



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA CLÍNICA E
EXPERIMENTAL

STEPHAN PINHEIRO FRANKENFELD

**EFEITOS DO TREINAMENTO EM ESTEIRA EM
RATOS OBESOS PROGRAMADOS PELA
SUPERALIMENTAÇÃO PÓS-NATAL**

Rio de Janeiro

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EFEITOS DO TREINAMENTO EM ESTEIRA EM RATOS OBESOS PROGRAMADOS PELA SUPERALIMENTAÇÃO PÓS-NATAL

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Fisiopatologia.

ORIENTADORA:

Dr^a. Patrícia Cristina Lisboa

Prof^a. Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas (UERJ).

CO-ORIENTADOR:

Dr. Egberto Gaspar de Moura

Prof. Titular do Departamento de Ciências Fisiológicas (UERJ).

Rio de Janeiro

2009

Ficha catalográfica

Frankenfeld, Stephan Pinheiro

Efeitos do treinamento em esteira em ratos obesos programados pela superalimentação pós-natal– 2009

Orientadores: Patrícia Cristina Lisboa e Egberto Gaspar de Moura

Dissertação de Mestrado – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental

1.programação 2.obesidade 3.exercício 4.leptina

EFEITOS DO TREINAMENTO EM ESTEIRA EM RATOS OBESOS PROGRAMADOS PELA SUPERALIMENTAÇÃO PÓS-NATAL

Aprovado em 30 de julho de 2009

BANCA EXAMINADORA

Dr. João Pedro Saar Werneck de Castro - UFRJ

Dr^a. Verônica Salerno Pinto- UFRJ

Dr^a. Joseli Correia Koury - UERJ

Rio de Janeiro

2009

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia Endócrina do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, sob orientação dos Profs. Dr^a. Patrícia C. Lisboa e Dr. Egberto G. Moura, com o apoio financeiro concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Para Prof. Tamar Gomes Pinheiro Frankenfeld, por sua orientação, carinho, paciência e dedicação pois sem isto, as dificuldades iriam ser muito maiores. Obrigado por tudo!!!

Agradecimentos

A Prof. Patrícia Cristina Lisboa, pelo sua atenção, orientação e força de vontade, sempre presente e disposta a me ajudar no que era possível. Muito Obrigado!!!

Ao Prof. Egberto por ter me dado a oportunidade de frequentar e aprender no laboratório durante esses anos.

A Prof. Elaine de Oliveira, que me ajudou muito a desenvolver e terminar de concluir meu trabalho.

A Prof. Magna pela sua orientação no laboratório.

Ao Prof. João Pedro Werneck, por sua amizade e ajuda nos momentos difíceis, principalmente com as questões sobre exercício.

Ao Prof. José Ricardo, por sua grande orientação e apoio no início de nossa jornada no laboratório.

A minha GRANDE amiga Ananda, por suas orientações e críticas nos momentos oportunos.

A Marli Santos Brito, que teve uma grande contribuição não só pela sua paciência, mas também com muito carinho e amor.

Em especial aos amigos Pós graduandos e ICs do laboratório de Fisiologia Endócrina que me aturaram durante esses 3 anos bárbaros que passei com vocês. Muito Obrigado Amigos !!!!

Lista de Abreviaturas

WHO: World health organization
OMS: Organização Mundial de Saúde
SM: Síndrome Metabólica
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade
NPY: neuropeptídeo Y
TMN: tempo máximo de nado
EDL: Extensor longo dos dedos
Ob-Rb: Receptor de Leptina
POMC: pró-ópiomelanocortina
CART: fator de transcrição regulado por anfetamina e cocaína
AgRP: proteína relacionada ao aguti
MCH: hormônio concentrador de melanina
MSH: α -melanocortina
CRH: hormônio liberador de corticotrofina
IRS: substratos para o receptor da insulina
PI3-K: fosfonitideo 3- quinase
AKT:
GLUT: transportador de glicose
PRL: prolactina
CAT: Capacidade antioxidante total
TBARs: espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
VO₂ máximo: volume máximo de oxigênio consumido
S: grupo superalimentado
C: grupo controle

SS: grupo superalimentado sedentário

SE: grupo superalimentado exercício

CE: grupo controle exercitado

CS: grupo controle sedentário

MGV: Massa de gordura visceral

MCT: massa corporal total

TCA: ácido tricloroacético

GOD: glicose oxidase

POD: peroxidase

4-AAP: 4-aminoantipirina

CT: colesterol total

TG: triglicerídeos

RIE: radioimunoensaio

DPPH: 2,2,difenil-1-picrilhidrazil

PA: Pressão arterial sistólica

RESUMO

FRANKENFELD Stephan Pinheiro. *Efeitos do treinamento em esteira em ratos obesos programados pela superalimentação pós-natal*. Dissertação de Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

A superalimentação pós-natal é um fator de risco para a obesidade, assim como para distúrbios cardiovasculares e metabólicos associados. Sabe-se que ratos criados em ninhadas reduzidas desenvolvem sobrepeso, hiperfagia, hiperleptinemia e hipertensão arterial quando adultos. Como o exercício físico crônico tem efeito benéfico em indivíduos obesos, propomos avaliar o efeito do treinamento em esteira em animais adultos obesos programados pela superalimentação pós-natal. No 3º dia de lactação, dividimos as ratas lactantes em 2 grupos: Controle (C) - ninhada composta por 10 filhotes (6 machos e 4 fêmeas) e Supernutrido (S) - ninhada ajustada para 3 filhotes machos. Após o desmame, os filhotes de ambos os grupos foram alimentados com ração comercial. Aos 75 dias de vida, as proles foram subdivididas em 4 grupos: 1) Controle Sedentário (CS), 2) Controle Exercício (CE), 3) Supernutrido Sedentário (SS) e 4) Supernutrido Exercício (SE), quando realizamos um teste máximo em esteira para a prescrição do treinamento. A partir dos 90 dias de vida, os ratos CE e SE foram treinados na esteira (60 min/dia, 5 dias/semana, velocidade média de 50 a 65 % do teste agudo máximo feito em esteira) até os 180 dias. Aos 90 e 180 dias, realizamos o teste agudo de natação nos 4 grupos experimentais. Em comparação ao grupo SS, o grupo SE aos 180 dias de idade apresentou menor MCT, adiposidade corporal (central e total), leptinemia e corticosteronemia. Estes animais apresentaram normalização da ingestão alimentar, do conteúdo de proteína corporal total, do HDL-c e da pressão arterial, além de aumento do glicogênio hepático, da CAT e da capacidade física no teste exaustivo de nado. Assim, sugerimos que o exercício físico crônico em esteira foi capaz de alterar diversos parâmetros deletérios associados à síndrome metabólica observados nos animais adultos obesos neste modelo de programação.

Palavras chaves: Superalimentação, Programação metabólica, Treinamento físico, Capacidade física, Leptina.

ABSTRACT

FRANKENFELD Stephan Pinheiro. *Effects of training on a treadmill in obese rats programmed by postnatal overfeeding*. Dissertação de Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Postnatal early overnutrition is a risk factor for future obesity and metabolic disorders. Rats raised in small litters develop overweight, hyperphagia, hyperleptinemia and hypertension when adults. As chronic exercise brings well-known benefits to obese individuals, we studied the effects of training on a treadmill in adult obese rats programmed by overfeeding during lactation. To induce postnatal early overnutrition, litter size was reduced to 3 pups/litter (SL: small litter) and the groups with normal litter size (10 pups/litter) were used as control. Rats had free access to standard diet and water post weaning. At 75 days-old, animals were divided into: sedentary control (SC), trained control (TC), sedentary overfed (SO) and trained overfed (TO). We performed a test of speed to obtain the physical training prescription. From 90 until 180 days-old, TC and TO rats were trained (60min/day, 5days/week with mean speed from 50 to 65% of the acute test on a treadmill). At 90 and 180 days-old, the four experimental groups were tested for physical performance in swimming. Compared to SO, TO group at 180 days-old showed lower body weight, body adiposity (central and total), leptinaemia and corticosteronaemia. These rats presented normal values for food intake, body total protein content, HDL-c and systolic blood pressure. In addition, TO offspring displayed higher liver glycogen, total antioxidant capacity and physical capacity in the acute swimming test. Thus, we evidenced that the physical training on a treadmill was useful for revert or improve some deleterious parameters associated with metabolic syndrome observed in obese rats programmed by early postnatal overfeeding.

Keywords: Overfeeding, Metabolic programming, Physical training, Physical capacity, Leptin.

ÍNDICE

	Página
Lista de abreviaturas	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
1 - Introdução	1
1.1 - Obesidade	1
1.2 - Programação Metabólica	2
1.2.1 - Modelo de programação pela superalimentação neonatal	3
1.2.2 – Programação e exercício	4
1.3 - Leptina	5
1.4 – Exercício Físico e hormônios	6
1.5 – Exercício Físico e Estresse Oxidativo	7
1.6 – Exercício Físico e Desempenho	7
1.7 – Justificativa do Estudo	9
2 - Objetivo	10
3 – Materiais e Métodos	11
4 – Resultados	19
5 – Discussão	28
6 – Conclusão	37
7 – Referências	38

1- INTRODUÇÃO:

1.1- Obesidade

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo consequência de um balanço energético positivo e que acarreta em malefícios à saúde (WHO, 2000). O excesso de energia é armazenado nos adipócitos, que têm alta capacidade de hipertrofia e hiperplasia. Tal aumento em tamanho e número dos adipócitos está fortemente relacionado às complicações características da obesidade, como doença cardiovascular, diabetes mellitus, dislipidemia e câncer (Bray, 2004; Poirier et al, 2006; Rowland, 2007; Ferranti & Mozaffarian, 2008). Vários fatores são predisponente a obesidade, como alterações no comportamento alimentar ou no metabolismo energético, sedentarismo, influências genéticas e ambientais, e condições neurológicas e psicosociais (Haslam & James, 2005).

A associação entre excesso de peso e aumento da morbi-mortalidade tem sido descrito há mais de 2000 anos. Segundo Hipócrates, “a morte súbita é mais comum em pessoas naturalmente obesas do que em pessoas magras”. Em 1760, Malcolm Flemyng descreveu que a corpulência em um extraordinário grau pode ser considerada uma doença, uma vez que, em certa medida, impedem a função motora do indivíduo (Bray, 2004).

Os índices de obesidade vêm crescendo de forma alarmante na maioria dos países, chegando a mais de 1 bilhão de pessoas em todo mundo (Morris, 2008). Segundo a OMS, a obesidade é uma doença crônica epidêmica, que atinge crianças, adolescentes e adultos de países com diferentes níveis de desenvolvimento, inclusive superando a desnutrição e doenças infecciosas. Esta epidemia global requer atenção especial dos serviços de saúde, pois até 2015, estima-se que aproximadamente 2 bilhões e 300 mil indivíduos apresentarão sobrepeso e mais de 700 milhões obesidade (WHO, 2007). Dados epidemiológicos de sobrepeso/obesidade na população brasileira mostram um crescimento de sua prevalência entre as décadas de 70 e 90, afetando proporcionalmente em adultos, quase o dobro de mulheres em relação aos homens (Mendonça & Anjos, 2004).

No Brasil, observa-se o crescimento da obesidade tanto no nordeste como no sudeste. Em um estudo sobre obesidade juvenil mostrou-se prevalência de obesidade de 8,2% em crianças da região nordeste e 11,9% da região sudeste do Brasil (Abrantes et al, 2002). Em uma população da Feira de Santana, relata-se prevalência de excesso de

peso de 9,2% em escolas públicas e 20,4% em escolas particulares (Oliveira et al, 2003). No Recife, 35% dos escolares apresentaram excesso de peso (Balaban & Silva, 2001). Em Salvador, a prevalência de obesidade foi de 8% nas escolas públicas e 30% nas particulares (Leão et al, 2003). No Rio de Janeiro, a prevalência de excesso de peso foi de 23% para as meninas e 19% para os meninos (Anjos et al, 2003).

Sabe-se que a obesidade infantil e na adolescência tende a persistir na idade adulta, sendo um importante fator de risco para doenças crônicas futuras, como hipertensão, dislipidemia e diabetes. Portanto, sugere-se que o crescente número de crianças obesas pode estar associado ao aumento do risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e da taxa de mortalidade na vida adulta (Dietz, 1998a; Dietz, 1998b; Veiga et al, 2004; Groner et al, 2006).

Estudos que associam a prevenção e o tratamento da obesidade e dos distúrbios metabólicos associados através de reeducação alimentar e exercício físico, reafirmam a importância da alteração no estilo de vida como fator de prevenção e de tratamento (Klijin et al, 2007 ; Chen et al; 2006). Contudo, mais estudos são necessários focando a obesidade infantil e o papel da atividade física regular sobre o risco de doenças crônicas na vida adulta.

1.2- Programação metabólica

Programação metabólica pode ser definida por uma alteração durante um período crítico de desenvolvimento (gestação e/ou lactação), que por ter efeitos duradouros por toda a vida, condiciona o futuro estado metabólico da progênie. Dentre os fatores programadores, destacam-se nutrição, hormônios e estímulos ambientais (Godfrey & Barker, 2001; Moura & Passos, 2005; De Moura et al, 2008).

Estudos epidemiológicos demonstram que baixo peso ao nascer está associado ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM), caracterizado principalmente por obesidade, hipertensão, dislipidemia e diabetes (Jacket et al, 2005). Alguns estudos clínicos (Dietz, 1998; Reilly et al, 2003) e experimentais (Plagemann et al, 1992; Rodrigues et al, 2007) também demonstram que o sobrepeso ao nascer e na vida pós-natal representa um fator de risco para a obesidade e distúrbios cardiovasculares futuros.

Estudos experimentais realizados pelo nosso grupo de pesquisa têm demonstrado que a desnutrição protéica materna na lactação programa a prole adulta para baixo peso corporal, hipertireoidismo, resistência à leptina, hipoinsulinemia e

aumento de hormônios adrenais (Passos et al, 2000; 2002; 2004, Lisboa et al, 2008; Fagundes et al, 2007). Já a desnutrição da prole causada pela inibição de prolactina materna nos últimos dias da lactação, modelo que simula um desmame precoce, programa para sobrepeso, resistência à leptina e hipotireoidismo na idade adulta (Bonomo et al, 2007; 2008), além de causar redução de HDL-c(High Density Lipoprotein cholesterol), aumentar os triglicerídeos séricos, elevar a corticosterona sérica e reduzir a sensibilidade à insulina.

O aumento no número de filhotes por mãe lactante induz a desnutrição pós-natal e provoca hipoinsulinemia sem alterar a glicemia na vida adulta (Cryer et al 1980; Hahn, 1984). Já quando há redução do número de filhotes, ocorre a superalimentação pós-natal o que provoca sobrepeso da lactação à vida adulta, aumento de consumo alimentar e outras disfunções endócrino-metabólicas na idade adulta (Plagemann et al 1992; 2002; Velkoska et al., 2005; Rodrigues et al, 2007; 2008).

1.2.1- Modelo de programação pela superalimentação pós-natal

Alguns estudos com ninhadas reduzidas (3 a 4 filhotes/mãe lactante) demonstram que na vida adulta, a prole apresenta aumento de massa corporal total, hiperfagia, hipertensão arterial, resistência à insulina e hiperleptinemia (You et al. 1990; Plagemann et al, 1992; Velkoska et al, 2005; Rodrigues et al, 2007).

