

TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO EM CAMUNDONGOS HIPERCOLESTEROLÊMICOS: IMPACTO SOBRE O COMPRIMENTO ÓSSEO

Themis Moura Cardinot^{1,2}
Ana Lochabel Soares Moretti¹
Carolina de Albuquerque Correia²
Priscyanne Barreto Siqueira²
Márcia Kiyomi Koike¹
Patrícia Chakur Brum³
Heraldo Possolo de Souza¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, Brasil.

³Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Dislipidemia tem sido implicada em redução de densidade mineral óssea e maior risco de osteoporose e fraturas, enquanto o exercício físico tem sido relacionado ao efeito oposto. No entanto, não há menção da influência do exercício físico e da dislipidemia sobre o comprimento ósseo. O objetivo desse trabalho foi investigar se um programa de treinamento físico aeróbico altera o crescimento ósseo em camundongos LDLr^{-/-} hipercolesterolêmicos. Com 16 semanas de vida e níveis normais de colesterol, os camundongos foram divididos em grupos que receberam dieta normal ou hiperlipídica por 14 semanas. O treinamento físico foi iniciado concomitante ao início da dieta. O treinamento físico aeróbico moderado foi realizado em esteira rolante, por 60 min, 5 dias/sem, por 14 semanas. O colesterol total foi dosado por métodos enzimáticos. Comprimento de fêmur e tíbia do membro posterior esquerdo foi medido com paquímetro digital. A estatística foi feita com Anova two-way para comparações entre grupos. O treinamento físico nos camundongos que receberam dieta normal diminuiu os níveis plasmáticos de colesterol quando comparado ao grupo sedentário de mesma dieta e não influenciou no comprimento ósseo do fêmur e da tíbia. O consumo de dieta hiperlipídica provocou aumento significativo dos níveis plasmáticos de colesterol nos camundongos sedentários e o treinamento físico inibiu parcialmente esse aumento, mas não influenciou no comprimento ósseo do fêmur e da tíbia. Apenas camundongos sedentários hipercolesterolêmicos apresentaram fêmur maior que os camundongos sedentários de dieta normal. O treinamento físico aeróbico não alterou o comprimento ósseo em camundongos hipercolesterolêmicos.

Palavras-chave: Anatomia & histologia. Ossos. Exercício. Hipercolesterolemia. Camundongos.

AEROBIC PHYSICAL TRAINING IN HYPERCHOLESTEROLEMIC MICE: IMPACT ON BONE LENGTH

ABSTRACT

Dyslipidemia has been implicated in the reduction of bone mineral density and increased risk of osteoporosis and fractures, while physical exercise has been related to the opposite effect. However, there is no mention of the influence of physical exercise and dyslipidemia on bone length. The objective of this work was to investigate whether a program of aerobic physical training alters bone growth in hypercholesterolemic mice. With 16 weeks of life and normal levels of cholesterol, mice were divided into groups that received normal diet or high-fat diet for 14 weeks. The physical training was initiated concomitant to the beginning of the diet. Moderate aerobic physical training was performed on a treadmill for 60 min, 5 days/week, for 14 weeks. Total cholesterol was determined by enzymatic methods. Length of the femur and tibia of the left

hind limb was measured with a digital caliper. Statistical analysis was performed with two-way ANOVA for comparisons between groups. Physical training in mice that received normal diet decreased plasma levels of cholesterol when compared to the sedentary group of the same diet and did not influence the bone length of femur and tibia. The consumption of a high-fat diet caused a significant increase of cholesterol plasma levels in sedentary mice and the physical training partially inhibited this increase, but did not influence the bone length of femur and tibia. Only sedentary hypercholesterolemic animals exhibited femur greater than the sedentary animals on a normal diet. Aerobic physical training did not alter bone length in hypercholesterolemic mice.

Keywords: Anatomy & histology. Bones. Exercise. Hypercholesterolemia. Mice.

INTRODUÇÃO

O exercício físico, principalmente o aeróbico, promove inúmeros benefícios à saúde. Na literatura, os benefícios mais estudados são a melhora da capacidade cardiorrespiratória e a diminuição do risco de doenças crônico-degenerativas (MACEDO et al., 2012; CARVALHO et al., 1996). O aumento da densidade mineral óssea também é um desses benefícios promovidos pelo exercício físico (OCARINO; SERAKIDES, 2006). Para que haja crescimento ósseo é necessário imprimir um estresse mecânico sobre o osso, que é um tecido vivo, dinâmico e altamente vascularizado. O osso possui uma notável capacidade de regeneração e de adaptação de acordo com sua demanda mecânica. Os ossos têm metabolismo diferenciado e podem apresentar respostas distintas aos mais variados estímulos, sejam eles nutricionais, hormonais ou físicos. A influência positiva do exercício físico no processo de manutenção e ganho de massa óssea está bem definida na literatura, mas informações sobre modalidade, intensidade, frequência e duração ideais do exercício para o estímulo ósseo adequado ainda são insuficientes. Sabe-se que dependendo do tipo e da intensidade do exercício, os efeitos sobre o tecido ósseo variam, podendo até ser deletérios (MELO et al., 2012; CUNHA; BALESTRA; MOREIRA-PFRIMER, 2008).

