, S.; LAVOIE, J. M. Liver of ovariectomized rats is resistant to resorption of lipids. *Physiol. Behav.*, v. 95, n. 1-2, 216-21, 2008.

BLOCK, E. (1952). Quantitative Morphological Investigations of the Follicular System in Women - Variations at Different Ages. *Acta. Anatomica.*, v. 14, n. 1-2, p. 108-123, 1952.

BOCALINI, D. S.; SERRA, A. J.; DOS SANTOS, L.; MURAD, N.; LEVY, R. F. Strength training preserves the bone mineral density of postmenopausal women without hormone replacement therapy. *J. Aging. Health.*, v. 21, n. 3, p. 519-27, 2009.

BROCHU, M.; MALITA, M. F.; MESSIER, V.; DOUCET, E.; STRYCHAR, I.; LAVOIE, J. M.; PRUD'HOMME, D.; RABASA-LHORET, R. Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 94, n. 9, p. 3226-33, 2009.

CALMELS, P.; VICO, L.; ALEXANDRE, C.; MINAIRE, P. Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v. 70, n. 2, p. 180-6, 1995.

CANDERELLI, R.; LECCESSE, L. A.; MILLER, N. L.; UNRUH DAVIDSON, J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J. Am. Acad. Nurse. Pract.*, v. 19, n. 12, p. 635-41, 2007.

CARR, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 88, n. 6, p. 2404-11, 2003.

CHAPADOS, N.; COLLIN, P.; IMBEAULT, P.; CORRIVEAU, P.; LAVOIE, J. M. Exercise training decreases in vitro stimulated lipolysis in a visceral (mesenteric) but not in the retroperitoneal fat depot of high-fat-fed rats. *Br. J. Nutr.*, v. 100, n. 3, p. 518-25, 2008.

CINTI, S. The adipose organ. Prostaglandins. *Leukot. Essent. Fatty. Acids.*, v. 73, n. 1, p. 9-15, 2005.

COOPER, R.; MISHRA, G.; CLENNELL, S.; GURALNIK, J.; KUH, D. Menopausal status and physical performance in midlife: findings from a British birth cohort study. *Menopause.*, v. 15, n. 6, p. 1079-85, 2008.

CORRIVEAU, P.; PAQUETTE, A.; BROCHU, M.; PRUD'HOMME, D.; RABASALHORET, R.; LAVOIE, J. M. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. *Maturitas*, v. 59, n. 3, p. 259-67, 2008.

CRAMER, D. W.; XU, H.; HARLOW, B. L. (1995). Does "incessant" ovulation increase risk for early menopause? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.172, n. 2, p. 568-73, 1995.

DOBIÁSOVÁ, M. Atherogenic index of plasma [$\log(\text{triglycerides}/\text{HDL-cholesterol})$]: theoretical and practical implications. *Clin. Chem.*, v. 50, n. 7, p. 1113-5, 2004.

DOBRZYN, A.; DOBRZYN, P.; MIYAZAKI, M.; SAMPATH, H.; CHU, K.; NTAMBI, J. M. (2005). Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases CTP:choline cytidyltransferase translocation into the membrane and enhances phosphatidylcholine synthesis in liver. *J. Biol. Chem.*, v. 280, n. 24, p. 23356-62, 2005.

DÜZENLI, M. A.; OZDEMIR, K.; SOKMEN, A.; SOYLU, A.; AYGUL, N.; GEZGINC, K.; TOKAC, M. Effects of menopause on the myocardial velocities and myocardial performance index. *Circ. J.*, v. 71, n. 11, p. 1728-33, 2007.

ELAVSKY, S.; MCAULEY, E.. Personality, Menopausal Symptoms, and Physical Activity Outcomes in Middle-Aged Women. *Pers. Individ. Dif.*, v. 46, n. 2, p. 123-128. 2009.

FADDY, M. J. R.; GOSDEN, G. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum. Reprod.*, v. 11, n. 7, p. 1484-6, 1996.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FRINGS, C. S.; FENDLEY, T. W.; DUNN, R. T.; QUEEN, C. A. Improved determination of total serum lipids by the sulfo-phospho-vanillin reaction. *Clin. Chem.*, v. 18, n. 7, p. 673-4, 1972.

GALLO, D.; ZANNONI, G. F.; APOLLONIO, P.; MARTINELLI, E.; FERLINI, C.; PASSETTI, G.; RIVA, A.; MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E.; SCAMBIA, G. Characterization of the pharmacologic profile of a standardized soy extract in the ovariectomized rat model of menopause: effects on bone, uterus, and lipid profile. *Menopause*, v. 12, n. 5, p. 589-600, 2005.