Os animais superalimentados aos 21 dias de idade (período de desmame) apresentam hiperinsulinemia (Plagemann et al, 1992) e aumento da expressão de NPY nos núcleos arqueado e paraventricular (Plagemann et al, 1999). Estes autores sugerem que tais alterações hipotalâmicas podem ser programadas pelas concentrações séricas de insulina, uma vez que a insulina é necessária para o desenvolvimento de áreas específicas do hipotálamo (núcleo ventromedial e da área lateral). Também foi descrito que estes animais, ao desmame, exibem alterações nos receptores hipotalâmicos de colecistocinina, participando de forma importante no controle da saciedade (Plagemann et al, 1998). Segundo Dawidowa et al, (2002), estes animais superalimentados na vida pós-natal podem desenvolver uma alteração do controle da ingestão alimentar e do peso corporal.

Schmidt et al, (2001) demonstraram que a hiperleptinemia nos animais superalimentados só é desenvolvida a partir da segunda semana de vida, sempre acompanhada de uma hiperinsulinemia. Já aos 60 dias de vida, os ratos superalimentados na lactação não apresentaram diferença na expressão do receptor da

leptina no hipotálamo, sugerindo resistência central a esse hormônio (Lopez et al, 2007).

Um estudo recente realizado em nosso laboratório mostrou que animais superalimentados na lactação apresentaram hiperfagia, sobrepeso, acúmulo de adiposidade central e total, menor conteúdo de proteína corporal, diminuição de hormônios tireoideanos, alteração da sensibilidade à leptina no hipotálamo e na tireóide (Rodrigues et al, 2009), além de menor HDL-c sérico aos 180 dias de idade. Neste modelo experimental, não detectamos alterações das concentrações circulantes de leptina, insulina ou adiponectina na vida adulta.

1.2.2- Programação e exercício físico

Poucos estudos abordam a relação direta ou indireta do treinamento físico com o fenômeno de programação metabólica.

Foi mostrado que camundongos suíços com obesidade induzida pelo tratamento neonatal com glutamato monossódico, quando submetidos a um programa de natação de curta duração (15 minutos) e baixa intensidade, mostraram diminuição dos efeitos deletérios da programação sofrida (Scomparin et al, 2006).

Em nosso laboratório, Casimiro-Lopez (2004) analisou o tempo máximo de tolerância ao exercício de natação em ratos adultos programados pela desnutrição protéica materna somente na lactação. Foi observado que os animais programados com 370 dias de idade apresentaram menores valores de tempo máximo de nado (TMN) em 3 testes agudos sucessivos realizados com intervalos de 15 dias, assim como menor conteúdo de glicogênio nos músculos EDL e solear, embora sem alteração do glicogênio hepático. Já outro trabalho mostrou a capacidade física e enzimas antioxidantes em animais que receberam dieta hipoprotéica após a lactação por 60 dias, que foram submetidos a um treinamento de natação (60 minutos, 5x na semana, com sobrecarga avaliada pelo limiar de lactato) por 4 semanas. Foi visto uma melhoria da capacidade física sem, no entanto alterar a atividade das enzimas antioxidantes (Prada et al, 2003). Vale ressaltar que este estudo não envolve programação, pois a desnutrição foi introduzida fora da janela crítica de desenvolvimento.

Em animais adultos obesos que foram programados pela inibição da prolactina nos últimos dias da lactação através da injeção materna de bromocriptina, Casimiro-Lopez (2008) observou maior capacidade física num teste agudo na piscina aos 90 dias

e maior quantidade de glicogênio hepático. Porém, aos 180 dias, estes animais programados não exibiram maior TMN, provavelmente pela não alteração das reservas hepáticas de glicogênio. Neste mesmo modelo experimental, Boaventura (2009) desenvolveu um treinamento de curta duração e baixa intensidade (5 x na semana, 15 min, velocidade: 17 m/min) por 24 semanas na roda de atividade. Neste estudo, o treinamento dos animais obesos promoveu melhorias na capacidade física, gordura visceral, glicemia, insulinemia, perfil lipídico, corticosteronemia e nos hormônios tireoideanos, revertendo quase todos os efeitos deletérios da programação.

No modelo de programação pela superalimentação pela restrição da ninhada, não existem estudos relacionados com exercício para a melhoria da qualidade de vida, e dessa forma iremos avaliar alguns parâmetros endócrino metabólico importantes que são relacionados com a obesidade programada e capacidade física.

1.3- Leptina

A leptina é uma citosina predominantemente secretada pelo tecido adiposo, sendo relacionada diretamente com a quantidade de gordura corporal, que interage com receptores hipotalâmicos (Ob-Rb) inibindo a ingestão alimentar e estimulando o gasto energético (Gale et al, 2003; Hauseknecht et al, 1998). No hipotálamo, a leptina aumenta neuropeptídeos anorexigênicos, como pró-ópiomelanocortina (POMC), α -melanocortina (α -MSH), fator de transcrição regulado pela anfetamina e cocaína (CART) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), e reduz os neuropeptídeos orexigênicos, como neuropeptídeo Y (NPY), proteína relaciona ao agouti (AgRP), hormônio concentrador de melanina (MCH) e grelina (Gale et al, 2003; Proulx, et al, 2002; Munsberg et al, 2006; Friedman et al 1998).

Existe uma importante associação entre leptina e insulina relacionada à regulação de vias centrais e periféricas em múltiplos níveis. De fato, freqüentemente em obesos, a hiperleptinemia é acompanhada de hiperinsulinemia e resistência a insulina (Cohen et al, 2007). No cérebro, por exemplo, ambos os hormônios agem inibindo o apetite. Nas células beta das ilhotas pancreáticas, a leptina suprime a secreção de insulina (Kieffer & Habener, 2000). Outro fato interessante é que a leptina leva a resistência à insulina (Spiegelman & Flier, 2001; Kulkarni et al, 1997; Ceddia et al, 2002; Cohen et al, 1996). Já a insulina parece agir diretamente nos adipócitos, aumentando a liberação da leptina e sua expressão gênica (Kiefer & Habener, 2000).

1.4- Exercício físico e hormônios

Para que haja redução da massa corporal é necessário um equilíbrio entre exercício físico e aporte calórico (Wadden et al, 1997). Embora alguns estudos relatem que a prática de exercício físico para a redução da massa corporal seja ineficaz (Duncan et al, 2003; Thompson, et al 1997; Lee et al, 2005), existe um grande número de estudos demonstrando que o exercício físico dificulta ou retarda o ganho de peso corporal. Mesmo sem alterações de peso corporal, o treinamento físico traz muitos benefícios para o funcionamento do organismo, principalmente quando relacionado aos parâmetros hormonais (Kiyonaga et al, 1985). Assim, um aumento na atividade física ou treinamento físico, se bem elaborado, pode trazer grandes benefícios na melhoria de fatores hormonais e psicológicos (Shaw et al, 2006).

Em estudos com seres humanos, o exercício físico reduz a gordura visceral e subcutânea, melhora a aptidão cardio-respiratória, diminui o colesterol e a pressão arterial (Lee et al, 2005). Também melhora a sensibilidade insulínica, aumentando os seus receptores, ativando a fosforilação da cascata de sinalização, aumentando a expressão de IRS, PI-3K e AKT e a translocação de GLUT4. Também eleva a captação de glicose independente de insulina através de uma via alternativa, que é acionada pela contração muscular (Zierath, 2002).

Em ratos, o treinamento físico tem um efeito próprio aumentando a ação periférica da insulina, melhorando a resistência induzida por dieta rica em gordura (Kern et al, 1990). O treinamento físico também é capaz de aumentar a captação de glicose e síntese de glicogênio em músculo esquelético de ratos alimentados com dieta rica em gordura (Kim et al, 2000).

O exercício físico é capaz de reduzir os lipídeos plasmáticos e a gordura corporal, bem como as concentrações séricas de leptina, visto que esta se relaciona diretamente com a massa de tecido adiposo (Houngo et al, 2000). Porém, Perússe et al, (1997), não observaram alterações em homens e mulheres após exercício agudo e crônico, deixando claro que os dados sobre exercício e leptina ainda são controversos. Tal controvérsia pode depender do volume e intensidade do exercício, e principalmente, da redução da adiposidade observada após o treinamento (Perussé et al, 1997). Em estudos experimentais, o exercício físico melhora a sensibilidade à leptina no hipotálamo, podendo ter ligação direta com a normalização do consumo alimentar (Flores et al, 2006). Além disso, a prática do exercício físico tem efeito benéfico sobre o sistema cardiovascular, diminuindo a pressão arterial e a resistência vascular, parecendo

agir sobre o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina (Fagard & Cornelissen, 2007).

1.5 – Exercício físico e estresse oxidativo

Devido ao aumento da gordura corporal, estresse oxidativo é um importante mecanismo para relacionar a obesidade com a síndrome metabólica (Furukawa et al, 2004). Foi visto em um estudo comparando homens saudáveis com obesos, que o estresse oxidativo encontrava-se aumentado nos indivíduos obesos (Ozata et al, 2002). Em roedores obesos foi observado que o estresse oxidativo não só tem relação com a obesidade, mas também com o aumento da pressão arterial (Dobrien et al, 2001).

Foi observado que o exercício agudo pode aumentar o estresse oxidativo, causado principalmente pelo aumento de radicais livres (Belviranlı & Gökbel, 2006; Sentürk et al, 2001), não estando estes necessariamente, relacionados apenas com efeitos deletérios. Com o treinamento físico regular, o sistema de defesa antioxidante torna-se mais ativo melhorando a proteção contra o dano celular, tal como pode ser observado em animais treinados e atletas de elite (Koury et al, 2005; Coskun et al, 2004; Joulia et al, 2003; Joulia et al, 2001; Sentürk et al, 2001).

Em ratos de 180 dias de idade programados para a obesidade pela inibição da PRL materna ao fim da lactação, Casimiro-Lopes (2008) observou não haver diferença nas taxas percentuais de CAT (capacidade antioxidante total) e de TBARs (espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico) no grupo controle sedentário e no grupo que foi submetido a um teste agudo de nado.

Em nosso modelo de programação, não existem trabalhos na literatura que mostram resultados diretamente relacionados com estresse oxidativo e capacidade antioxidante, e dessa forma, objetivamos analisar o efeito do treinamento físico sobre estes parâmetros.

1.6 – Exercício físico e desempenho (VO₂ máximo)

Alguns estudos mostram que o exercício é a principal intervenção para o controle do ganho de massa corporal, demonstrando que o treinamento crônico traz diminuição da massa corporal através da melhoria dos parâmetros fisiológicos e psicológicos em indivíduos obesos (Wadden et al, 1997).

Embora pareça existir poucas dúvidas quanto à melhoria na qualidade de vida e, sobretudo, na condição de saúde alcançada através de um programa de condicionamento

físico, esses benefícios dependem de uma prescrição de exercício adequada, no que diz respeito a sua intensidade, duração, frequência e modalidade. Dentre esses fatores, a intensidade do exercício parece ter um papel de destaque no resultado final alcançado (Rondon et al, 1998).

Para se prescrever a intensidade do exercício, é importante a realização de um teste de esforço físico para analisar o volume máximo de oxigênio consumido (VO₂ máximo). Este teste fornece uma avaliação objetiva da capacidade física, caracterizando principalmente a integração entre os sistemas nervoso, cardiovascular e respiratório (Mancini et al, 1991; Day et al, 2003).

Em indivíduos obesos ou com sobrepeso que foram submetidos a um treinamento físico de 40 minutos, 4 a 5 vezes por semana durante 6 semanas, com 55 a 70% do VO₂ máximo, foi analisada a capacidade física em bicicleta ergométrica, antes e após o treinamento. Como consequência, houve melhoria no condicionamento físico de 11% (Khee Gan et al, 2003). Porém, um treinamento físico em mulheres durante 30 minutos, 5 vezes na semana por 32 semanas, com 50 a 65% do VO₂ máximo, não alterou sua capacidade física (Snyder et al, 1997). Já em um trabalho com adolescentes obesos onde avaliou-se diferentes intensidades durante o treinamento físico, foi observado melhora na capacidade física em todas as intensidades, principalmente no treinamento de alta intensidade (Gutin et al, 2002).

Em modelos experimentais, a mensuração do VO₂ máximo é uma ferramenta não invasiva, de grande valor para avaliar a capacidade física dos animais (Rodrigues et al, 2007). Um estudo verificou que ratos Sprague-Dawley destreinados têm maior VO₂ máximo que ratos Kioto-Wistar destreinados. Isto mostra como é importante utilizar o teste de mensuração de VO₂ máximo para qualquer tipo de treinamento em qualquer animal ou indivíduo, face as suas especificidades biológicas (Bedford et al, 1979).

Em ratos de ambos os sexos sedentários e treinados, em duas diferentes intensidades (alta e baixa), foi avaliado o VO₂ máximo, glicose e lactato sanguíneos. Foi observado diferença significativa de VO₂ máximo dos animais treinados em relação aos sedentários durante uma sessão de exercício na esteira; um aumento do lactato no grupo que não participou do treinamento crônico e que fizeram o teste em alta intensidade; assim como um aumento da glicemia nos animais treinados que fizeram o exercício em alta intensidade comparado com o grupo controle, sugerindo que há maior oxidação de lipídios e economia de carboidratos em ratos treinados durante um exercício prolongado (Patch & Brooks, 1980).

Outro método que vem sendo utilizado é a correlação entre o teste máximo de velocidade na esteira e o VO₂ máximo. Rodrigues et al (2007) analisaram em ratos controles e diabéticos essa correlação, e concluíram que nos dois grupos, a correlação é grande e que o exercício pode ser prescrito através desse teste máximo de velocidade, pois cada animal tem sua especificidade biológica.

1.7- Justificativa do presente estudo

Além de hábito alimentar e estilo de vida, são muitos os fatores envolvidos na gênese da obesidade. Conforme já mencionado, alterações nutricionais, hormonais e ambientais no início do desenvolvimento são capazes de promover alterações homeostáticas e metabólicas na vida adulta, contribuindo assim para a gênese da obesidade. Em diferentes modelos experimentais de programação estudados em nosso laboratório, detectamos acúmulo de adiposidade central e total, alteração de consumo de ração, dislipidemia, hiperleptinemia, resistência à leptina e a insulina na vida adulta. A redução do tamanho da ninhada causa superalimentação pós-natal e parece alterar todos esses parâmetros. Portanto, é de grande importância investigar possíveis alternativas para prevenção e tratamento dessas alterações, que são sabidamente fatores de risco para o estabelecimento da Síndrome Metabólica. Em razão dos conhecidos benefícios que o exercício físico exerce sobre as desordens relacionadas a obesidade, propomos investigar os efeitos de um programa de treinamento físico crônico ministrado em ratos adultos programados pela superalimentação na lactação.

2- OBJETIVOS:

Geral

Verificar se o exercício físico prolongado, a partir da idade adulta, é capaz de reverter as alterações de composição corporal, perfil lipídico, hormonais e estresse oxidativo, que foram programadas pela redução da ninhada de ratos.

Específicos

Estudar os efeitos do treinamento em esteira por 3 meses até a vida adulta (180 dias de idade) em ratos programados pela supernutrição na lactação, sobre:

- massa e comprimento corporais;
- consumo alimentar;
- adiposidade visceral, conteúdo corporal total de gordura e proteína; glicogênio hepático;
- Glicemia e perfil lipídico;
- Concentrações séricas de leptina, insulina e corticosterona;
- Conteúdo de catecolaminas totais na medula adrenal;
- Pressão arterial;
- Capacidade antioxidante total;
- Capacidade física durante uma sessão exaustiva de exercício agudo de natação.