Ratos *Sprague dawley* foram os modelos experimentais usados na maioria dos artigos que se debruçaram sobre esse assunto (MELO et al., 2012). Mas, a literatura ainda não estabeleceu quais espécies animais são mais apropriadas para se investigar os efeitos do exercício físico no tecido ósseo humano. Estudos comparativos usando diferentes modelos experimentais devem ser incentivados para que se ache um modelo adequado tendo em vista que muitos métodos de estudo são invasivos e por isso difíceis e até mesmo impossíveis de serem realizados em humanos. A idade dos modelos experimentais utilizados nos estudos é outro fator importante, porque a estrutura do tecido ósseo varia com a idade. Nas primeiras duas décadas de vida há um contínuo e acentuado aumento de massa óssea. Mas, a partir da terceira década há uma progressiva e absoluta perda da massa óssea podendo chegar a quadros de osteopenia e osteoporose (ROSSI, 2008; OCARINO; SERAKIDES, 2006). De acordo com a idade óssea, podem existir diferentes efeitos do exercício físico nas propriedades mecânicas ósseas. Assim, a idade da amostra é muito importante quando se estuda tecido ósseo.

Devido à existência de forte relação entre exercício físico, densidade mineral óssea e massa óssea, o treinamento físico tem sido preconizado como estratégia para impedir a perda óssea e para manter a integridade esquelética. Alterações no metabolismo, na absorção de cálcio e no perfil hormonal, principalmente em mulheres após a menopausa, associados ao sedentarismo, contribuem para um balanço negativo no equilíbrio da remodelação óssea, tendo a osteoporose como principal consequência. O exercício físico promove alterações no metabolismo ósseo por efeito direto, via força mecânica; ou indireto, por fatores hormonais e fatores de crescimento (OCARINO; SERAKIDES, 2006). Em estudo realizado com ratas osteoporóticas foi demonstrado que o exercício físico foi capaz de aumentar a espessura do osso nasal que não sofre qualquer tipo de impacto durante o exercício (OCARINO et al., 2007). Contudo, os mecanismos pelos quais o exercício físico exerce efeito benéfico no tecido ósseo e pelos quais o sedentarismo promove perda óssea ainda não foram totalmente esclarecidos.

Dislipidemia e osteoporose são doenças altamente prevalentes e representam um dos grandes problemas de saúde pública mundial. Evidências clínicas têm indicado uma associação entre dislipidemia e osteoporose (KRIEGER et al., 2006; LUEGMAYR et al., 2004; PARHAMI et al., 2001). Além das complicações cardiovasculares, a dislipidemia tem sido relacionada na redução de densidade mineral óssea e maior risco de osteoporose e, conseqüentemente, de fraturas. Krieger et al., (2006) demonstraram um aumento no número de osteoclastos, uma inibição da atividade osteoblástica e uma diminuição no remodelamento ósseo em ratos hipercolesterolêmicos. Luegmayr et al., (2004) também mostraram que elevados níveis de colesterol podem levar a um desequilíbrio no processo de remodelamento ósseo, diminuindo a massa óssea pelo aumento da atividade e da diferenciação de osteoclastos.

Sabe-se que o exercício físico promove tanto redução de hipercolesterolemia quanto aumento de massa óssea. A literatura não deixa dúvidas quanto aos efeitos benéficos da atividade física sobre o tecido ósseo, tanto na prevenção quanto no tratamento da osteoporose (SILVA; MENDONÇA, 2015; BENEVIDES *et al.*, 2008; CAMBRI *et al.*, 2006). No entanto, não há menção na literatura da influência do exercício físico e da dislipidemia sobre o crescimento ósseo. Esse trabalho vem corroborar com essa lacuna do conhecimento contribuindo com dados de modalidade, intensidade, frequência e duração do treinamento físico em um modelo animal reconhecidamente usado para o estudo da hipercolesterolemia familiar, o camundongo LDLr^{-/-}. O objetivo desse trabalho foi investigar se o treinamento físico aeróbico altera o crescimento ósseo em modelo experimental de hipercolesterolemia.

METODOLOGIA

Animais

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAPPesq/USP), sob o número: 393/05. Todos os procedimentos estão de acordo com a Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL, 2013) e com o *The Universities Federation for Animals Welfare* (UFAW, 2018).

Para esse estudo, 43 camundongos machos com deficiência para o receptor LDL (LDLr^{-/-}) foram utilizados. De quatro a cinco camundongos foram alojados em caixas de polipropileno. O biotério possuía temperatura entre 22-25°C, com ciclo invertido de claro e escuro, para propiciar que o treinamento físico fosse feito durante o período de maior atividade metabólica dos camundongos, que são notívagos.