GAO, Y. H.; YAMAGUCHI, M. Anabolic effect of daidzein on cortical bone in tissue culture: comparison with genistein effect. *Mol. Cell. Biochem.*, v. 194, n. 1-2, p. 93-7, 1999.

GLASER, D. L.; KAPLAN, F. S. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine*, v. 22, n. 24, 12S-16S, 1997.

GORZEK, J. F.; HENDRICKSON, K. C.; FORSTNER, J. P.; RIXEN, J. L.; MORAN, A. L.; LOWE, D. A. Estradiol and tamoxifen reverse ovariectomy-induced physical inactivity in mice. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, v. 39, n. 2, p. 248-56, 2007.

GREEVES, J. P.; CABLE, N. T.; REILLY, T.; KINGSLAND, C. Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin. Sci.*, v. 97, n. 1, p. 79-84, 1999.

GRIFFITHS, M. A.; BAKER, D. H.; NOVAKOFSKI, J. E.; JI, L. L. Effects of exercise training on diet-induced lipogenic enzymes and body composition in rats. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 12, n. 2, p. 155-61, 1993.

HARLOW, B. L.; SIGNORELLO, L. B. Factors associated with early menopause. *Maturitas*, v. 35, n. 1, p. 3-9, 2000.

HARLOW, B. L.; WISE, L. A.; OTTO, M. W.; SOARES, C. N.; COHEN, L. S. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch. Gen. Psychiatry.*, v. 60, n. 1, p. 29-36, 2003.

HORNBERGER, T. A. JR.; FARRAR, R. P. (2004). "Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat." *Can J Appl Physiol* 29(1): 16-31, 2004.

HUBAL, M. J.; INGALLS, C. P.; ALLEN, M. R.; WENKE, J. C.; HOGAN, H. A.; BLOOMFIELD, S. A. Effects of eccentric exercise training on cortical bone and muscle strength in the estrogen-deficient mouse. *J. Appl. Physiol.*, v. 98, n. 5, p. 1674-81, 2005.

KADI, F.; KARLSSON, C.; LARSSON, B.; ERIKSSON, J.; LARVAL, M.; BILLIG, H.; JONSDOTTIR, I. H. The effects of physical activity and estrogen treatment on rat fast and slow skeletal muscles following ovariectomy. *J. Muscle. Res. Cell. Motil.*, v. 23, n. 4, p. 335-9, 2002.

KALU, D. N. (1991). The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone. Miner.*, v. 15, n. 3, p. 175-91, 1991.

KAMGANG, R.; MBOUMI, R. Y.; N'DILLÉ, G. P.; YONKEU, J. N. Cameroon local diet-induced glucose intolerance and dyslipidemia in adult Wistar rat. *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, v. 69, n. 3, p. 224-30, 2005.

KANGRO, T.; HENRIKSEN, E.; JONASON, T.; LEPPERT, J.; NILSSON, H.; SÖRENSEN, S.; RINGQVIST, I. (1995). Effect of menopause on left ventricular filling in 50-year-old women. *Am. J. Cardiol.*, v. 76, n. 14, p. 1093-6, 1995.

KEMMLER, W.; LAUBER, D.; WEINECK, J.; HENSEN, J.; KALENDER, W.; ENGELKE, K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch. Intern. Med.*, v. 164, n. 10, p. 1084-91.

LATOUR, M. G.; SHINODA, M.; LAVOIE, J. M. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. *J. Appl. Physiol.*, v. 90, n. 1, p. 235-41, 2001.

LATOUR, M. G.; SHINODA, M.; LAVOIE, J. M.. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cell. Mol. Life. Sci.*, v. 63, n. 12, p. 1393-409, 2001.

LEITE, R. D.; PRESTES, J.; BERNARDES, C. F.; SHIGUEMOTO, G. E.; PEREIRA, G. B.; DUARTE, J. O.; DOMINGOS, M. M.; BALDISSERA, V.; DE ANDRADE PEREZ, S. E. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, v. 34, n. 6, p. 1079-86, 2009.

LI, H. L.; ZHU, H. M. (2005). Relationship between the age of menarche, menopause and other factors and postmenopause osteoporosis. *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.*, v. 40, n. 12, p. 796-8, 2005.

LIU, M. L.; XU, X.; RANG, W. Q.; LI, Y. J.; SONG, H. P. Influence of ovariectomy and 17beta-estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function. *Int. J. Cardiol.*, v. 97, n. 3, p. 485-93, 2004.

MALTAIS, M. L.; DESROCHES, J.; DIONNE, I. J. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet. Neuronal. Interact.*, v. 9, n. 4, p. 186-97, 2009.