3- MATERIAIS E MÉTODOS:

Modelo Experimental

Ratas Wistar (3 meses de idade), nulíparas, mantidas em biotério com temperatura ($25\pm 1^{\circ}\text{C}$) e ciclo claro-escuro (7:00-19:00h) controlados, foram acasaladas (2 fêmeas:1 macho), recebendo água e ração *ad libitum*. Nosso modelo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética para uso Animal do Instituto de Biologia da UERJ (CEA/014/2009). Após o nascimento, cada ninhada foi ajustada para 10 filhotes por lactante. Para induzir a superalimentação (Grupo S), o tamanho da ninhada foi reduzido a 3 filhotes machos/lactante no 3º dia de lactação. O grupo controle (C) permaneceu com 10 filhotes/lactante. Foram utilizadas 10 ninhadas para o grupo C e 10 ninhadas para o grupo S. Após o desmame, os machos de ambos os grupos (3 por gaiola) tiveram livre acesso a água e ração comercial até os 180 dias de vida. O comprimento naso-anal foi feito de 15 em 15 dias. O sacrifício ocorreu por decapitação aos 180 dias, 72 horas após a última sessão de exercício. O sangue foi coletado, centrifugado (3000xg, 4°C por 20 minutos) e armazenado a -20°C para posterior dosagens. Ao sacrifício, coletamos diferentes tecidos que foram processados de acordo com as técnicas descritas a seguir.

Avaliação Nutricional

Durante a lactação, todos os filhotes foram acompanhados diariamente para o controle de massa corporal. Do desmame até 180 dias de vida, a massa corporal e a ingestão alimentar foram monitorados de 4 em 4 dias..

Protocolo de Exercício

1ª etapa: teste agudo de velocidade máxima na esteira

Aos 75 dias de vida, os animais C e S foram subdivididos em 4 grupos (12 animais por grupo): Controle Sedentário (CS), Controle Exercício (CE), Superalimentado Sedentário (SS) e Superalimentado Exercício (SE).

Os ratos foram submetidos a um teste de esforço máximo na esteira rolante adaptada para ratos (Panlab-LSI Letica model), tornando-os adaptados a correr 2-3 dias em velocidade de 10m/m por 5 minutos. Após este período de adaptação, cada rato foi

submetido a um teste de exercício máximo. O teste se inicia com uma velocidade de 10 m/m e sem inclinação, pois no treinamento crônico não utilizaremos inclinação. A cada 2 minutos, a velocidade foi aumentada em 1,2 m/m e os ratos correram até a exaustão, caracterizada quando estes resistem a correr apesar de estimulados por choque. Consideramos um estágio completo quando o rato correu pelo menos 75% do estágio (1 e ½ min). Ao fim do teste, registramos o tempo total e a velocidade final, correlacionamos a velocidade máxima alcançada com o VO2 máximo dos ratos, uma vez que Rodriguez et al (2007), observaram que a velocidade máxima e o VO2 máximo têm uma forte relação entre si, e que a capacidade física máxima do animal pode ser determinada por este teste. Neste caso, o treinamento crônico pode ser prescrito baseado na velocidade máxima.

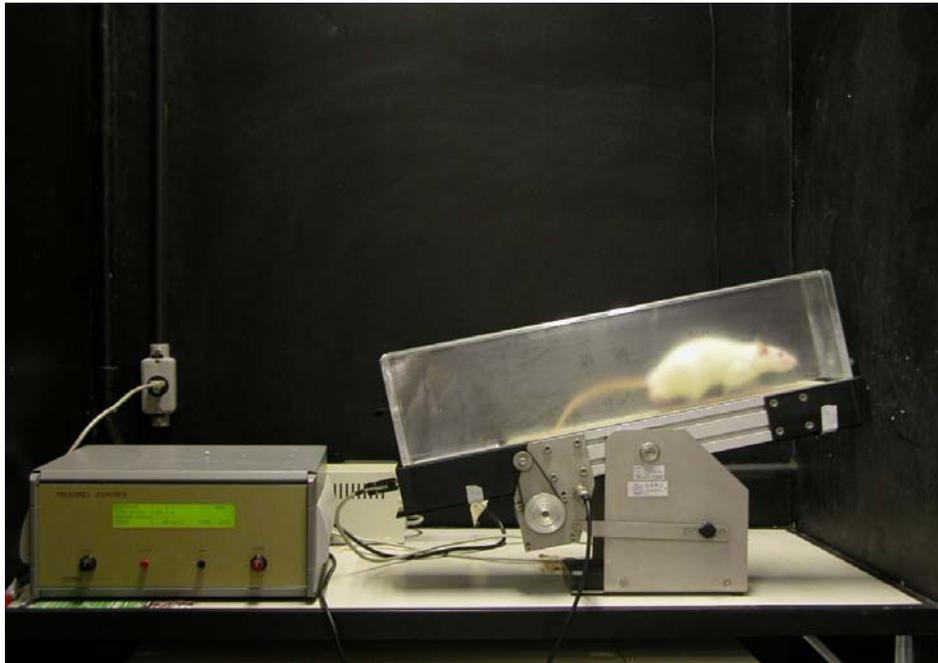


Figura 1 – Teste agudo de velocidade máxima na esteira para prescrição do treinamento.

Tabela do teste de velocidade máxima:

Animal	Tempo	Velocidade máxima	50 a 70 % da velocidade máx
Controle 1	32 :25	31,2 m/m	14,7 a 20,5 m/m
Controle 2	27:26	25,8 m/m	12,9 a 18,0 m/m
Controle 3	33:41	31,2 m/m	14,7 a 20,5 m/m
Controle 4	40:29	34,2 m/m	17,1 a 23,1 m/m
Controle 5	36:25	33,0 m/m	15,9 a 22,2 m/m
Controle 6	39:18	34,8 m/m	16,5 a 23,1m/m
Controle 7	54:26	41,8 m/m	20,9 a 29,2 m/m
Controle 8	44:52	35,8 m/m	17,9 a 25,0 m/m
Controle 9	47:21	37,8 m/m	18,9 a 26,4 m/m
Superalimentado 1	37:03	33,6 m/m	15,9 a 22,2 m/m
Superalimentado 2	50:13	40,2 m/m	20,1 a 28,1 m/m
Superalimentado 3	32:39	29,4 m/m	14,7 a 20,5 m/m
Superalimentado 4	51:50	40,2 m/m	20,1 a 28,1 m/m
Superalimentado 5	39:26	34,8 m/m	16,5 a 23,1 m/m
Superalimentado 6	51:28	42,0 m/m	20,1 a 28,1 m/m
Superalimentado 7	36:34	31,1 m/m	15,9 a 22,2 m/m
Superalimentado 8	29:25	27,0 m/m	13,5 a 18,9 m/m
Superalimentado 9	30:07	27,0 m/m	13,5 a 18,9 m/m

2ª etapa: treinamento crônico na esteira

Aos 90 dias de vida dos animais (CE e SE), iniciamos a sessão de treinamento crônico por 12 semanas na esteira, 5 vezes por semana, sendo intensidade e volume aumentados gradativamente.

- 1ª e 2ª semanas – 10 minutos de treinamento com velocidade de 5 a 8,2 m/min;
- 3ª e 4ª semanas – 20 minutos de treinamento com velocidade de 8,2 a 12 m/min;
- 5ª e 6ª semanas – 30 a 45 minutos de treinamento com velocidade de 12 a 16 m/min.

A partir da 7ª semana, aplicamos intensidade e volume fixos até o final de treinamento (180 dias), com 60 minutos de treinamento e 16 a 20 m/min., caracterizando 50 a 65% da velocidade máxima alcançada no teste anteriormente utilizado.

O equipamento utilizado (Esteira Insight, Ribeirão Preto, Brasil) é formado por 6 baias e verifica o tempo e distância percorridos pelo grupo exercitado. Para reduzir o índice de lesão (patas e cauda) dos animais na esteira utilizamos uma proteção (barreiras de plástico) dentro das baias. Não utilizamos choque como estímulo, mas sim uma haste de ferro para orientação em relação a direção em que os animais deveriam executar o treinamento. No decorrer do treinamento, tivemos uma perda de 25% dos animais em cada grupo (recusa em realizar o treinamento), enquanto o restante exibiu um desempenho satisfatório, concluindo de forma íntegra o treinamento.

3ª etapa: sessão exaustiva de exercício agudo em piscina

Aos 90 e 180 dias de idade, os grupos CS, CE, SS e SE foram submetidos a um teste de natação para analisar a capacidade física, classificada pelo tempo máximo de nado (TMN). O teste foi feito em um aquário (50 X 40 X 80 cm), com uma profundidade de 38 cm, com a água mantida a uma temperatura de $32 \pm 2^\circ\text{C}$. Para assegurar a contínua natação, cada rato recebeu uma sobrecarga de 5% do seu peso corporal na cauda. O TMN foi registrado quando o animal não conseguia subir a superfície e se mantinha em baixo da água por mais de 10 segundos. A contagem era iniciada quando o animal se mantinha abaixo da superfície em 10 cm. Imersões voluntárias foram desconsideradas, pois os ratos apresentam naturalmente tal

comportamento (fuga em vez de exaustão). Ao fim de cada teste, o rato era retirado da piscina, seco e retornava a sua gaiola (Casimiro-Lopes et al, 2008).



Figura 2– Momento de interrupção do teste

Composição Corporal

Após o sacrifício, todas as vísceras foram descartadas, incluindo o trato gastrointestinal. A carcaça foi pesada, amolecida em autoclave por 1 hora e homogeneizada em liquidificador com água destilada na proporção 1:1 (Leshner et al, 1972). Todos os constituintes da massa corporal tiveram suas diluições corrigidas sendo os resultados expressos em g/ 100 g de carcaça .

Massa de Gordura Visceral

Para avaliar adiposidade central, dissecamos e pesamos a MGV, que consiste na soma dos depósitos de gordura do retroperitônio, mesentério e epidídimo.

Conteúdo Lipídico Total

Utilizamos cerca de 3 g do homogenato de carcaça para avaliar o conteúdo de gordura pelo método gravimétrico. As alíquotas foram hidrolisadas em banho maria (70°C) por 2 horas em presença de KOH (30%) e etanol absoluto. Após acidificação com ácido sulfúrico (6M), os ácidos graxos totais e o colesterol livre foram extraídos por 3 lavagens com éter de petróleo. O material foi transferido para um recipiente previamente pesado, e levado à capela de exaustão até ficar bem seco, quando se procedeu a pesagem diária até seu valor tornar-se constante.

Conteúdo Protéico Total

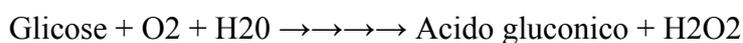
Cerca de 1 g do homogeneizado, foi aquecido (37°C) por 1 hora em KOH (0,6N), sob agitação. Após centrifugação (2.000 rpm /10 minutos), a concentração de proteínas totais foi determinada colorimetricamente no sobrenadante (Lowry et al, 1951), utilizando BSA para construção da curva padrão.

Glicogênio hepático

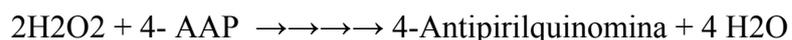
O tecido hepático foi pesado, homogeneizado em 4 ml de ácido tricloroacético (TCA, 10%) e centrifugado (2.000g/4°C/10 min). Em seguida, retiramos 2 ml do sobrenadante e adicionamos 5 ml de etanol absoluto. Esta mistura foi colocada na geladeira (4°C) para precipitação do polímero de glicose, por 24 horas. Então, as amostras foram centrifugadas (2.000g/4°C/10 min) e o sobrenadante descartado. Foi adicionado 1 ml de HCl (1M) e a mistura foi fervida por 30 minutos para a quebra da glicose. Em seguida, adicionamos 1 ml de NaOH (1M) para neutralizar a mistura e 200 µl da amostra foram utilizados para a dosagem de glicose.

Para a dosagem de glicose proveniente do glicogênio tecidual, utilizamos o kit comercial Glucox (Doles, Goiás, Brasil), composto por um sistema enzimático com solução contendo tampão fosfato (pH 7,4), glicose oxidase (GOD), peroxidase (POD), 4-aminoantipirina (4-AAP) e p-hidroxibenzoato. Ao se adicionar à solução contendo glicose, as seguintes reações ocorrem:

GOD



POD



O produto formado pela oxidação da 4-AAP, a 4-antipirilquinomina, tem cor avermelhada e a sua concentração é determinada pela absorvância a 510 nm. A determinação da concentração de glicose foi feita a partir da utilização de uma curva padrão com concentrações crescentes de glicose e submetida às mesmas condições (Casimiro-Lopes et al, 2008).

Perfil Lipídico

Concentrações séricas de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL) foram analisadas por Kit comercial Biosystem®.

LDL-c and VLDL-c foram obtidos por cálculos de Friedewald:

- 1) LDL-c (mg/dL) = colesterol total – (Triglicerídeos/5) – HDL-c
- 2) VLDL-c (mg/dL) = Triglicerídeos/5

Estimamos os índices de aterogenicidade, conhecidos com índice de Castelli I (razão entre colesterol e HDL) e II (razão entre LDL e HDL).

Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida por plestimografia não invasiva pela artéria caudal, utilizando um plestimôgrafo da marca Letica (LE 5100, Pawlab, Espanha).

Glicemia

Após jejum de 12 horas, a glicemia foi avaliada através do glicosímetro (ACCU CHECK- Active, Roche®, Mannheim, Alemanha), utilizando-se fitas-teste com glicose oxidase.

Dosagem hormonal por radioimunoensaio (RIE)

Realizadas em ensaio único, para cada um dos hormônios analisados, dispensando a avaliação do coeficiente de variação interensaio.

A insulina foi avaliada utilizando-se kit comercial (ICN Pharmaceuticals, Orangeburg, NY, EUA). O coeficiente de variação intraensaio foi de 4,1 % e a sensibilidade limite de 0,1 ng/ml. Os valores foram expressos em μ UI/ml.

A leptina foi medida utilizando-se kit específico para murinos (Linco Research, Inc., Missouri, EUA). O coeficiente de variação intraensaio foi de 6,9% e a sensibilidade limite foi de 0,5 ng/ml. Os valores foram expressos em ng/ml.

A corticosterona foi determinada através de kit comercial (Biomedicals, Nova Iorque, EUA). O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 4,4% e sensibilidade de 50ng/mL. Os valores foram expressos em ng/mL.

Conteúdo de catecolaminas totais (adrenalina e noradrenalina) adrenais

Homogeneizamos as glândulas com ácido acético a 10% e realizamos a centrifugação dos homogenatos (10.000 rpm/5 min) para a dosagem de catecolaminas totais pelo método fluorimétrico do trihidroxiindol no sobrenadante (Trevenzoli et al, 2007).

Para o ensaio, utilizamos padrões de adrenalina (Adren®) diluídos em ácido acético a 10%. Em 50 μ L de cada padrão ou amostra, adicionamos 250 μ L de tampão fosfato (0,5M, pH 7,0) e 25 μ L de ferricianeto de potássio (0,5%). Esta mistura foi incubada por 20 minutos e paralisada com 500 μ L de ácido ascórbico (60mg/mL) / NaOH (5M), na proporção 1:19. Adicionamos 2mL de água destilada e a solução foi novamente homogeneizada e submetida à leitura em espectrofluorímetro (Victor3, PerkinElmer do Brasil Ltda). Os comprimentos de onda para a leitura foram de 420nm de excitação e 510nm de emissão. Todas as dosagens foram feitas em duplicata, com os tubos de ensaio sob refrigeração durante todo o procedimento.

Capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante total (CAT), foi avaliada segundo a técnica adaptada de Janaszewska & Bartosz (2002), utilizando o reagente 2,2,difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). Para dosagem da CAT, foram pipetados em tubo de ensaio 20 μ l de plasma, 380 μ l de tampão fosfato de sódio monobásico (10mM, pH 7,4) e em seguida, 400 μ l de solução 0,1 mM de DPPH dissolvido em metanol . Como branco, foi utilizado 800

μl de tampão fosfato e para a solução padrão 400μl de tampão fosfato mais 400μl de solução DPPH. Os tubos foram incubados por 30 minutos em local escuro em temperatura ambiente. Em seguida, a leitura foi realizada em espectrofotômetro (TU - 1800 VU-VIS espectrofotômetro, Beijing Purkinge General Instrument Co. Ltda, China) a 520 nm.

A capacidade de capturar radicais livres das amostras foi expressa em atividade percentual de varredura do radical DPPH, calculada da seguinte maneira:

$$(\%) = 100 - \left[\frac{(\text{Abs}[\text{p}] - \text{Abs}[\text{am}])}{\text{Abs}[\text{p}]} \right] * 100$$

Onde, Abs[p] é absorbância do padrão e Abs [am] é a absorbância da amostra.

Análise estatística

Utilizamos o programa Prism®4 para Microsoft Windows® para realização das análises estatísticas e montagem dos gráficos.

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média e analisados por Análise de Variância Univariada (One-Way ANOVA) seguida de pósteste de *Bonferroni*. Para as evoluções de massa corporal e ingestão alimentar utilizamos Análise de Variância Bivariada (Two-Way ANOVA). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Utilizamos o teste t de *Student* para as seguintes comparações: efeito da programação (CS x SS), efeito do treinamento crônico no grupo controle (CS x CE) e efeito do treinamento crônico no grupo superalimentado (SS x SE).

3- RESULTADOS:

Avaliação nutricional

A análise de massa corporal (MC) dos ratos durante a lactação mostrou que a partir do 10º dia de vida, o grupo S apresentou maior MC (11%, $p < 0,05$) quando comparado ao grupo C (Fig. 1A). Ao desmame (21 dias), essa diferença atingiu 18%. O comprimento dos animais do grupo S foi significativamente maior aos 14 (+6,4%), 18 (+8%) e 21 dias de vida (+8,5%), como mostrado na Fig. 1B.

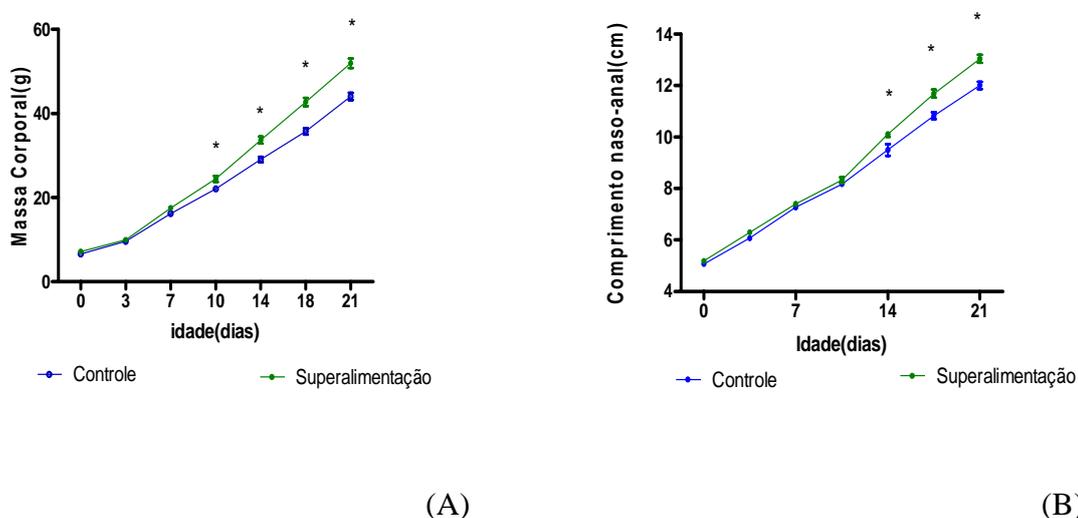
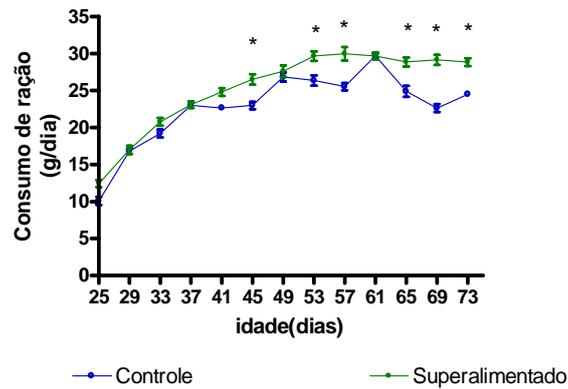


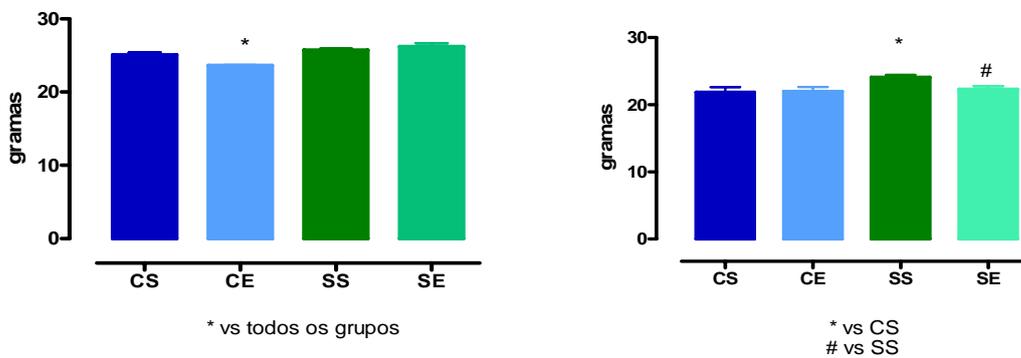
Figura 1- Evolução de MC e comprimento das proles controle (C) e superalimentada (S), $n = 44$ por grupo. Análise de variância bivariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Após o desmame, observamos maior consumo alimentar no grupo S a partir do 45º dia de vida (Fig. 2A). Após a divisão dos 2 grupos em 4 subgrupos (CS- sedentário, CE- exercício, SS- sedentário, SE- exercício) aos 75 dias de idade, verificamos menor ingestão de ração no grupo CE aos 90 dias comparado aos demais grupos (Fig. 2B -6%, $p < 0,05$). Já aos 180 dias, o grupo SS apresentou maior ingestão comparado ao grupo CS (+10,2%, $p < 0,05$ - Fig. 2C).

Ao avaliarmos o efeito do treinamento crônico em esteira, observamos que o grupo SE teve menor ingestão (-8,1%) que o grupo SS aos 180 dias, que só foi estatisticamente significativo quando utilizamos o teste t de *Student*.



(A)



(B)

(C)

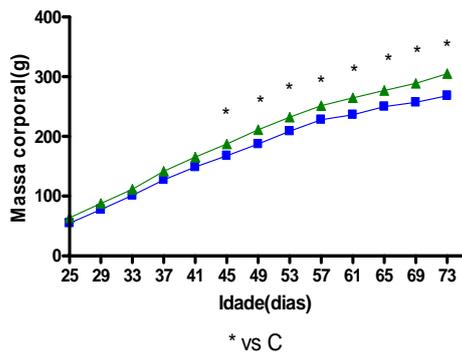
Figura 2- Evolução de ingestão alimentar das proles controle (C) e superalimentada (S) do desmame até os 75 dias de idade (A), e após a subdivisão (CS, CE, SS e SE) aos 90 (B) e 180 (C) dias de vida, n=12-14 por grupo. Análise de variância bivariada (A) ou univariada (B e C), seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Após o desmame, a MC do grupo S manteve-se maior em comparação ao grupo C (+11%, $p<0,05$ - Fig. 3A).

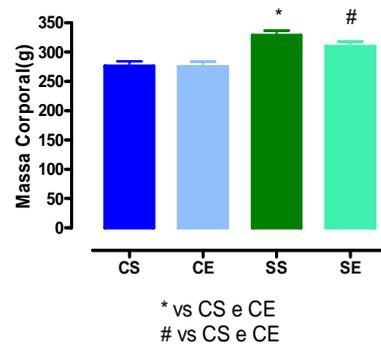
No dia 75, após a subdivisão dos grupos, a MC dos grupos SS e SE permaneceu maior em relação aos demais grupos (+16% e +13% $p<0,05$ - Fig. 3B).

Aos 90 dias de vida, observamos que o treinamento crônico em esteira reverteu o sobrepeso dos animais superalimentados, pois a MC do grupo SE não foi diferente dos grupos CS e CE (Fig. 3C). Aos 180 dias, a MC foi 14% menor ($p<0,05$) no grupo SE em relação ao grupo SS (Fig.3D).

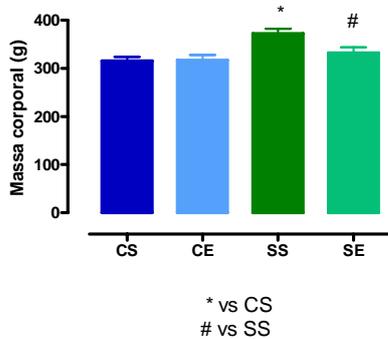
Aos 180 dias, o grupo SS exibiu maior Índice de Lee que o grupo CS (+8%, $p<0,05$ - Fig. 3E).



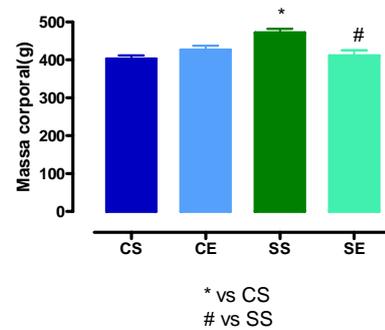
(A)



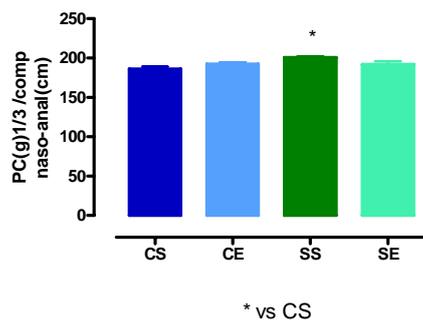
(B)



(C)



(D)



(E)

Figura 3- Evolução da MC das proles C e S até os 75 dias de idade (A); MC após a divisão dos 4 grupos (CS, CE, SS e SE) aos 75 dias de idade (B); MC aos 90 dias (C); MC aos 180 dias (D); Índice de Lee aos 180 dias (E), n=9 por grupo. Análise de variância bivariada (A) ou univariada (B a E), seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p<0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Teste de velocidade máxima

Aos 75 dias de vida, os animais C e S foram subdivididos em 4 grupos: CS, CE, SS e SE, sendo que apenas os animais que participaram do treinamento crônico (grupos CE e SE) foram submetidos ao teste de capacidade física realizado na esteira para avaliar o tempo máximo percorrido pelo animal. Nesta avaliação inicial da capacidade física, não verificamos diferença significativa entre os grupos.

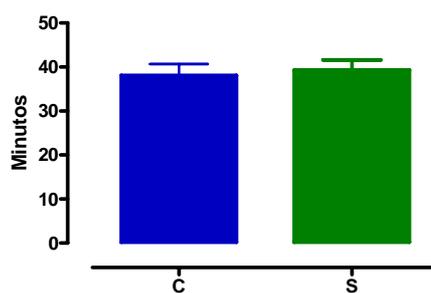
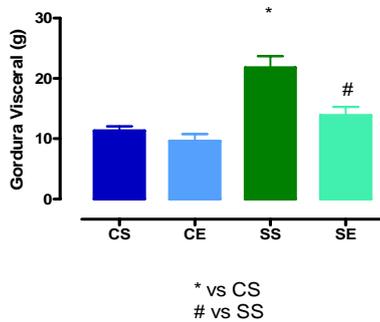


Figura 11- Teste de velocidade máxima na esteira aos 75 dias de vida, n=12 por grupo. Teste t de *Student não pareado*, ($p<0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

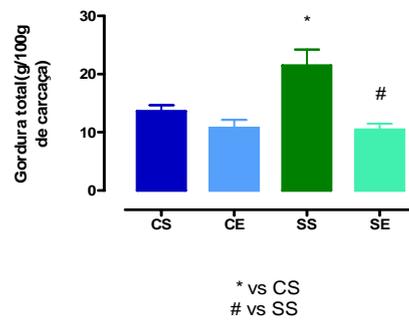
Composição Corporal

Aos 180 dias de idade, o grupo SS apresentou maior gordura visceral (vs CS: +92%, SE: +56%, $p < 0,05$ - Figs. 4A) e maior gordura corporal total (vs CS: +49%, SE: +49 %, $p < 0,05$ - Figs. 4B). O exercício não alterou a composição corporal no grupo controle, enquanto restaura todos os valores no grupo programado.

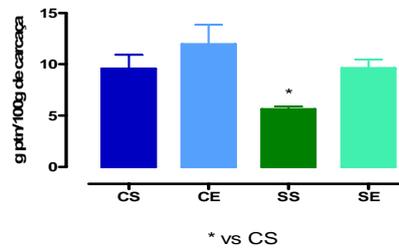
Observamos que o grupo SS apresentou menor conteúdo de proteína corporal (-41 %, $p < 0,05$ - Fig. 4C) que o grupo CS, o que é normalizado no grupo SE (+60% vs. SS, $p < 0,05$ - Fig. 4C).



(A)



(B)



(C)

Figura 4- Conteúdo corporal de gordura central (A), total (B) e proteína (C) de proles aos 180 dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico; n=9 por grupo. Análise de variância univariada, seguida de pós- teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Glicôgênio hepático

Detectamos que o grupo SS apresentou uma tendência a maior conteúdo de glicogênio hepático (+106% - Fig. 5) em relação ao grupo CS. O grupo CE demonstra um aumento de 136 % em relação ao grupo CS, porém não significativo. O grupo SE tem um aumento significativo com o exercício (+109%, $p < 0,05$ vs. SS).

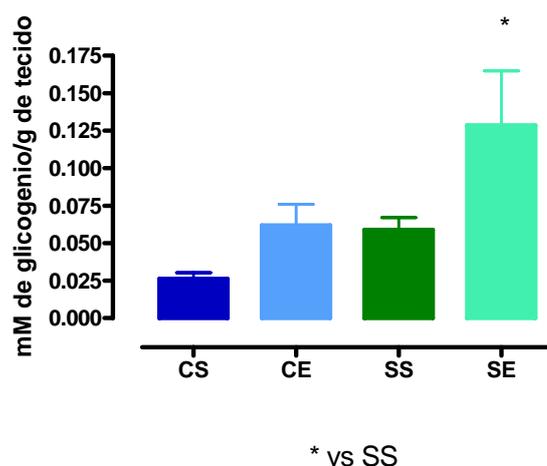


Figura 5- Conteúdo de glicogênio em fígado de proles aos 180 dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, $n=7-10$. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni*. Valores expressos como média \pm EPM.

Perfil Lipídico

Como visto na tabela 1, não detectamos diferenças estatisticamente significantes nas concentrações séricas de colesterol total, fração LDL-c e índices de Castelli (I e II) em nenhum dos grupos experimentais.