Desenho do estudo

Os camundongos, ao completarem 16 semanas de vida, foram aleatoriamente separados em quatro grupos de 15 e passaram a receber dieta normal ou dieta hiperlipídica durante 14 semanas. O protocolo de exercício se iniciou ao mesmo tempo do começo da dieta e também se estendeu por 14 semanas (Tabela 1).

Tabela 1 - Desenho do estudo com os nomes e as intervenções a que cada grupo foi submetido.

GRUPOS	DIETA (14 semanas)	EXERCÍCIO (14 semanas)
N _{sed}	Normal	Sedentário
N _{ex}	Normal	Treinado (ao mesmo tempo do início da dieta)
H _{sed}	Hiperlipídica	Sedentário
H _{ex}	Hiperlipídica	Treinado (ao mesmo tempo do início da dieta)

Legenda: N_{sed}: dieta normal sedentário; N_{ex}: dieta normal exercitado;
H_{sed}: dieta hiperlipídica sedentário; H_{ex}: dieta hiperlipídica exercitado.
Fonte: A autora.

Dieta administrada

Em conformidade com a Tabela 1, os camundongos receberam dieta normal (Nuvital Nutrientes S/A, Curitiba, PR, Brasil) ou dieta hiperlipídica (rica em gordura e colesterol – composta de 51,56% carboidratos, 17% proteínas e 18% lipídios, sendo 12% óleo de coco, 4,75% óleo de soja e 1,25% colesterol) (HN&C Consultoria e Nutrição Experimental, Dourado, SP, Brasil) (LICHTMAN *et al.*, 1999). Os componentes das dietas estavam todos de acordo com os padrões da AIN-93 (REEVES; NIELSEN; FAHEY JR, 1993). Os camundongos tiveram acesso *ad libitum* à dieta e à água. O consumo da dieta foi verificado semanalmente e registrado em uma planilha excel desenvolvida especialmente para esse fim.

Programa de treinamento

Os camundongos foram submetidos a um teste progressivo máximo em esteira rolante a fim de se determinar a intensidade do treinamento. Esse teste foi feito com um protocolo escalonado, velocidade inicial de 6m/min, incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos até atingir a exaustão, que é o momento em que o camundongo não mantém mais o mesmo padrão de corrida (FERREIRA *et al.*, 2004).

O treinamento físico aeróbico foi feito em esteira rolante, no período de 14 semanas, frequência de 5 vezes por semana, duração de 60 minutos por sessão. A intensidade foi determinada em 60% da velocidade máxima atingida no teste progressivo máximo, o que corresponde à máxima fase estável de lactato e a uma intensidade moderada de treinamento (FERREIRA *et al.*, 2004).

A fase inicial do treinamento começou com uma adaptação de três semanas com aumentos contínuos na duração e na intensidade até se atingir a duração e a intensidade máximas estabelecidas no primeiro teste progressivo máximo. Ao final da sexta semana, os camundongos foram submetidos a um segundo teste progressivo máximo para se readequar a intensidade do treinamento. Ao final das 14 semanas de treinamento foi feito o terceiro teste progressivo máximo para se verificar a eficácia do treinamento realizado (CARDINOT *et al.*, 2013).

Coleta de material para análise

Vinte e quatro horas após o último teste progressivo máximo, os camundongos foram submetidos à eutanásia para coleta de sangue e tecidos pela administração intraperitoneal de cloridrato de ketamina (70mg/kg) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg), na proporção de 2:1 (v/v). A cavidade peritoneal foi amplamente exposta por meio de uma incisão mediana xifopubiana compreendendo pele, tela subcutânea, linha alba e peritônio parietal anterior, permitindo acesso ao retroperitônio para identificação e punção da veia cava inferior com seringa previamente heparinizada para coleta de sangue venoso. O sangue total foi centrifugado a 2000 rpm, por 15 minutos, em temperatura ambiente. O plasma obtido foi armazenado em freezer a -80 °C para posterior análise.

Massa corporal

A massa corporal dos camundongos foi registrada semanalmente em uma planilha excel, com a utilização de uma balança digital (Gehaka®, Brasil), durante todo o período do estudo.

Pressão arterial caudal e frequência cardíaca

Para a aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca foi utilizado o método de pletismografia de cauda em dois momentos: na fase inicial e na fase final do treinamento físico aeróbico. De acordo com Cardinot *et al.*, (2013) foram feitas seis aferições para cada camundongo e calculada a média aritmética. Os camundongos foram adaptados a esse procedimento para evitar um aumento de pressão pelo estresse. As aferições foram obtidas nos dias em que os camundongos não treinavam na esteira rolante para que o efeito hipotensor agudo do exercício não interferisse na medida (CARDINOT *et al.*, 2013)2013.