MARCHESINI, G.; MARZOCCHI, R.; AGOSTINI, F.; BUGIANESI, E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 16, n. 4, p. 421-7, 2005.

MEDINA, R. A.; ARANDA, E.; VERDUGO, C.; KATO, S.; OWEN, G. I. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biol. Res.*, v. 36, n. 3-4, p. 325-41, 2003.

MORAN, L. J.; NOAKES, M.; CLIFTON, P. M.; WITTERT, G. A.; LE ROUX, C. W.; GHATEI, M. A.; BLOOM, S. R.; NORMAN, R. J. Postprandial ghrelin, cholecystokinin, peptide YY, and appetite before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 86, n. 6, p. 1603-10, 2007.

NACHTIGALL, L. E. The symptoms of perimenopause. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v. 41, n. 4, p. 921-7, 1998.

OLSON, S. H.; BANDERA, E. V.; ORLOW, I. Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a Huge review. *Am. J. Epidemiol.*, v. 165, n. 3, p. 235-45, 2007.

PAQUETTE, A.; CHAPADOS, N. A.; BERGERON, R.; LAVOIE, J. M. Fatty acid oxidation is decreased in the liver of ovariectomized rats. *Horm. Metab. Res.*, v. 41, n. 7, p. 511-5, 2009.

PAQUETTE, A.; SHINODA, M.; RABASA LHORET, R.; PRUD'HOMME, D.; LAVOIE, J. M. Time course of liver lipid infiltration in ovariectomized rats: impact of a high-fat diet. *Maturitas.*, v. 58, n. 2, p. 182-90, 2007.

PAQUETTE, A.; WANG, D.; JANKOWSKI, M.; GUTKOWSKA, J.; LAVOIE, J. M. Effects of ovariectomy on PPAR alpha, SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver. *Menopause.*, v. 15, n. 6, p. 1169-75, 2008.

PARK, H.; KAUSHIK, V. K.; CONSTANT, S.; PRENTKI, M.; PRZYBYTKOWSKI, E.; RUDERMAN, N. B.; SAHA, A. K. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. *J. Biol. Chem.*, v. 277, v. 36, p. 32571-7, 2002.

PFEILSCHIFTER, J.; KÖDITZ, R.; PFOHL, M.; SCHATZ, H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr. Rev.*, v. 23, n. 1, p. 90-119, 2002.

PFEILSCHIFTER, J.; KÖDITZ, R.; PFOHL, M.; SCHATZ, H. Changes in maximal voluntary force of human adductor pollicis muscle during the menstrual cycle. *J. Physiol.*, v. 496, n. 2, p. 551-7, 1996.

PIGHON, A.; BARSALANI, R.; YASARI, S.; PRUD'HOMME, D.; LAVOIE, J. M. Does exercise training prior to ovariectomy protect against liver and adipocyte fat accumulation in rats? *Climacteric.*, (ahead of print).

PIGHON, A.; PAQUETTE, A.; BARSALANI, R.; CHAPADOS, N. A.; RABASALHORET, R.; YASARI, S.; PRUD'HOMME, D.; LAVOIE, J. M. (2009). Resistance training attenuates fat mass regain after weight loss in ovariectomized rats. *Maturitas.*, v. 64, n. 1, 52-7, 2009.

PIGHON, A.; PAQUETTE, A.; BARSALANI, R.; CHAPADOS, N. A.; YASARI, S.; DOUCET, E.; LAVOIE, J. M. Substituting food restriction by resistance training prevents liver and body fat regain in ovariectomized rats. *Climacteric.*, v. 12, n. 2, p. 153-64, 2009.

PINES, A.; STURDEE, D. W.; BIRKHAUSER, M. H.; DE VILLIERS, T.; NAFTOLIN, F.; GOMPEL, A.; FARMER, R.; BARLOW, D.; TAN, D.; MAKI, P.; LOBO, R.; HODIS, H.; INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric.*, v. 11, n. 4, p. 267-72, 2008.

PRESTES, J.; DE CÁSSIA MARQUETI, R.; SHIGUEMOTO, G. E.; LEITE, R. D.; PEREIRA, G. B.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; BALDISSERA, V.; DE ANDRADE PEREZ, S. E. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in skeletal muscle. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, v. 34, n. 4, p. 700-6, 2009.

PRESTES, J.; SHIGUEMOTO, G.; BOTERO, J. P.; FROLLINI, A.; DIAS, R.; LEITE, R.; PEREIRA, G.; MAGOSSO, R.; BALDISSERA, V.; CAVAGLIERI, C.; PEREZ S.). Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly postmenopausal women. *J. Sports. Sci.*, v. 3, p. 1-9, 2009 .

RIGGS, B. L.; KHOSLA, S.; MELTON, L. J. 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone. Miner. Res.*, v. 13, n. 5, p. 763-73, 1998.