O grupo CE apresentou menor VLDL-c (-45%, $p < 0,05$) e triglicerídeos (-46%, $p < 0,05$) em relação aos demais grupos. Entretanto, o exercício no grupo programado não modificou as concentrações de VLDL-c ou de triglicerídeos.

A análise do efeito da programação pelo teste t de *Student* mostrou que o grupo SS tem menor HDL-c (-11 %, $p < 0,05$) que o grupo CS. Enquanto, o grupo programado treinado normalizou as concentrações de HDLc.

Tabela 1: Perfil lipídico das proles C e S sedentárias e exercitadas aos 180 dias de idade

	CS	CE	SS	SE
Colesterol Total (mg/dl)	77.9 ± 2.4	73.0 ± 3.1	76.9 ± 4.1	77.0 ± 3.7
LDL-c (mg/dl)	41.8 ± 2,6	43.2 ± 3,1	41.2 ± 4,2	39.2 ± 3,4
HDL-c (mg/dl)	22.8 ± 0.6	20.7 ± 0.7	20.2 ± 0.7	23.4 ± 1.7
VLDL-c (mg/dl)	13.9 ± 1,1	9.55 ± 0,8 *	15.0 ± 1,3	14.3 ± 0,6
Triglicerídeos (mg/dl)	69.6 ± 5,4	47.6 ± 4,2 *	74.4 ± 6,4	71.1 ± 3,0
Índice de Castelli I	3.54 ± 0,16	3.64 ± 0,17	3.79 ± 0,31	3.39 ± 0,25
Índice de Castelli II	1.92 ± 0,18	2.16 ± 0,17	2.06 ± 0,28	1.77 ± 0,21

Valores representados como média ± EPM de 8-9 ratos por grupo; p<0,05. * vs CS

Homeostase Glicêmica

Aos 180 dias, o estudo do efeito do treinamento crônico em esteira mostrou menor glicemia no grupo CE (-9% vs CS, p<0,05 - Fig. 6A).

Em relação à insulinemia (Fig. 6B), esta não foi significativamente alterada pela entre os grupos.

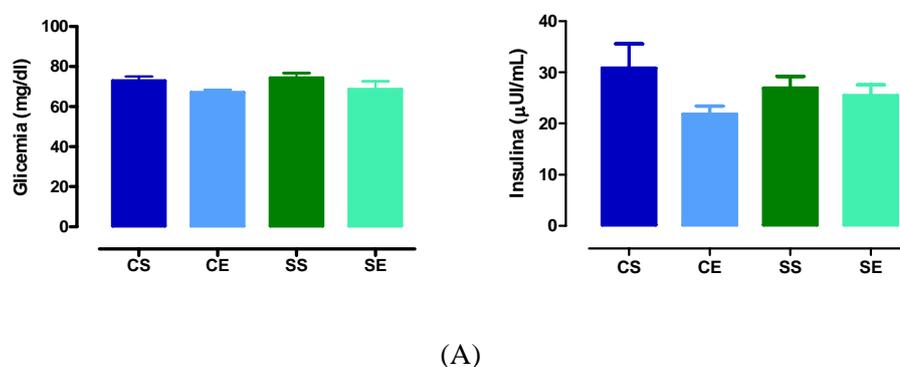
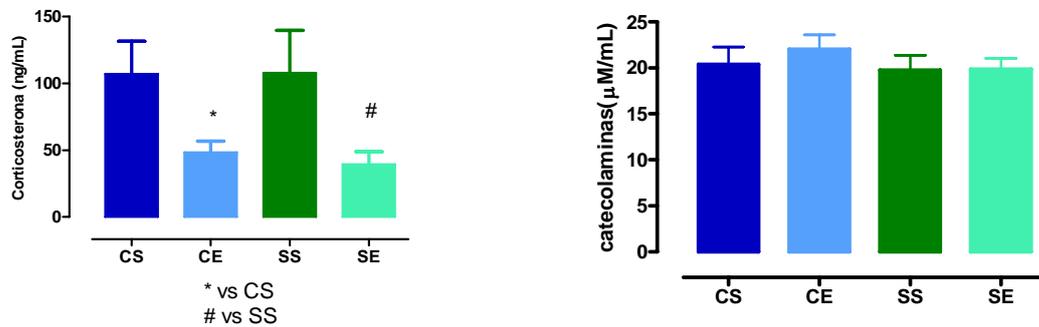


Figura 6– Glicemia (A) e insulinemia (B) de proles aos 180 dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, n=8-10. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni*. Valores expressos como média ± EPM.

Hormônios adrenais

Os animais exercitados apresentaram menor corticosteronemia quando comparados aos animais sedentários (CE vs CS: -122%, SE vs SS: -173%, p<0,05 - Fig.

7A). Contudo, não verificamos diferença no conteúdo de catecolaminas totais adrenais entre os grupos analisados (Fig. 7B).



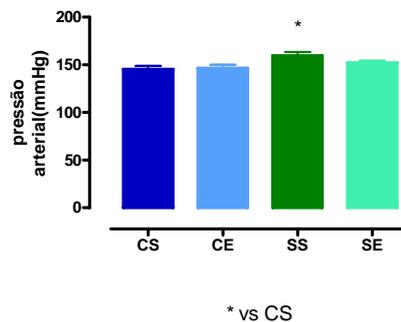
(A)

(B)

Figura 7- Corticosteronemia (A) e conteúdo adrenal de catecolaminas (B) de proles aos 180 dias de vida programadas pela superalimentação neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, n=9-11. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Pressão arterial sistólica (PA)

Verificamos que a superalimentação neonatal programou para maior PA sistólica na vida adulta (SS vs CS: +10%, $p < 0,05$ - Fig. 8) e o exercício físico restaurou este parâmetro (SE vs SS: 5%). Todavia, o exercício no grupo controle não teve efeito sobre a PA.



* vs CS

Figura 8- Pressão arterial sistólica de proles aos 180 dias de vida programadas pela superalimentação neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, n=9-12. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Leptina

Os animais do grupo SE apresentam menor leptinemia em relação a SS (-48%, $p < 0,05$ - Fig. 9).

Ao avaliarmos o efeito do exercício físico (teste t de Student), também observamos que o grupo CE exibiu menor leptinemia (-56%, $p < 0,05$ - Fig. 9) comparado ao CS.

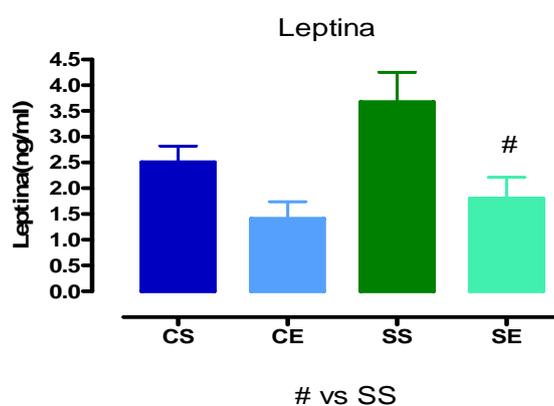


Figura 9– Concentração sérica de leptina de proles aos 180 dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, $n = 6-11$. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Capacidade Antioxidante Total (CAT)

O grupo SS apresentou maior CAT (+20%; $p < 0,05$) em relação ao grupo CS. O treinamento aumentou a CAT em ambos os grupos programados (CE vs CS: +43%; SE vs SS: +13%; $p < 0,05$).

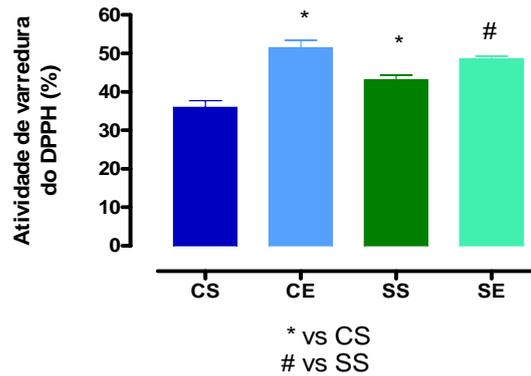


Figura 10– Capacidade antioxidante total de proles aos 180 dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, n= 7-9. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

Sessão exaustiva de exercício agudo em piscina: o tempo máximo de nado (TMN)

No teste onde todos os animais nadavam até a exaustão com uma sobrecarga na cauda, não observamos diferenças entre os grupos experimentais aos 90 dias de vida (Fig. 12A). Já aos 180 dias, ou seja, após o treinamento crônico em esteira, o grupo SE apresentou maior capacidade física, durante a natação, comparado aos demais grupos, com destaque para a diferença de 47% em relação ao grupo SS ($p < 0,05$ - Fig. 12B).

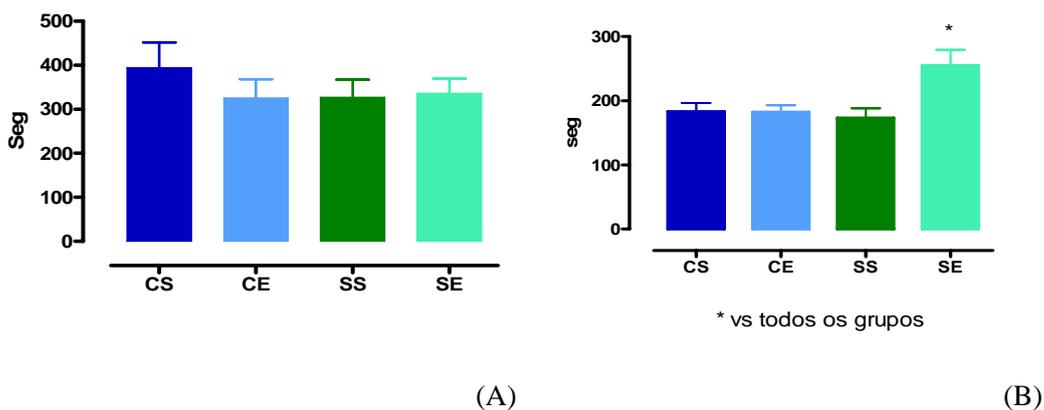


Figura 12- Teste de capacidade física na piscina de proles aos 90 (A) e 180 (B) dias de vida programadas pela supernutrição neonatal e que foram submetidas ao treinamento físico, n= 11-12 por grupo. Análise de variância univariada, seguida de pós-teste de *Bonferroni* ($p < 0,05$). Valores expressos como média \pm EPM.

4- DISCUSSÃO:

Sabemos que a exposição a diferentes fatores (nutricionais, hormonais e ambientais) no início da vida está ligada ao desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta (Barker, 1995; Moura e Passos, 2005; De Moura et al, 2008a). De fato, nosso grupo tem demonstrado que a exposição a esses fatores apenas no período da lactação pode levar ao desenvolvimento de alterações permanentes na massa corporal, metabolismo e função endócrina (Passos *et al.*, 2000; Passos *et al.*, 2002; Teixeira *et al.*, 2002; Dutra *et al.*, 2003; Passos *et al.*, 2004; Vicente *et al.*, 2004; Lins et al, 2005; Toste et al, 2006a; 2006b; Bonomo et al, 2007; Dutra et al, 2007; Fagundes *et al.*, 2007; Passos et al, 2007; Moura *et al.*, 2007; Trevenzoli et al, 2007; Bonomo et al, 2008; Moura et al, 2008b; Lisboa *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.*, 2009; Passos et al, 2009). Em nosso laboratório, Casimiro-Lopes (2008) observou maior capacidade física num teste agudo na piscina e maior quantidade de glicogênio hepático em animais obesos com 90 dias que foram programados pela inibição da PRL ao fim da lactação através da injeção materna de bromocriptina, embora estes apresentassem aumento de TBARs e redução de CAT. Já aos 180 dias, estes animais programados não exibiram maior TMN, provavelmente pela não alteração das reservas hepáticas de glicogênio, e nenhuma diferença nas taxas percentuais de CAT e de TBARs. Mais recentemente, neste mesmo modelo de programação, foi demonstrado que o treinamento físico crônico na roda de atividade motorizada foi capaz de trazer benefícios na reversão de diversos distúrbios metabólicos que foram desenvolvidos por estes animais (Boaventura, 2009).

1. Efeitos da programação pela superalimentação na lactação

O modelo experimental de superalimentação pós-natal pela restrição da ninhada parece reproduzir a obesidade infantil, uma vez que já a partir do 7º dia de vida os animais começam a apresentar um aumento significativo de MCT (Plagemann *et al.*, 1992; Boubred *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2007). Na vida adulta, esses animais apresentam maior MCT, ingestão alimentar, comprimento, adiposidade e proteína corporal total, além de hipertensão arterial, hiperleptinemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia e redução de hormônios tireoideanos (Duff & Snell 1982; Plagemann *et al.*, 1992; Dawidowa *et al.*, 2002; Bouullo Ciocca *et al.*, 2005; Lopez *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2008; Mozes *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.*, 2009). No presente

trabalho, também observamos nos animais programados pela superalimentação na lactação, as alterações endócrino-metabólicas já descritas anteriormente na literatura.

O índice de Lee, diretamente relacionado a adiposidade corporal, foi significativamente maior nos animais SS comparado aos animais CS, como esperado. No presente estudo, apesar da obesidade, o grupo SS apresentou somente redução de HDLc, não apresentando outras alterações do perfil lipídico.

Alguns estudos demonstraram maior conteúdo de glicogênio hepático em animais obesos adultos (Van den Werve & Jeanrenaud, 1987; Bruce *et al.*, 2001). De fato, observamos que o grupo SS apresentou maior conteúdo de glicogênio hepático quando comparado ao grupo CS.

Além de corroborar dados de outros autores, em nosso estudo verificamos que o grupo SS não apresentou alteração de corticosterona sérica e do conteúdo de catecolaminas na medula, mostrando que estes parâmetros da função adrenal não foram programados pela redução de ninhada.

Avaliando a defesa contra o estresse oxidativo, observamos que os animais SS apresentaram maior CAT. Contudo, em animais adultos programados para a obesidade pela inibição da PRL materna ao fim da lactação, Casimiro (2008) observou não haver diferença nas taxas percentuais de CAT e de TBARs no grupo sedentário. Em outro estudo, ocorreu diminuição da capacidade antioxidante em ratos induzidos a obesidade a partir de 2 tipos de dieta aos 90 dias, e esses animais já tinham uma capacidade antioxidante menor comparada ao grupo controle (Beltowski *et al.*, 2000). Conforme antes mencionado, não existem trabalhos na literatura que mostram resultados diretamente relacionados com estresse oxidativo e capacidade antioxidante em nosso modelo experimental. Assim, sugerimos que na programação pela superalimentação durante a lactação, a maior capacidade antioxidante detectada pode ser um mecanismo compensatório em resposta ao maior estresse oxidativo que este animal obeso deve ter desenvolvido. Alguns estudos sugerem que o hipotireoidismo poderia minimizar os males provocados pelo dano oxidativo, gerando um efeito supostamente protetor (Venditti *et al.*, 2003a; Venditti *et al.*, 2003b; Lopez-Torres *et al.*, 2000). Nesta situação, o organismo se adapta quando exposto à fatores pró-oxidantes, aumentando a atividade das enzimas do sistema antioxidante (Rastogi *et al.*, 2006; Venditti *et al.*, 1997), fato que pode estar ocorrendo no grupo SS aos 180 dias, uma vez que estes apresentam baixas concentrações de hormônios tireoideanos (Rodrigues *et al.*, 2009). Este tema merece maiores investigações e por esta razão pretendemos dosar TBARs no plasma.