Concentração de colesterol total

O plasma obtido no momento da eutanásia dos camundongos foi utilizado para a medida do nível de colesterol total, que foi determinado por método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial da Roche (F. Hoffman Roche, Basileia, Suíça) (ALLAIN *et al.*, 1974).

Medida de fêmur e tibia

O membro posterior esquerdo dos camundongos foi removido após a eutanásia e dissecado para visualização dos ossos fêmur e tibia. Seus comprimentos longitudinais foram medidos por três avaliadores, com a utilização de um paquímetro digital (0,01mm; Starrett®, Athol, MA, USA). A média das medidas foi registrada em uma planilha excel criada para esse fim.

Análise estatística

A análise dos dados obtidos nesse estudo foi feita por análise de variância com dois fatores para as comparações entre os grupos: dieta e exercício (ANOVA two-way). A análise de variância foi utilizada porque os dados apresentaram uma distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov). O teste de Tukey foi aplicado para se fazer a análise de múltipla comparação *post-hoc*, quando fosse necessário. Foi utilizado o *software* GraphPad Prism versão 5.0 para as análises estatísticas. Foi adotado o nível de significância estatística de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Os camundongos dos quatro grupos estudados apresentaram características semelhantes de massa corporal, pressão arterial caudal e frequência cardíaca no início do estudo. Os dois grupos exercitados também atingiram velocidade máxima semelhante no teste progressivo máximo inicial. Desse modo, a homogeneidade inicial da amostra foi comprovada (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados dos camundongos antes do início do treinamento físico aeróbico.

PREVENTIVO	N _{sed}	N _{ex}	H _{sed}	H _{ex}	p
Massa corporal (g)	28,4±0,7	28,2±0,4	27,8±0,8	28,0±0,7	> 0,05
Pressão arterial caudal (mm Hg)	111±3	115±2	110±2	114±4	> 0,05
Frequência cardíaca (bpm)	688±12	680±11	684±17	694±15	> 0,05
Vel máx alcançada (m/min)	-	23±1	-	21±1	> 0,05

Legenda: N_{sed}: dieta normal sedentário; N_{ex}: dieta normal exercitado; H_{sed}: dieta hiperlipídica sedentário; H_{ex}: dieta hiperlipídica exercitado. Valores expressos em média ± erro padrão.

Fonte: A autora.

Os grupos treinados realizaram novo teste progressivo máximo ao final do período de treinamento. A velocidade máxima alcançada no pós-teste aumentou em relação ao pré-teste nos dois grupos exercitados, confirmando a eficácia do treinamento físico realizado para ambos os grupos. Porém, quando comparado ao grupo dieta hiperlipídica exercitado (Hex), o grupo dieta normal exercitado (Nex) alcançou uma velocidade máxima maior no pós-teste. A frequência cardíaca foi diferente ao longo do tempo. Nos grupos sedentários, dieta normal (Nsed) e dieta hiperlipídica (Hsed), a frequência cardíaca aumentou ao final do programa preventivo, enquanto que nos grupos exercitados, dieta normal (Nex) e dieta hiperlipídica (Hex), a frequência cardíaca diminuiu (Tabela 3).

Podemos observar na Tabela 3 que ao final do estudo: i. Os grupos exercitados (Nex e Hex) apresentaram frequência cardíaca semelhantes entre si e menores do que as dos grupos sedentários (Nsed e Hsed); ii. Os grupos exercitados, dieta normal (Nex) e dieta hiperlipídica (Hex) apresentaram pressão arterial caudal final menor do que os grupos sedentários, dieta normal (Nsed) e dieta hiperlipídica (Hsed); iii. A massa corporal foi maior no grupo dieta hiperlipídica sedentário (Hsed) do que nos grupos dieta hiperlipídica exercitado (Hex) e que receberam dieta normal, sedentário (Nsed) e exercitado (Nex); iv. O nível plasmático de colesterol foi menor no grupo dieta normal exercitado (Nex) quando comparado ao seu grupo controle sedentário (Nsed). O grupo dieta hiperlipídica exercitado (Hex) apresentou colesterol total menor que seus controles sedentários (Hsed) e dieta normal exercitado (Nex).

Tabela 3 - Dados dos camundongos ao final do treinamento físico aeróbico.