SCHILLACI, G.; VERDECCHIA, P.; BORGIONI, C.; CIUCCI, A.; PORCELLATI, C. (1998). Early cardiac changes after menopause. *Hypertension.*, v. 32, n. 4, p. 764-9, 1998.

SCHNEIDER JG, TOMPKINS C, BLUMENTHAL RS, MORA S. (2006). The metabolic syndrome in women. *Cardiol. Rev.*, v. 14, n. 6, p. 286-91, 2006.

SHIGUEMOTO, G. E.; ROSSI, E. A.; BALDISSERA, V.; GOUVEIA, C. H.; DE VALDEZ VARGAS, G. M.; DE ANDRADE PEREZ, S. E. Isoflavone-supplemented soy yoghurt associated with resistive physical exercise increase bone mineral density of ovariectomized rats. *Maturitas.*, v. 57, n. 3, p. 261-70, 2007.

SHINODA, M.; LATOUR, M. G.; LAVOIE, J. M. Effects of physical training on body composition and organ weights in ovariectomized and hyperestrogenic rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 26, n. 3, p. 335-343, 2002.

SIPILÄ, S.; TAAFFE, D. R.; CHENG, S.; PUOLAKKA, J.; TOIVANEN, J.; SUOMINEN, H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin. Sci.*, v. 101, n. 2, p. 147-57, 2001.

SKELTON, D. A.; PHILLIPS, S. K.; BRUCE, S. A.; NAYLOR, C. H.; WOLEDGE, R. C. Hormone replacement therapy increases isometric muscle strength of adductor pollicis in post-menopausal women. *Clin. Sci.*, v. 96, n. 4, p. 357-64, 1999.

SØRENSEN, H. A.; JØRGENSEN, N. R.; JENSEN, J. E.; RASMUSSEN, A. M.; HANSEN, B.; NIELSEN, S. P.; SØRENSEN, O. H. Comparison of quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in estrogen-treated early postmenopausal women. *J. Clin. Densitom.*, v. 4, n. 2, p. 97-104, 2001.

STEFANICK, M. L.; ANDERSON, G. L.; MARGOLIS, K. L.; HENDRIX, S. L.; RODABOUGH, R. J.; PASKETT, E. D.; LANE, D. S.; HUBBELL, F. A.; ASSAF, A. R.; SARTO, G. E.; SCHENKEN, R. S.; YASMEEN, S.; LESSIN, L.; CHLEBOWSKI, R. T.; WHI INVESTIGATORS. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.*, v. 295, n. 14, p. 1647-57, 2006.

STEINBERG, F. M.; GUTHRIE, N. L.; VILLABLANCA, A. C.; KUMAR, K.; MURRAY, M. J. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 1, p. 123-30, 2003.

SUBBIAH, M. T. Mechanisms of cardioprotection by estrogens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 217, n. 1, p. 23-9, 1998.

TAYLOR, M. Alternatives to conventional hormone replacement therapy. *Compr. Ther.*, v. 23, n. 8, p. 514-32, 1997.

TE VELDE, E. R.; PEARSON, P. L. The variability of female reproductive ageing. *Hum. Reprod. Update.*, v. 8, n. 2, p. 141 - 154, 2002.

TOTH MJ, TCHERNOF A, ROSEN CJ, MATTHEWS DE, POEHLMAN ET. Regulation of protein metabolism in middle-aged, premenopausal women: roles of adiposity and estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, n. 4, p. 1382-7, 2000.

TURNER, A. S. Animal models of osteoporosis--necessity and limitations. *Eur. Cell. Mater.*, v. 22, n. 1, p. 66-81, 2001.

VÖLZKE, H.; SCHWARZ, S.; BAUMEISTER, S. E.; WALLASCHOFSKI, H.; SCHWAHN, C.; GRABE, H. J.; KOHLMANN T, JOHN U, DÖREN M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut.*, v. 56, n. 4, p. 594-5, 2007.

VOORHUIS, M.; ONLAND-MORET, N. C.; VAN DER SCHOUW, Y. T.; FAUSER, B. C.; BROEKMANS, F. J. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.*, 2010 (ahead of print)

VOTRUBA, S. B.; JENSEN, M. D. Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism." *Annu. Rev. Nutr.* v. 27, p. 149-63, 2007.

ZACHARIEVA S, KIRILOV G, KALINOV K, SHIGARMINOVA R, NACHEV E, ORBETZOVA M, ATANASSOVA I. (2002). Effect of different hormone replacement therapy regimens on circadian blood pressure profile and active renin in postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.*, v. 16, n. 6, p. 461-7, 2002.