Para a prescrição do treinamento, quando as proles C e S completaram 75 dias de vida, realizamos um teste em esteira, onde medimos a velocidade máxima alcançada pelos animais controles e programados até a sua exaustão. Observamos que não houve diferença entre os grupos. Em um estudo recente, foi demonstrado que este tipo de teste agudo tem forte relação com o VO_2 máximo do animal, e que a prescrição de treinamento pode ser feita através do mesmo. Por esta razão, tomamos este teste como base para a prescrição do nosso programa de exercício crônico (Rodrigues *et al.*, 2007).

Baseado em um protocolo de avaliação da capacidade física máxima utilizando um teste de natação (Casimiro, 2008), avaliamos a capacidade física máxima dos animais dos grupos CS e SS adultos. Não observamos diferença entre os grupos tanto aos 90 como aos 180 dias de idade. É importante ressaltar que o objetivo deste teste agudo é avaliar se a capacidade física desses animais melhora pelo treinamento crônico.

2. Efeitos do treinamento crônico no grupo controle

Apenas aos 90 dias, o treinamento físico reduziu o consumo alimentar nos animais CE em relação ao grupo CS. Já Mazzeo & Horvath (1984) observaram que o consumo alimentar em ratos exercitados em esteira (12 semanas, 75% do VO_2 máximo) em idades diferentes (6, 15 e 27 meses) apresentou-se maior aos 6 e 15 meses de idade, sem alteração aos 27 meses. Outro estudo com ratos Zucker (não obesos) onde o exercício foi iniciado aos 35 dias de idade, observou-se menor consumo alimentar durante o treinamento (7 dias/semana durante 7 semanas) quando comparado ao grupo sedentário (Wardlaw *et al.*, 1986). É possível que o protocolo de treinamento utilizado em nosso estudo não tenha sido suficiente para modificar o consumo alimentar em ratos normais mais velhos.

O treinamento físico não foi capaz de diminuir a MCT no grupo controle exercitado nas idades avaliadas. Entretanto, Huang *et al.* (2003) mostraram que ratos Wistar que iniciaram um treinamento em esteira com 50 dias de idade por 8 semanas (60 minutos diários, 5x/semana, 70% do VO_2 máximo), reduziram a MCT a partir da 3ª semana de treinamento. Já Perez *et al.* (2004), não encontraram diferença de MCT em animais que começaram o exercício aos 45 dias de vida, com protocolo de treinamento de 7 semanas, volume de treinamento de 60 minutos diários, 5x por semana e com 60% do VO_2 máximo. É possível que em nosso estudo, a intensidade de treinamento tenha sido baixa, já que utilizamos de 50 a 65% da velocidade máxima, portanto não sendo capaz de alterar a MCT em animais controles.

O treinamento físico de longa duração e baixa intensidade também não diminuiu a MGCV do grupo CE. Isto também já foi mostrado em outros trabalhos (Yan *et al.*, 2007; Boaventura, 2009). Um estudo utilizando ratos Wistar de 35 dias submetidos à dieta e treinamento físico (45min/5xsem/20m) por 6 semanas associados, mostrou redução de MGCV em relação aos animais controle (Ooyama *et al.*, 2008).

Observamos que o treinamento físico dos animais controles repercutiu em uma discreta tendência a reduzir a gordura corporal total e elevar o conteúdo de proteína corporal. Applegate *et al.* (1984), ao analisarem a composição corporal de ratos Osborne-Mendel com 21 semanas de idade após treinamento em esteira por 6 semanas, observaram menor gordura corporal total, sem modificar a proteína corporal total. Podemos então aventar que as modificações na composição corporal são dependentes do tipo de treinamento físico realizado.

Corroborando com outros estudos (Campbell *et al.*, 1988; Murakami *et al.*, 1997; Motifugi *et al.*, 2005; Boaventura, 2009), o glicogênio hepático do grupo controle não foi significativamente alterado após o treinamento crônico (CE vs. CS), porém é demonstrado um aumento de 134 %.

O grupo CE apresentou diminuição na quantidade de VLDL-c e triglicerídeos em relação ao grupo CS. Burneiko *et al.*, (2006) observou que em ratos eutróficos, o perfil lipídico foi melhorado com um treinamento de natação em 8 semanas (60min/5x semana), diminuindo colesterol total, VLDL-c e triglicerídeos. Nesse mesmo estudo, foi observado que ratos eutróficos que nadavam apenas duas vezes na semana apresentaram aumento do HDL-c. Reforçando ainda estes achados, Ravi Kiran *et al.* (2003) mostraram que um treinamento de baixa intensidade na natação por 20 minutos é suficiente para reduzir os níveis plasmáticos de colesterol, VLDL-c e triglicerídeos, e elevar os níveis séricos de HDL-c. Em nosso laboratório, Boaventura (2009) não encontrou diferenças no perfil lipídico nos animais controle sob treinamento de intensidade e volume reduzidos. Provavelmente, esta diversidade de achados ocorra devido as diferenças no volume de exercício, pois talvez para que ocorram alterações benéficas em ratos eutróficos seja necessário um aumento do volume de treinamento.

Sabe-se que o treinamento físico melhora a captação de glicose independente da insulina (Zierath, 2002; Henriksen, 2002; Saengsirisuwan *et al.*, 2009). Em nosso estudo, detectamos que o treinamento físico foi eficaz para reduzir a glicemia em 9% nos animais controles e tendeu a reduzir a insulinemia. Em um estudo utilizando ratos eutróficos em atividade física voluntária na roda, foi observada uma redução não

significativa na insulina sérica em animais CE (Mondon *et al.*, 1986). Em outro estudo avaliando a insulina sérica em ratos obesos e controles, o exercício de longa duração e baixa intensidade levou a hipoinsulinemia em ambos os grupos (Lessard *et al.*, 2007).

O grupo CE apresentou menor corticosteronemia em relação ao grupo CS. Embora em exercícios com estímulo agudo, os níveis de corticosterona foram maiores (Brown *et al.*, 2007). Corroborando nossos achados, animais que levavam choques e tinham 3h de acesso livre a roda de atividade imediatamente após as sessões de choque, apresentaram menores concentrações plasmáticas de corticosterona (Starzec *et al.*, 1983). Assim, é possível que o exercício crônico reduza a resposta ao estresse, ou a necessidade de liberar corticosterona para manter a homeostase glicêmica, volemia ou resposta imune e inflamatória.

O treinamento físico não modificou a PA em animais controles. Wei *et al.*, (1987) ao avaliarem a pressão arterial e frequência cardíaca em ratos Fisher 344 adultos e idosos durante um treinamento em esteira, observaram uma diminuição da PA apenas no grupo de ratos idosos, enquanto o grupo adulto mostrou menor frequência cardíaca em 4 semanas do estudo. Este estudo sugere existir uma diferença quanto à idade na resposta ao treinamento físico. Em um estudo com ratos hipertensos, verificou-se diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica em resposta ao treinamento de alto volume e baixa intensidade quando comparado tanto ao grupo de treinamento de alta intensidade como ao grupo controle (Veras-Silva *et al.*, 2007).

O treinamento físico reduziu em 56% a leptinemia dos animais controles. Este resultado é condizente com o efeito observado na adiposidade, que tende a ser menor no grupo CE, uma vez que a leptina sérica é proporcional ao conteúdo de gordura corporal. Outros trabalhos não observaram alteração da leptinemia em ratos normais exercitados (Steinberg *et al.*, 2004; Xiang *et al.*, 2004).

Como esperado, o treinamento crônico foi capaz de elevar em 43 % a CAT dos animais controles. De fato, Oh-Ishi *et al.*, (1997) demonstraram um aumento da CAT em ratos Wistar jovens após 9 semanas de treinamento físico na esteira. Ainda, em outro estudo com treinamento físico, foi mostrado aumento da atividade antioxidante nas regiões do córtex e do hipotálamo em ratos adultos eutróficos (Asha Devi & Ravi Kiran, 2003).

Nosso protocolo de exercício (baixa intensidade e longa duração) não foi suficiente para alterar a capacidade física máxima no teste agudo de natação no grupo CE tanto aos 90 dias como aos 180 dias de idade. Este dado é diferente do verificado

por Boaventura (2009), que aplicou um teste de capacidade física na roda de atividade após um treinamento de 6 meses, e observou maior capacidade física em ratos controles.

3. Efeitos do treinamento crônico no grupo superalimentado

Conforme já mencionado, o modelo de superalimentação por restrição do tamanho da ninhada na lactação provoca diversas alterações metabólicas relacionadas com a obesidade tardia (Rothwell & Stock, 1982; Plagemann *et al.*, 1992; Plagemann *et al.*, 1998; Dawidowa *et al.*, 2002; Boulo Ciocca *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.* 2008; 2009; Spencer & Tilbrook, 2009). Em nosso estudo, o treinamento físico foi capaz de normalizar algumas dessas alterações nos animais programados.

Aos 180 dias de vida, o grupo SE normalizou a sua ingestão alimentar, corroborando outros estudos que mostram que o treinamento físico diminui o consumo alimentar em animais obesos submetidos ao exercício (Wardlaw *et al.*, 1986; Campbell *et al.*, 1988).

Verificamos que o exercício normalizou a MCT dos animais programados. Xiang *et al.*, (2005) verificou que em ratos Zucker (obesos), o treinamento físico em esteira a partir dos 35 dias de vida (5 semanas) com alta intensidade, diminuiu a MCT. Além disso, animais com obesidade induzida por dieta hiperlipídica submetidos ao treinamento físico de longa duração, de 35 até 105 dias de vida (50 minutos, 6x por semana, 20m/m) apresentaram menor MCT (Applegate *et al.*, 1984).

A MGCV, que se encontra aumentada nos animais programados pela superalimentação na lactação, foi normalizada com o treinamento físico. Em estudos anteriores desenvolvidos em ratos e camundongos obesos foi verificada uma redução na MGCV nos animais exercitados em diferentes tipos de protocolos de treinamento (Gautier *et al.*, 2003; Yan *et al.*, 2007; Scomparin *et al.*, 2006; Boaventura, 2009). Além disto, no presente estudo observamos que o treinamento físico causou redução na gordura corporal total e aumento na proteína total dos animais programados. O grupo SE também teve melhora do índice de Lee em comparação ao grupo SS.

Em relação ao glicogênio hepático, observamos um importante aumento nos animais supernutridos causado pelo treinamento físico. É possível que esse aumento tenha repercutido na maior capacidade física no teste agudo aos 180 dias na natação. Torgan *et al.*, (1990) também encontrou maior conteúdo de glicogênio hepático no fígado de ratos Zucker obesos, influenciando diretamente na capacidade física desses

animais. Possivelmente o treinamento físico levou a maior atividade da enzima glicogênio sintase, como já demonstrado por outros estudos (Gomes *et al.*, 2008). E assim, o glicogênio hepático em animais obesos programados que foram treinados se encontrou aumentado, como já evidenciado por outros autores (Campbell *et al.*, 1988; Murakami *et al.*, 1997; Motifugi *et al.*, 2005; Boaventura, 2009).

Casimiro-Lopes (2008) mostrou que o glicogênio hepático é um fator determinante no desempenho físico em ratos, uma vez que quando os animais obesos programados pela inibição da PRL na lactação apresentavam diferenças significativas nos estoques de glicogênio muscular e concentrações hepáticas inalteradas, não foram observadas diferenças na capacidade física máxima à natação forçada. Entretanto, quando os estoques de glicogênio musculares eram semelhantes e os animais apresentavam maior conteúdo hepático de glicogênio, estes apresentavam um melhor desempenho físico. Assim, é provável que em roedores, o glicogênio hepático seja mais sensível aos efeitos do exercício dado a sua importância como fator determinante no desempenho destes animais.

Nosso protocolo de treinamento físico foi capaz de aumentar a fração HDL-c do grupo supernutrido programado, que é um fator de proteção contra doenças cardiovasculares. Pels *et al.* (1985), observaram em animais submetidos a uma dieta hiperlipídica, que executaram um programa de treinamento, menores níveis de colesterol total e triglicerídeos, e maior HDL-c. Guerra *et al.* (2007) observaram melhora no perfil lipídico em ratos dislipidêmicos quando submetidos ao treinamento de longa duração e de intensidade moderada. Ressaltamos que estes animais não melhoraram a trigliceridemia ou a fração VLDL-c, como observada no controle exercitado.

O treinamento crônico em esteira dos ratos programados não alterou significativamente a glicemia e a insulinemia destes. Em um estudo com ratos Wistar obesos e com resistência à insulina, um treinamento físico de 8 semanas foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de insulina e de ácidos graxos e no teste de tolerância a glicose, comparado com o grupo obeso controle (Steen *et al.*, 1999).

Ao avaliarmos os hormônios adrenais, verificamos que o treinamento físico foi capaz de reduzir os níveis séricos de corticosterona. Tal resultado corrobora outros dados da literatura onde animais que levavam choques e tinham 3h de acesso livre a roda de atividade imediatamente após as sessões de choque, apresentaram menores concentrações plasmáticas de corticosterona (Starzec *et al.*, 1983). Recentemente

(Boaventura, 2009), também observou menor corticosterona sérica em animais obesos e com maior corticosterona sérica programados pela hipoprolactinemia neonatal que foram treinados em roda de atividade motorizada (de baixa intensidade e longa duração). Estes estudos sugerem que o exercício físico é capaz de reduzir a corticosteronemia independente se a concentração de corticosterona inicial é alta ou normal.

Os dados da literatura a respeito do efeito do exercício sobre a corticosterona são divergentes. Após um exercício agudo, a corticosterona aumenta e se mantém aumentada após 30 minutos (Fortunato *et al.*, 2008). Porém no treinamento crônico, camundongos (fêmeas) não apresentaram diferença da corticosterona (Girard & Galand, 2001). Já em ratos Spraguey-Dowley, onde o treinamento físico era voluntário em roda de atividade (4 semanas), com livre acesso, houve aumento deste hormônio no início do exercício, embora a partir da 4 semana seus níveis estivessem normalizados (Fediuc *et al.*, 2006). Assim, a concentração de corticosterona sérica parece depender do tempo de treinamento que é realizado e também, da intensidade de exercício utilizado.

O conteúdo de catecolaminas totais adrenais não foi alterado nos animais programados exercitados. Camundongos obesos programados pela administração neonatal de glutamato monossódico, ao serem submetidos ao treinamento em piscina a partir do desmame, nadando 3x por semana (15 minutos), com 2% da massa corporal total de sobrecarga na cauda, apresentaram maior conteúdo de catecolaminas aos 90 dias (Andreazzi *et al.*, 2009). Ostman & Sjostrand (1971), também observaram maior conteúdo de catecolaminas após treinamento crônico em ratos eutróficos. Assim, parece que a intensidade e o tipo do exercício podem influenciar o conteúdo de catecolaminas na glândula adrenal.

O treinamento físico foi capaz de normalizar a leve hipertensão sistólica encontrada nos animais programados pela superalimentação neonatal. Uma redução da PA em ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica foi verificado quando estes realizaram um treinamento físico (Yan *et al.*, 2007). Assim, sugerimos que o exercício crônico em esteira é uma ótima terapia para o controle da pressão arterial em nosso modelo experimental.