PREVENTIVO	N _{sed}	N _{ex}	H _{sed}	H _{ex}	P
Massa corporal (g)	30,2±0,8	28,4±0,6	39,5±2,5*	30,9±1,8	*, <0,05 vs Nsed, Nex, Hex
Pressão arterial caudal (mm Hg)	129±6	104±3*	127±5	105±3*	*, <0,05 vs Nsed e Hsed
Frequência cardíaca (bpm)	716±13	627±17*	719±10	630±17*	<0,05 vs Nsed e Hsed
Vel máx alcançada (m/min)	-	28±1*	-	25±1	*, <0,05 vs Hex
Colesterol total (mg/dL)	279±38	174±11*	1009±148	549±50 [□]	*, <0,05 vs Nsed; [□] , <0,05 vs Hsed e Nex

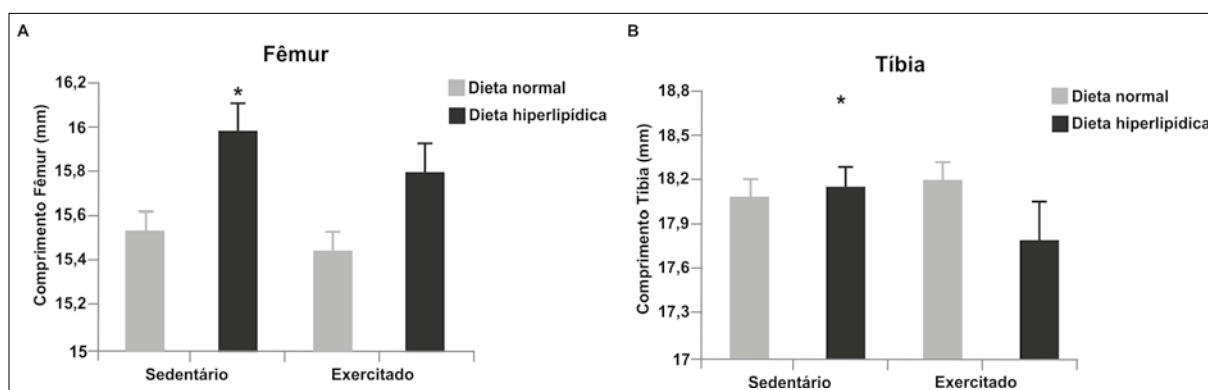
Legenda: N_{sed}: dieta normal sedentário; N_{ex}: dieta normal exercitado; H_{sed}: dieta hiperlipídica sedentário; H_{ex}: dieta hiperlipídica exercitado. Valores expressos em média ± erro padrão.

Fonte: a autora.

Na Figura 1A pode-se observar que o comprimento ósseo do fêmur não foi influenciado pelo treinamento físico aeróbico, tanto nos camundongos que receberam dieta normal (15,52±0,10 vs 15,44±0,12 mm; sedentário vs exercitado); quanto nos que receberam dieta hiperlipídica (15,97±0,09 vs 15,77±0,15 mm; sedentário vs exercitado). Apenas os camundongos sedentários hipercolesterolêmicos apresentaram fêmur maior do que os camundongos sedentários de dieta normal (p<0.002).

Na Figura 1B nota-se que o comprimento ósseo da tíbia também não foi influenciado pelo treinamento físico aeróbico, tanto nos camundongos que receberam dieta normal (18,09±0,14 vs 18,22±0,12 mm; sedentário vs exercitado); quanto nos que receberam dieta hiperlipídica (18,17±0,14 vs 17,80±0,28 mm; sedentário vs exercitado).

Figura 1 - (A) Comprimento ósseo do fêmur ao final do estudo nos grupos dieta normal sedentário (Nsed), dieta hiperlipídica sedentário (Hsed), dieta normal exercitado (Nex) e dieta hiperlipídica exercitado (Hex). Valores expressos em média ± EPM. Análise estatística: ANOVA e Teste de Tukey. *, p<0,05 vs. Nsed. (B) Comprimento ósseo da tíbia ao final do estudo nos grupos dieta normal sedentário (Nsed), dieta hiperlipídica sedentário (Hsed), dieta normal exercitado (Nex), dieta hiperlipídica exercitado (Hex). Valores expressos em média ± EPM. Análise estatística: ANOVA e Teste de Tukey.



Fonte: a autora.

DISCUSSÃO

O treinamento físico aeróbico realizado nesse estudo, de 14 semanas, com intensidade moderada e com 60 minutos de duração cada sessão, não importando a dieta administrada, mostrou eficácia porque os camundongos exercitados apresentaram bradicardia de repouso e diminuição da pressão arterial caudal de repouso, mostrando que adquiriram adaptação fisiológica ao treinamento físico ministrado.

Vários estudos realizados nas últimas décadas mostram que o exercício físico regular é capaz de causar bradicardia de repouso e também diminuição da pressão arterial de repouso em indivíduos normotensos, em pacientes hipertensos e em idosos (ALOM *et al.*, 2011; RÊGO *et al.*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2007). O efeito hipotensivo do exercício físico também é encontrado em ratos normais e em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (CARDINOT; MONIZ-DE-ARAGÃO; FARINATTI, 2017; BRUM *et al.*, 2000; KRIEGER; BRUM; NEGRÃO, 1999). No nosso trabalho também foi observado o comportamento hipotensivo do exercício físico crônico nesses camundongos LDLr-/- (CARDINOT *et al.*, 2013).

Camundongos com deficiência do receptor de LDL têm sido utilizados em estudos envolvendo aterosclerose e dislipidemia como modelos de hipercolesterolemia familiar (THOMPSON *et al.*, 2017; LANGBEIN *et al.*, 2015; POWELL-BRAXTON *et al.*, 1998). Camundongos LDLr-/- apresentam níveis plasmáticos de colesterol total próximos dos normais quando alimentados com uma dieta normal, mas a administração de uma dieta hiperlipídica provoca aumento nestes parâmetros, o que corrobora com nossos achados (JAWIEN; NASTALEK; KORBUT, 2004). Observamos que o treinamento físico aeróbico nos camundongos que receberam dieta normal, apesar de normocolesterolêmicos, diminuiu os níveis plasmáticos de colesterol quando comparado ao grupo sedentário que recebeu a mesma dieta. Como já esperado, o consumo de dieta hiperlipídica provocou aumento significativo dos níveis plasmáticos de colesterol nos camundongos sedentários, no entanto, o treinamento físico aeróbico inibiu parcialmente esse aumento, mas não foi capaz de evitar a hipercolesterolemia (CARDINOT *et al.*, 2016). Tal fato pode estar relacionado à manutenção da dieta rica em gordura e colesterol durante o período de treinamento físico e ao ganho de massa corporal. Vários estudos mostraram que a redução do colesterol plasmático é mais eficaz quando o treinamento físico é associado à dieta e a redução de massa corporal (KING *et al.*, 2008; OUNIS *et al.*, 2008; SUCHANEK *et al.*, 2008).

Estudos mostraram que a dislipidemia reduz a densidade mineral óssea e aumenta o risco de osteoporose; enquanto, o exercício físico se relaciona ao efeito oposto (TAI; INOUE, 2019; RIBEIRO; BARBOSA; VASCONCELOS, 2010; GASPARD; BUICU; CREUTZ, 2001). Parhami *et al.*, (2001) estudaram o efeito de uma dieta rica em gordura e colesterol sobre o tecido ósseo em camundongos suscetíveis a aterosclerose (C57BL/6). Depois de sete meses de dieta, o conteúdo mineral do fêmur desses camundongos foi 43% menor e a densidade mineral 15% menor quando comparados aos mesmos camundongos que receberam dieta normal. O aumento da densidade mineral óssea causada pelo exercício de impacto é observado em estudos com humanos e com animais (MELO *et al.*, 2012). Em estudos com animais que utilizam a modalidade da natação, o osso a ser analisado é o fêmur, mas quando se utiliza a corrida, o osso que se estuda é a tíbia (WARNER *et al.*, 2006). Apesar desse conhecimento já estabelecido e tendo sido o nosso treinamento físico aeróbico feito pela corrida em esteira, nós decidimos analisar não somente a tíbia, mas também o fêmur.

Nossos resultados mostraram que o comprimento ósseo do fêmur e da tíbia não foram influenciados pelo treinamento físico aeróbico tanto nos camundongos que receberam dieta normal, quanto nos que receberam dieta hiperlipídica. No entanto, o grupo de camundongos sedentários hipercolesterolêmicos apresentou fêmur maior que o grupo de camundongos sedentários com dieta normal. Podemos concluir com esses achados que o treinamento físico aeróbico não alterou o crescimento ósseo nesses camundongos hipercolesterolêmicos. Karam; Meyer (1997) corroboram nossos achados. Em artigo de revisão mostraram que o treino regular de corredores, nadadores, tenistas, futebolistas e ginastas não afeta o crescimento e também não atrasa a maturação óssea; ao contrário, pode favorecer a sua mineralização (KARAM; MEYER, 1997).

CONCLUSÃO

Com esse estudo podemos concluir que um programa de treinamento físico aeróbico de 14 semanas, com intensidade moderada e duração de 60 minutos em cada sessão não alterou o comprimento ósseo em camundongos com deficiência do receptor de LDL hipercolesterolêmicos.