O treinamento físico causou uma redução na leptinemia no grupo programado, que é coerente com a detecção de menor adiposidade corporal desses animais. Como o exercício crônico reverteu a hiperfagia observada nos animais programados, é possível que também tenha melhorado a sensibilidade central à leptina. Esta hipótese é possível

uma vez que Flores *et al.* (2006) observaram que o treinamento modula a sinalização da leptina no hipotálamo. Em um estudo com seres humanos foi visto que o treinamento físico causa hipoleptinemia (Pasman *et al.*, 1998; Olive & Miller, 2001; Koury *et al.*, 2007). Em roedores obesos, ocorre redução da leptina quando foram exercitados durante 4 semanas, porém sem alteração na MCT, MGV e insulina (Steinberg *et al.*, 2004). Estes achados concluem que a redução da leptina pelo treinamento, é independente de qualquer alteração na massa corporal total, MGV e insulina, e sugerem que com o treinamento há um aumento da sensibilidade da leptina no hipotálamo.

O treinamento crônico foi eficaz em aumentar a CAT dos animais supernutridos programados em 13%. Anteriormente, em nosso laboratório, ratos obesos programados pela hipoprolactinemia materna na lactação, não mostraram alterações de CAT ou de TBARs após um teste agudo de natação (Casimiro, 2008). Já animais suplementados com frutose e hiperinsulinêmicos na vida adulta, obtiveram maior capacidade antioxidante no fígado e eritrócitos após um treinamento físico de 6 semanas (Thirनावukkarasu *et al.*, 2003). Além disto, em um estudo com mulheres obesas, foi observada uma tendência a aumento da CAT após treinamento crônico (Devries *et al.*, 2008). Portanto, sugerimos que o nosso modelo de programação é sensível ao exercício crônico para incrementar a capacidade antioxidante, mesmo que este parâmetro já esteja elevado nos animais programados sedentários.

O teste agudo de capacidade física máxima na piscina mostrou que, após o treinamento, o grupo SE teve um melhor desempenho em relação ao grupo SS. Este dado é similar ao encontrado por Boaventura (2009), que aplicou um teste de capacidade física na roda de atividade após um treinamento de 6 meses, e observou aumento da capacidade física no grupo obeso programado pela inibição da PRL materna na lactação. Acreditamos que os animais programados que foram treinados exibiram um melhor desempenho físico devido ao maior acúmulo de glicogênio hepático e a maior CAT observados.

5- CONCLUSÃO:

O treinamento crônico de baixa intensidade (50 a 65% da velocidade máxima) e volume de 60 minutos por 12 semanas foi capaz de melhorar alguns parâmetros deletérios metabólicos e hormonais observados em animais adultos obesos programados pela superalimentação na lactação induzida pela restrição da ninhada. Esses animais

apresentaram normalização da adiposidade central e total, da hiperfagia, da leptinemia e da hipertensão arterial, assim como aumento de HDL-c e da defesa contra o estresse oxidativo. Já em relação à performance física, o treinamento em esteira aumentou a capacidade de natação nos ratos supernutridos programados, que pode ser devido ao aumento no conteúdo de glicogênio hepático e da CAT. Portanto, acreditamos que o exercício físico crônico em esteira traga benefícios importantes nos animais obesos programados pela supernutrição pós-natal, impedindo a gênese das alterações características da Síndrome Metabólica observadas nesses animais.

Referencias Bibliográficas:

- Anjos LA, Castro IRR, Engstrom EM, Azevedo, AMF. Crescimento e estado nutricional em amostra probabilística de escolares no município do Rio de Janeiro, 1999. *Cad Saúde Pública* 19(supl. 1):S171-9. 2003.
- Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. *J de Pediat.* 78(4): pág. 335-340, 2002.
- Andreazzi AE, Scomparin DX, Mesquita FP, Balbo SL, Gravena C, De Oliveira JC, Rinaldi W, Garcia RM, Grassioli S, Mathias PC. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. *J Endocrinol.* 201(3):351-359, 2009.
- Applegate EA, Upton DE, Stern JS. Exercise and detraining: effect on food intake, adiposity and lipogenesis in Osborne-Mendel rats made obese by a high fat diet. *J Nutr.* 114(2):447-59, 1984.
- Balaban G, Silva GAP. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de uma escola da rede privada de Recife. *Jornal de Pediatria.* 77(2):96-100, 2001
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 15;311(6998):171-174, 1995.
- Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol.* 47(6):1278-1283, 1979.
- Beltowski J, Wójcicka G, Górný D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol.* 51(4 Pt 2):883-896, 2000.
- Belviranlı M, Gökbil H. Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur J of Gen Med.* 3(3): 126-131, 2006.
- Boaventura G. Efeitos do Treinamento Físico em Ratos programados pelo bloqueio da prolactina nos três últimos dias da lactação. Tese de Doutorado apresentado ao curso de Pós-Graduação em Biologia do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2009.
- Bonomo IT, Lisboa PC, Passos MC, Alves SB, Reis AM, Moura EG. Prolactin inhibition at the end of lactation programs for a central hypothyroidism in adult rat. *J of endocrinology.* 198(2): p.331-7, 2008
- Bonomo IT, Lisboa PC, Pereira AR, Passos MCF, Moura EG. Prolactin inhibition in Dams during lactation Programs for Overweight and Leptin resistense in adult Offspring. *J of endocrinology.* 192: 339-344, 2007.
- Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM, Daniel L, Tsimaratos M, Oliver C, Lelièvre-Pégorier M, Simeoni U. Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number

and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 293(6): 1944-1949, 2007.

Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes.*54(1):197-203, 2005.

Bray GA. Medical consequences of Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 89(6): 2583-2589, 2004.

Brown DA, Johnson MS, Armstrong CJ, Lynch JM, Caruso NM, Ehlers LB, Fleshner M, Spencer RL, Moore RL. Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it? *J Appl Physiol.* 103(6):1979-85, 2007.

Bruce CR, Lee JS, Hawley JA. Postexercise muscle glycogen resynthesis in obese insulin-resistant Zucker rats. *J of appli physio.* 91(4): 1512-1519, 2001.

Burneiko RC, Diniz YS, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GM, Faine LA, Padovani CR, Cicogna AC, Novelli EL. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food Chem Toxicol.* 44(7):1167-72, 2006.

Campbell WW, Polansky MM, Bryden NA, Soares JH Jr, Anderson RA. Exercise training and dietary chromium effects on glycogen, glycogen synthase, phosphorylase and total protein in rats. *J Nutr.* 119(4): 653-60, 1988.

Casemiro-Lopes G. Medida de tolerância ao exercício agudo máximo em modelos de desnutrição e disfunção tireoidiana. Rio de Janeiro: Dissertação de Mestrado - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, 2004.

Casimiro-Lopes G, Alves SB, Salerno VP, Passos MC, Lisboa PC, Moura EG. Maximum acute exercise tolerance in hyperthyroid and hypothyroid rats subjected to forced swimming. *Horm Metab Res.* 40(4): 276-80, 2008.

Casimiro-Lopes G. Mecanismos das alterações do Desempenho Físico na programação pelo bloqueio da prolactina ao final da lactação. Tese de Doutorado apresentado ao curso de Pós-Graduação em Biologia do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2008.

Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J.* 16(10): 1163-1176, 2002.

Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism.* 55(7): 871-878, 2006.

Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*. 149(11): 5348-5356, 2008.

Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*. 15;274(5290): 1185-1188, 1996.

Cohen SE, Kokkotou E, Biddinger SB, Kondo T, Gebhardt R, Kratzsch J, Mantzoros CS, Kahn CR. High circulating leptin receptors with normal leptin sensitivity in liver-specific insulin receptor knock-out (LIRKO) mice. *J Biol Chem*. 10;282(32): 23672-23678, 2007.

Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 203(3):145-154, 2004.

Cryer A, Jones HM. The development of white adipose tissue. Effect of litter size on the lipoprotein lipase activity of four adipose-tissue depots, serum immunoreactive insulin and tissue cellularity during the first year of life in male and female rats. *Biochem J*. 15;186(3): 805-815, 1980.

Dawidowa H, Li Y, Plagemann A. Differential response to NPY of PVN and dopamine-responsive VMH neurons in overweight rats. *NeuroReport*. 13:1523-1527, 2002.

Day JR, Rossiter HB, Coats EM, Skasick A, Whipp BJ. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol*. 95(5):1901-1907, 2003.

De Moura EG, Lisboa PC, Custódio CM, Nunes MT, de Picoli Souza K, Passos MC. Malnutrition during lactation changes growth hormone mRNA expression in offspring at weaning and in adulthood. *J Nutr Biochem*. 18(2):134-139, 2007.

De Moura EG, Lisboa PC, Passos MC. Neonatal programming of neuroimmunomodulation--role of adipocytokines and neuropeptides. *Neuroimmunomodulation*. 15(3): 176-188, 2008.

Devi SA, Kiran TR. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain. *Neurobiol Aging*. 25(4): 501-508, 2004.

Devries MC, Hamadeh MJ, Glover AW, Raha S, Samjoo IA, Tarnopolsky MA. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. *Free Radic Biol Med*. 45(4): 503-511, 2008.

Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. *Pediatrics*. 101(3): 518-525, 1998.

Dietz WH. Symposium: The effects of childhood diet on adult health and disease. *Am Soc Nutric Sci*. 3166:411S-414S, 1998b.

Dobrian AD, Davies MJ, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt RL. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. *Hypertension*. 37(2): 554-560, 2001.

Duff DA, Snell K. Effect of altered neonatal nutrition on the development of enzymes of lipid and carbohydrate metabolism in the rat. *J Nutr*. 112(6): 1057-1066, 1982.

Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*. 26(3): 557-562, 2003.

Dutra SC, Moura EG, Rodrigues AL, Lisboa PC, Bonomo I, Toste FP, Passos MC. Cold exposure restores the decrease in leptin receptors (OB-Rb) caused by neonatal leptin treatment in 30-day-old rats. *J Endocrinol*. 195(2):351-358, 2007.

Dutra SC, Passos MC, Lisboa PC, Santos RS, Cabanelas AP, Pazos-Moura CC, Moura EG. Liver deiodinase activity is increased in adult rats whose mothers were submitted to malnutrition during lactation. *Horm Metab Res*. 35(4):268-270, 2003.

Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 14(1):12-17, 2007.

Fagundes AT, Moura EG, Passos MC, Oliveira E, Toste FP, Bonomo IT, Travenzoli IH, Garcia RM, Lisboa PC. Maternal low-protein diet during lactation programmes body composition and glucose homeostasis in the adult rat offspring. *Br J Nutr*. 98(5): 922-928, 2007.

Fediuc S, Campbell JE, Riddell MC. Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats. *J Appl Physiol*. 100(6): 1867-1875, 2006.

Flores MB, Fernandes MF, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, Saad MJ, Carnevalheira JB. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. *Diabetes*. 55(9):2554-2561, 2006.

Fortunato RS, Ignácio DL, Padron AS, Peçanha R, Marassi MP, Rosenthal D, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol*. 198(2): 347-353, 2008.

Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 395: 763-770, 1998.

Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr*. 134(2): 295-298, 2004.

Gan SK, Kriketos AD, Ellis BA, Thompson CH, Kraegen EW, Chisholm DJ. Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care*. 26(6):1706-1713, 2003.

Girard I, Garland T Jr. Plasma corticosterone response to acute and chronic voluntary exercise in female house mice. *J Appl Physiol.* 92(4): 1553-1561, 2002.

Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition:* 4(2): 611-624, 2001.

Gomes FR, Rezende EL, Malisch JL, Lee SK, Rivas DA, Kelly SA, Lytle C, Yaspelkis BB 3rd, Garland T Jr. Glycogen storage and muscle glucose transporters (GLUT-4) of mice selectively bred for high voluntary wheel running. *J Exp Biol.* 212(2): 238-48, 2009.

Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric Precursors of Adult Cardiovascular Disease: Noninvasive Assessment of Early Vascular Changes in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 118(4): 1683-1691, 2006.

Guerra RL, Prado WL, Cheik NC, Viana FP, Botero JP, Vendramini RC, Carlos IZ, Rossi EA, Dâmaso AR. Effects of 2 or 5 consecutive exercise days on adipocyte area and lipid parameters in Wistar rats. *Lipids Health Dis.* (6)-16. 2007.

Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Bauman M, Allison J, Kang HS, Litaker MS. Effects of exercise intensity on cardiovascular fitness, total body composition, and visceral adiposity of obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 75(5): 818-826, 2002.

Hahn P. Effect of Litter Size on Plasma Cholesterol and Insulin and some Liver and Adipose Tissue Enzymes in Adult Rodents. *J Nutr.* 114(7): 1231-1234, 1984.

Haslam DW & James WPT. Obesity. *Seminar.* 366: 1197-1209, 2005

Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol.* 93(2):788-796, 2002.

Hongu N, Sacham DS. Caffeine, Carnitine and Choline Supplementation of Rats Decreases Body Fat and Serum Leptin Concentration as Does Exercise. *Journal of Nutrition.* 130: 152-157, 2000.

Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science.* 76(5): 1405-1420, 1998.

Huang TH, Lin SC, Chang FL, Hsieh SS, Liu SH, Yang RS. Effects of different exercise modes on mineralization, structure, and biomechanical properties of growing bone. *J Appl Physiol.* 95(1):300-307, 2003.

Jacket D, Deghmoun S, Chevene D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marshall C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 48(5): 849-55. 2005.

Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest.* 62(3): 231-236, 2002.

Joulia F, Steinberg JG, Faucher M, Jamin T, Ulmer C, Kipson N, Jammes Y. Breath-hold training of humans reduces oxidative stress and blood acidosis after static and dynamic apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 137(1): 19-27, 2003.

Joulia F, Steinberg JG, Wolff F, Gavarry O, Jammes Y. Reduced oxidative stress and blood lactic acidosis in trained breath-hold human divers. *Respir Physiol Neurobiol.* 133(1-2): 121-130, 2002.

Kern M, Tapscott EB, Downes DL, Frisell WR, Dohm GL. Insulin resistance induced by high-fat feeding is only partially reversed by exercise training. *Pflugers Arch.* 417(1): 79-83, 1990.

Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 278(1): E1-E14, 2000.

Kim CH, Youn JH, Park JY, Hong SK, Park KS, Park SW, Suh KI, Lee KU. Effects of high-fat diet and exercise training on intracellular glucose metabolism in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 278(6): E977-984, 2000.

Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension.* 7(1): 125-131, 1985.

Klijn PHC, Van der Ban- Slootweg OH, Van Stel HF. Aerobic exercise in adolescents with obesity: preliminary evaluation of a modular training program and the modified shuttle test. *BMC Pediatrics.* 19:7:19. 2007.

Koury JC, de Oliveira CF, Portella ES, Oliveira AV Jr, Donangelo CM. Effect of the period of resting in elite judo athletes: hematological indices and copper/ zinc-dependent antioxidant capacity. *Biol Trace Elem Res.* 107(3): 201-211, 2005.

Koury JC, de Oliveira Kde J, Lopes GC, de Oliveira AV Jr, Portella ES, de Moura EG, Donangelo CM. Plasma zinc, copper, leptin, and body composition are associated in elite female judo athletes. *Biol Trace Elem Res.* 115(1):23-30, 2007.

Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Ghatgei MA, Withers DJ, Gardiner JV, Bailey CJ, Bloom SR. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest.* 1;100(11): 2729-2736, 1997.

Leão LSC, Araújo LBM, Moraes LTL, Assis AM. Prevalência de obesidade em escolares de Salvador, Bahia. *Arq. bras. endocrinol. Metab.* 47(2): 151-157, 2003.

Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 99(3): 1220-1225, 2005.

Lessard SJ, Rivas DA, Chen ZP, Bonen A, Febbraio MA, Reeder DW, Kemp BE, Yaspekis BB 3rd, Hawley JA. Tissue-specific effects of rosiglitazone and exercise in the treatment of lipid-induced insulin resistance. *Diabetes.* 56(7): 1856-1864, 2007.