REFERÊNCIAS

- ALLAIN, C.C.; POON, L.S.; CHAN, C.S.G.; RICHMOND, W.; FU, P. Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clinical Chemistry**, v.20, n.4, p.470-475, 1974.
- ALOM, M.M.; BHUIYAN, N.I.; HOSSAIN, M.M.; HOQUE, M.F.; ROZARIO, R.J.; NESSA, W. Physical training induced resting bradycardia and its association with cardiac autonomic nervous activities. **Mymensingh Medical Journal**, v.20, n.4, p.665-670, 2011.
- BENEVIDES, T.A.; COELHO, C.F.; FREITAS, C.A.X.; BRAITE FILHO, G.; CARDOSO, F.B. Efeitos do treinamento de força sobre a densidade mineral óssea de mulheres menopausadas. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v.7, n.3, p.185-92, 2008.
- BRUM, P.C.; SILVA, G.J.; MOREIRA, E.D.; IDA, F.; NEGRAO, C.E.; KRIEGER, E.M. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v.36, n.6, p.1018-1022, 2000.
- CAMBRI, L.T.; SOUZA, M.; MANNRICH, G.; CRUZ, R.O.; GEVAERD, M. S. Perfil lipídico, dislipidemias e exercícios físicos; Lipidic profile, dyslipidemia and physical exercises. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v.8, n.3, p.100-106, 2006.
- CARDINOT, T.M.; LIMA, T.M.; MORETTI, A.I.S.; KOIKE, M.K.; NUNES, V.S.; CAZITA, P.M.; KRIEGER, M.H.; BRUM, P.C.; SOUZA, H.P. Preventive e and therapeutic moderate aerobic exercise programs convert atherosclerotic plaques into a more stable phenotype. **Life Sciences**, v.153, p.163-70, 2016.
- CARDINOT, T.M.; MONIZ-DE-ARAGÃO, A.H.B.; FARINATTI, P.T. **Efeito da frequência semanal de treinamento físico sobre a pressão arterial em modelo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR)**. Mauritius: Novas Edições Acadêmicas, 2017.
- CARDINOT, T.M.; MORETTI, A.I.S.; MATTOS, K.C.; BRUM, P.C., SOUZA, H.P. Comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca em camundongos LDLr-/- submetidos a programa preventivo de treinamento físico aeróbico. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v.12, n.1, p.71-78, 2013.
- CARVALHO, T.; NÓBREGA, A.C.L.; LAZZOLI, J.K.; MAGNI, J.R.T.; REZENDE, L.; DRUMMOND, F.; OLIVEIRA, M. A. B.; DE ROSE, E. H.; ARAÚJO, C. G. S.; TEIXEIRA, J. A. C. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Atividade física e saúde. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.2, n.4, p.79-81, 1996.
- CUNHA, R.; BALESTRA, C.; MOREIRA-PFRIMER, L.. Osteoporose e os diferentes tipos de exercícios físicos: um estudo de revisão. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, Buenos Aires, v.13, n.119, p.343-354, 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Raphael_Cunha/publication/235112947_Osteoporose_e_os_diferentes_tipos_de_exercicios_fisicos_um_estudo_de_revisao/links/0c96051703955a566e000000/Osteoporose-e-os-diferentes-tipos-de-exercicios-fisicos-um-estudo-de-revisao.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- FERREIRA, J.C.R.N.; GRANÁ, O.; BARTHOLOMEU, J.B.; BRUM, P.C. Padronização da intensidade de treinamento físico aeróbico em esteira para camundongos. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.14, n.3, p.74, 2004.
- GASPARD, U.; BUICU, C.; CREUTZ, V. Multiple benefits of physical exercise in menopausal women. **Revue Medicale de Liege**, v.56, n.4, p 219-222, 2001.
- JAWIEN, J.; NASTALEK, P.; KORBUT, R. Mouse models of experimental atherosclerosis. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.55, n.3, p.503-517, 2004.
- KARAM, F.C.; MEYER, F. Influência do esporte na fase de crescimento e maturação do esqueleto. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.3, p.79-81, 1997.
- KING, R.F.; HOBKIRK, J.P.; COOKE, C.B.; RADLEY, D.; GATELY, P.J. Low-density lipoprotein sub-fraction profiles in obese children before and after attending a residential weight loss intervention. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v.15, n.2, p.100-107, 2008.
- KRIEGER, E.M.; BRUM, P.C.; NEGRÃO, C.E. State-of-the-art lecture: influence of exercise training on neurogenic control of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v.34, n.4, p.720-723, 1999.
- KRIEGER, M.L.; STEIMETZ, T.; GUGLIELMOTTI, M.B.; GIGLIO, M. Effect of experimental hypercholesterolemia on mandibular bone remodeling. 2006. Disponível em: <<https://iadr.abstractarchives.com/>>

abstract/2006Brisb-82934/effect-of-experimental-hypercholesterolemia-on-mandibular-bone-remodeling
> Acesso em: 14/04/2019.

LANGBEIN, H.; HOFMANN, A.; BRUNSSSEN, C.; GOETTSCH, W.; MORAWIETZ, H. Impact of high-fat diet and voluntary running on body weight and endothelial function in LDL receptor knockout mice. **Atherosclerosis Supplements**, v.18, p.59-66, 2015.

LICHTMAN, A.H.; CLINTON, S.K.; IYAMA, K.; CONNELLY, P.W.; LIBBY, P.; CYBULSKY, M.I. Hyperlipidemia and atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice fed defined semipurified diets with and without cholate. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v.19, n.8, p.1938-1944, 1999.

LUEGMAYR, E.; GLANTSCHNIG, H.; WESOLOWSKI, G.A.; GENTILE, M.A.; FISHER, J.E.; RODAN, G.A.; RESZKA, A.A. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. **Cell Death & Differentiation**, v.11, p.S108-S118, 2004.