Lins EC, Passos MC, Lisboa PC, Bonomo IT, De Moura EG. Effects of maternal leptin treatment during lactation on the body weight and leptin resistance of adult offspring. *Regulatory peptides*. 127(1-3): 197-202, 2005.

Lisboa PC, Fagundes AT, Denolato AT, Oliveira E, Bonomo IT, Alves SB, Curty FH, Passos MC, Moura EG. Neonatal low-protein diet changes deiodinase activities and pituitary TSH response to TRH in adult rats. *Exp Biol Med*. 233(1): 57-63, 2008

Lisboa PC, Fagundes ATS, Denolato ATA, Oliveira E, Bonomo IT, Alves SB, Curty FH, Passos MCF, Moura EG. Neonatal low-protein diet changes deiodinase activities and pituitary TSH response to TRH in adult rats. *Exp Biol Med*. 233: 57-63, 2008.

López M, Tovar S, Vásquez MJ, Nogueiras E, Seoane LM, García M, Senâris RM, Diéguez C. Perinatal overfeeding in rats results in increased levels of plasma leptin but unchanged cerebrospinal leptin in adulthood. *Int J Obes*. (2):371-377, 2007.

López-Torres M, Romero M, Barja G. Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. *Mol Cell Endocrinol*. 168(1-2): 127-134, 2000.

Lowry OH, Roseberough NJ, Sarral, Randal RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chaim*, 193: 265-275, 1951.

Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 83(3): 778-786, 1991.

Mazzeo RS, Horvath SM. Effects of training on weight, food intake, and body composition in aging rats. *Am J Clin Nutr*. 44(6):732-738, 1986.

Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 20(3): pp. 698-709. 2004.

Mondon CE, Sims C, Dolkas CB, Reaven EP, Reaven GM. The effect of exercise training on insulin resistance in sedentary year old rats. *J Gerontol*. 41(5): 605-610, 1986

Morifuji M, Sakai K, Sanbongi C, Sugiura K. Dietary whey protein increases liver and skeletal muscle glycogen levels in exercise-trained rats. *Br J Nutr*. 93(4):439-45. 2005.

Morris MJ. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 35(4): 416-419, 2008.

Moura EG, Passos MC. Neonatal programming of body weight regulation and energetic metabolism. *Biosci Rep*. 25(3-4): 251-269, 2005.

Mozes S, Bujnáková D, Sefčíková Z, Kmet V. Intestinal microflora and obesity in rats. *Folia Microbiol*. 53(3): 225-228, 2008.

Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* (5): 566-570, 2005.

Murakami T, Shimomura Y, Fujitsuka N, Sokabe M, Okamura K, Sakamoto S. Enlargement glycogen store in rat liver and muscle by fructose-diet intake and exercise training. *J Appl Physiol.* 82(3): 772-775, 1997.

Oh-ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 24(5): 326-332, 1997.

Olive JL, Miller GD. Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition.* 17(5): 365-369, 2001.

Oliveira AMA, Cerqueira EMM, Oliveira AC. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil na cidade de Feira de Santana-BA: detecção na família x diagnóstico clínico. *Jornal de Pediatria.* 79(4): 144-150. 2003

Ooyama K, Wu J, Nosaka N, Aoyama T, Kasai M. Combined intervention of medium-chain triacylglycerol diet and exercise reduces body fat mass and enhances energy expenditure in rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 54(2):136-41, 2008.

Ostman I, Sjöstrand NO. Effect of prolonged physical training on the catecholamine levels of the heart and the adrenals of the rat. *Acta Physiol Scand.* 82(2): 202-208, 1971.

Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 35(8): 627-631, 2002.

Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol.* 274(2 Pt 1): E280-286, 1998.

Passos MC, Lins MC, Lisboa PC, Toste FP, Bonomo IT, de Moura EG. Maternal leptin treatment during lactation programs the thyroid function of adult rats. *Life Sci.* 17;80(19): 1754-1758, 2007.

Passos MC, Ramos CF, Bernardo-Filho M, De Mattos DM, Moura EG. The effect of protein or energy restriction on the biodistribution of Na⁹⁹Tcm⁰⁴ on Wistar rats. *Nucl Med Commun.* 21(11): 1059-1062, 2000.

Passos MC, Toste FP, Dutra SC, Trotta PA, Toste FP, Lisboa PC, de Moura EG Role of neonatal hyperleptinaemia on serum adiponectin and suppressor of cytokine signalling-3 expression in young rats. *Br J Nutr.* 101(2): 250-256, 2009.

Passos MC, Vicente LL, Lisbos PC, de Moura EG. Absence of anorectic effect to acute peripheral leptin treatment in adult rats whose mothers were malnourished during lactation. *Horm Metab Res.* 36(9): 625-629, 2004

Passos MCF, Ramos CF, Dutra SCP, Mouco T, Mouta EG. Long-term effects of malnutrition during lactation on the thyroid function of offspring. *Horm and Metab Res.* 34(1): 40-43, 2002.

Patch LD, Brooks GA. Effects of training on VO₂ max and VO₂ during two running intensities in rats. *Pflugers Arch.* 386(3): 215-219, 1980.

Pels AE 3rd, White TP, Block WD. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in rats. *J Appl Physiol.* 58(2): 612-618, 1985.

Peres SB, de Moraes SM, Costa CE, Brito LC, Takada J, Andreotti S, Machado MA, Alonso-Vale MI, Borges-Silva CN, Lima FB. Endurance exercise training increases insulin responsiveness in isolated adipocytes through IRS/PI3-kinase/Akt pathway. *J Appl Physiol.* 98(3): 1037-1043, 2005.

Pérusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol.* 83(1): 5-10, 1997.

Plagemann A, Harder A, Franke K, Kohlhoff R. Long-Term Impact of Neonatal Breast-Feeding on Body Weight and Glucose Tolerance in Children of Diabetic Mothers. *Diabetes Care.* 25(1): 16-22, 2002.

Plagemann A, Harder T, Rake A, Voits M, Fink H, Rohde W, Dorner G. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res.* 836: 146-155, 1999a.

Plagemann A, Heidrich I, Gotz F, Rohde W, Dorner G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol.* 99:154-158, 1992.

Plagemann A, Rake A, Harder T, Melchior WR, Dorner G. Reduction of cholecystinin-8S-neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of neonatally overfed weanling rats. *Neurosci lett.* 258: 13-16, 1998.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunier FX, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation* 113: 898-918, 2006.

Prada FJA, Voltarelli FA, De Oliveira CAM, Gobatto CA, Macedo DV, De Mello MAR. Condicionamento aeróbio e estresse oxidativo em ratos treinados por natação em intensidade equivalente ao limiar anaeróbio. *R. Bras. Ci e Mov.* 12(2): 29-34, 2004.

Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin Regulates Appetite-Related Neuropeptides in the Hypothalamus of Developing Rats without Affecting Food Intake. *Endocrinology.* 143(12): 4683-4692, 2002.

Raja G, Bräu L, Palmer TN, Fournier PA. Repeated bouts of high-intensity exercise and muscle glycogen sparing in the rat. *J Exp Biol.* 206: 2159-2166, 2003.

Rastogi L, Godbole MM, Ray M, Rathore P, Rathore P, Pradhan S, Gupta SK, Pandey CM. Reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult. *Exp Neurol.* 200(2): 290-300, 2006.

Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 137(2): 187-196, 2004.

Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Stewart L, Kelnar CJH. Health and consequences of obesity. *Arch Dis Child.* 88: 748-752, 2003.

Rodrigues AL, De Moura EG, Passos MCF, Dutra SC, Lisboa PC. Postnatal early overnutrition changes the leptin signalling pathway in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of young and adult rats. *The Journal of Physiology,* 587, 2647-2661, 2009

Rodrigues AL, De Souza EP, Da Silva SV, Rodrigues DS, Nascimento AB, Barja-Fidalgo C, De Freitas MS. Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. *J endocrinol.* 195: 485-494, 2007.

Rodrigues AL. Efeito da superalimentação na lactação sobre a regulação da composição corporal, homeostase glicêmica, perfil lipídico, função tireoideana e sinalização da leptina em ratos jovens e adultos. Tese de Doutorado apresentado ao curso de Pós-Graduação em Biologia do Instituto de Biologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2008.

Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 13(6): 38, 2007.

Rondon MU, Forjaz CLM, Nunes N Amaral SL, Barreto ACP, Negrão CE. Comparação entre a Prescrição de Intensidade de Treinamento Físico Baseada na Avaliação Ergométrica Convencional e na Ergoespirométrica. *Arq. Bras. Cardiol.* 70(3): p.159-166. 1998.

Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of early overnutrition and undernutrition in rats on the metabolic responses to overnutrition in later life. *J Nutr.* 112(3): 426-35, 1982.

Rowland TW. Effect of obesity on cardiac function in children and adolescents: A review. *Journal of Sports Science and Medicine.* 6: 319-326, 2007.

Saengsirisuwan V, Pongseeda S, Prasannarong M, Vichaiwong K, Toskulkao C. Modulation of insulin resistance in ovariectomized rats by endurance exercise training and estrogen replacement. *Metabolism.* 58(1): 38-47, 2009.

Schmidt I, Fritz A, Scholch C, Schneider D, Simon E, Plagemann A. The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* vol. 25, n°8. 1168-1174. 2001.

Scomparim DX, Grassioli S, Marçal AC, Gravena C, Andrazzi AE, Mathias PCF. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. *Life Sci.* 79(22): 2151-2156, 2006.

Sentürk UK, Gündüz F, Kuru O, Aktekin MR, Kipmen D, Yalçın O, Bor-Küçükataş M, Yeşilkaya A, Başkurt OK. Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J Appl Physiol.* 91(5): 1999-2004, 2001.

Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* (4): CD003817, 2006.

Snyder KA, Donnelly JE, Jabobsen DJ, Hertner G, Jakicic JM. The effects of long-term, moderate intensity, intermittent exercise on aerobic capacity, body composition, blood lipids, insulin and glucose in overweight females. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21(12): 1180-1189, 1997.

Spencer SJ, Tilbrook A. Neonatal overfeeding alters adult anxiety and stress responsiveness. *Psychoneuroendocrinology.* v.16 p.16 p. 1741-1754 . 2009.

Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 23;104(4): 531-543, 2001.

Starzec JJ, Berger DF, Hesse R. Effects of stress and exercise on plasma corticosterone, plasma cholesterol, and aortic cholesterol levels in rats. *Psychosom Med.* 45(3): 219-226, 1983.

Steen MS, Foianini KR, Youngblood EB, Kinnick TR, Jacob S, Henriksen EJ. Interactions of exercise training and ACE inhibition on insulin action in obese Zucker rats. *J Appl Physiol.* 86(6): 2044-2051, 1999.

Steinberg GR, Smith AC, Wormald S, Malenfant P, Collier C, Dyck DJ. Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 286(1): E57-63, 2004.

Teixeira C, Passos M, Ramos C, Dutra S, Moura E. Leptin serum concentration, food intake and body weight in rats whose mothers were exposed to malnutrition during lactation. *J Nutr Biochem.*, vol. 13, n°8, pp. 493-498. 2002.

Thirunavukkarasu V, Balakrishnan SD, Ravichandran MK, Anuradha CV. Influence of 6-week exercise training on erythrocyte and liver antioxidant defense in hyperinsulinemic rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 135(1): 31-37, 2003.

Thompson PD, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Zmuda JM, Spannaus-Martin D, Saritelli A, Bausserman L, Herbert PN. Effect of prolonged exercise training without weight loss

on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism*. 46(2): 217-223, 1997.

Torgan CE, Brozinick JT Jr, Willems ME, Ivy JL. Substrate utilization during acute exercise in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*. 69(6): 1987-1991, 1990.

Toste FP, Alves SB, Dutra SC, Bonomo IT, Lisboa PC, Moura EG, Passos MC. Temporal evaluation of the thyroid function of rats programmed by leptin treatment on the neonatal period. *Horm Metab Res*. 38(12): 827-831, 2006.

Toste FP, De Moura EG, Lisboa PC, Fagundes AT, De Oliveira E, Passos MCF. Neonatal Leptin treatment programmes leptin hypothalamic resistence and intermediary metabolic parameters in adult rats. *British Journal of Nutrition*. 95(4): 830-837, 2006.

Travenzoli IH, Valle MMR, Machado FB, Garcia RMG, Passos MCF, Lisboa PC, Moura EG. Neonatal hyperleptinemia programmes adrenal medullary function in adult rats: Effects on cardiovascular parameters. *Journal of Physiology*. 580: 629-637, 2007.

Van de Werve G, Jeanrenaud B. The onset of liver glycogen synthesis in fasted-refed lean and genetically obese (fa/fa) rats. *Diabetologia*. 30(3): 169-174, 1987.

Veiga Ov, Vieira ACR, Alvarez MM, Pereira RC. Índice de massa corporal na avaliação de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes: concordâncias e controvérsias. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr*. 28: 109-124, 2004.

Velkoska E, Cole TJ, Morris MJ. Early dietary intervention: long-term effects on blood pressure, brain neuropeptide Y, and adiposity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E1236-E1243, 2005.

Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol*. 155(1): 151-157, 1997.

Venditti P, De Rosa R, Di Meo S. Effect of thyroid state on H₂O₂ production by rat liver mitochondria. *Mol Cell Endocrinol*. 205(1-2): 185-192, 2003

Venditti P, De Rosa R, Di Meo S. Effect of thyroid state on susceptibility to oxidants and swelling of mitochondria from rat tissues. *Free Radic Biol Med*. 35(5): 485-494, 2003.

Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 273: H2627-2631, 1997.

Vicente LL, de Moura EG, Lisboa PC, Monte Alto Costa A, Amadeu T, Mandarim-de-Lacerda CA, Passos MC. Malnutrition during lactation in rats is associated with higher expression of leptin receptor in the pituitary of adult offspring. *Nutrition*. 20(10): 924-928, 2004.

Wadden TA, Vogt RA, Andersen RE, Bartlett SJ, Foster GD, Kuehnel RH, Wilk J, Weinstock R, Buckenmeyer P, Berkowitz RI, Steen SN. Exercise in the treatment of obesity: effects of four interventions on body composition, resting energy expenditure, appetite, and mood. *J Consult Clin Psychol.* 65(2): 269-277, 1997.

Wardlaw GM, Kaplan ML, Lanza-Jacoby S. Effect of treadmill training on muscle oxidative capacity and accretion in young male obese and nonobese Zucker rats. *J Nutr.* 116(9): 1841-1852, 1986.

Wei JY, Li Y, Ragland J. Effect of exercise training on resting blood pressure and heart rate in adult and aged rats. *J Gerontol.* 42(1):11-16, 1987.

WHO, Obesity: preventing and managing the global epidemic . WHO technical Report Series number 894. *Geneva: WHO, 2000.*

World Health Organization (WHO). Obesity e overweight. Disponível em <[http://www.who.int /dietphysicalactivity/childhood/en](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en)> 2007.

Xiang L, Naik J, Hester RL. Exercise-induced increase in skeletal muscle vasodilatory responses in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288(4): R987-991, 2005.

Yan ZC, Liu DY, Zhang LL, Shen CY, Ma QL, Cao TB, Wang LJ, Nie H, Zidek W, Tepel M, Zhu ZM. Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-delta. *Biochem Biophys Res Commun.* 354(2): 427-433, 2007.

You S, Gotz F, Rohde W, Dohner G. Early postnatal overfeeding and diabetes susceptibility. *Exp Clin Endocrinol.* (3): 301-306, 1990.

Zierath JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 93(2): 773-781, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)