MACEDO, C.S.G.; GARAVELLO, J.J.; OKU, E.C.; MIYAGUSUKU, F.H.; AGNOLL, P.D.; NOCETTI, P.M. Benefícios do exercício físico para a qualidade de vida. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v.8, n.2, p.19-27, 2012.

MELO, M.P.P.; TENÓRIO, A.S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; MAIA, L.M.S.S. Changes in morphometric parameters of bone tissue due to physical exercise: a systematic review. **Journal of Morphological Sciences**, v.29, n.1, p.12-15, 2012.

OCARINO, N.M.; MARUBAYASHI, U.; CARDOSO, T.G.S.; GUIMARÃES, C.V.; SILVA, A.E.; TÔRRES, R.C.S.; SERAKIDES, R. Physical activity in osteopenia treatment improved the mass of bones directly and indirectly submitted to mechanical impact. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v.7, n.1, p.84-93, 2007.

OCARINO, N.M.; SERAKIDES, R. Efeito da atividade física no osso normal e na prevenção e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.12, p.164-168, 2006.

OUNIS, B.O.; ELLOUMI, M.; CHIEKH, B.I.; ZBIDI, A.; AMRI, M.; LAC, G.; TABKA, Z. Effects of two-month physical-endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. **Diabetes Metabolic**, v.34, n.6, p.595-600, 2008.

PARHAMI, F.; TINTUT, Y.; BEAMER, W.G.; GHARAVI, N.; GOODMAN, W.; DEMER, L.L. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.16, n.1, p.182-188, 2001.

POWELL-BRAXTON, L.; VÉNIANT, M.; LATVALA, R.D.; HIRANO, K.I.; WON, W.B.; ROSS, J.; DYBDAL, N.; ZLOT, C.H.; YOUNG, S.G.; DAVIDSON, N.O. A mouse model of human familial hypercholesterolemia: markedly elevated low density lipoprotein cholesterol levels and severe atherosclerosis on a low-fat chow diet. **Nature Medicine**, v.4, n.8, p.934, 1998.

REEVES, P.G.; NIELSEN, F.H.; FAHEY JR., G.C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **Journal of Nutrition**, v.123, n.11, p.1939-1951, 1993.

RÊGO, A.R.O.N.; GOMES, A.L.M.; VERAS, R.P.; DRUMMOND A. JÚNIOR, E.; ALKIMIN M.N.R.; DANTAS, E.H.M. Pressão arterial após programa de exercício físico supervisionado em mulheres idosas hipertensas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.17, p.300-304, 2011.

RIBEIRO, A.C.; BARBOSA, R.R.; VASCONCELOS, J.W. Exercício físico, densidade mineral óssea e osteoporose. **Revista de Ciências da Saúde**, v.12, n.2, p.122-128, 2010.

ROSSI, E. Envelhecimento do sistema osteoarticular. **Einstein**, v.6, n.supl. 1, p.S7-S12, 2008.

SILVA, A.C.F.; MENDONÇA, P.O. Exercício físico melhora densidade óssea em ratos diabéticos. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v.4, n.4, p.69-76, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DA CIÊNCIA EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO (SBCAL). Disponível em: <https://www.sbcal.org.br/conteudo/view?ID_CONTEUDO=65>. Acesso em 17 mar. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, S.B.D.C., SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.89, n.3, p.e24-e79, 2007.

SUCHANEK, P.; LORENZOVA, A.; POLEDNE, R.; HUBACEK, J. A. Changes of plasma lipids during weight reduction in females depends on APOA5 variants. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.53, n.2, p.104-

108, 2008.

TAI, N.; INOUE, D. Association between osteoporosis and atherosclerosis in dyslipidemia. **Clinical Calcium**, v.29, n.2, p.237-243, 2019.

THE UNIVERSITIES FEDERATION FOR ANIMALS WELFARE. **Science in the Service of Animal Welfare** (UFAW). Disponível em: <https://www.ufaw.org.uk/animal-welfare-information/introduction>. Acesso em: 17 mar. 2019.

THOMPSON, D.; MORRICE, N.; GRANT, L.; LE SOMMER, S.; LEES, E.K.; MODY, N.; WILSON, H.M.; DELIBEGOVIC, M. Pharmacological inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B protects against atherosclerotic plaque formation in the LDLR-/- mouse model of atherosclerosis. **Clinical Science**, v.131, n.20, p.2489-2501, 2017.

WARNER, S.E.; SHEA, J.E.; MILLER, S.C.; SHAW, J.M. Adaptations in cortical and trabecular bone in response to mechanical loading with and without weight bearing. **Calcified Tissue International**, v.79, n.6, p.395-403, 2006.

FAPESP processo: 05/55108-4

FAPERJ processo: 110.641/2012

Rua Gal. Pereira da Silva 193 apt. 403
Icaraí
Niterói/RJ
24220-030