

UNIVERSIDADE TIRADENTES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**Avaliação do efeito do exercício físico associado à
quitosana em ratos hiperlipidêmicos**

JOÃO PAULO GUSMÃO PASSOS

ARACAJU
Julho – 2010

UNIVERSIDADE TIRADENTES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO
ASSOCIADO À QUITOSANA EM RATOS
HIPERLIPIDÊMICOS**

Dissertação de Mestrado submetida à banca examinadora para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente, na área de concentração Saúde e Ambiente.

JOÃO PAULO GUSMÃO PASSOS

Orientador: Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior, D.Sc.

ARACAJU
Julho – 2010

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO À QUITOSANA EM
ANIMAIS HIPERLIPIDÊMICOS**

JOÃO PAULO GUSMÃO PASSOS

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
AMBIENTE DA UNIVERSIDADE TIRADENTES COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE E AMBIENTE

Aprovada por:

Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior, D.Sc.
Orientador

Álvaro Silva Lima D.Sc.
1º Examinador

Margarete Zanardo Gomes D.Sc.
2º Examinador

ARACAJU
Julho - 2010

Dedico este trabalho:

**Ao grande criador, Deus pela
minha existência e fé na vida, a
minha família pela dedicação,
compreensão, força, carinho,
atenção e paciência a mim
concedidos durante toda a
caminhada.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir a conclusão de mais uma etapa em minha vida acadêmica.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior, por me permitir conquistar este título sob sua orientação, que é uma honra pra mim. Pelo ensinamento, orientações, críticas e sugestões que me concedeu nestes dois anos. Dividindo seu tempo e conhecimentos com admirável generosidade. Serei sempre grato pela oportunidade que me concedeu.

À Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES) pela bolsa concedida e apoio financeiro que possibilitou o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa.

Aos professores e funcionários dos laboratórios da Universidade Tiradentes (UNIT), do Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP), do Biotério e do laboratório central da Universidade Tiradentes.

Aos estagiários que se empenharam e aprenderam com a busca do conhecimento.

Ao Prof. Dr. Álvaro Silva Lima pela importante contribuição na correção deste trabalho, pelo tempo dispensado e por ter aceito o convite para a composição da banca examinadora deste trabalho.

A Profa. Dra. Margarete Zanardo Gomes pela paciência e compreensão e também por ter aceito o convite para a composição da banca examinadora deste trabalho.

A professora Ana Paula pelo apoio e incentivo.

A Maternidade Nossa senhora de Lourdes, e a coordenadora do laboratório de análises, Marcélia pela ajuda e esclarecimentos.

A Profa Dra Juliana Cordeiro Cardoso, por ter aceitado ser minha orientadora e contribuindo na discussão, crítica e sugestão desde o início deste trabalho.

A minha filha Luma pela compreensão.

A Keila, pelo carinho, força e atenção.

Aos meus pais, principalmente a minha mãe, Denise que sempre me estimulou seguir em frente.

Aos meus amigos pela paciência e compreensão pelas horas ausentes.

Aos amigos do mestrado que compartilharam as experiências da vida acadêmica.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram no desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
1.1 Lipoproteínas.....	16
1.2 Dislipidemias.....	18
1.2.1 Dislipidemias primárias.....	20
1.2.2 Dislipidemias secundárias.....	22
1.3 Aspectos nutricionais relacionados às dislipidemias.....	27
1.4 Exercício físico relacionado com parâmetros bioquímicos.....	32
1.5 Produtos naturais no controle das dislipidemias.....	34
1.5.1 Quitosana.....	34
1.6 Referências	39
CAPÍTULO 2- Avaliação do efeito do exercício físico associado a quitosana em ratos hiperlipidêmicos.....	49
INTRODUÇÃO.....	52
MATERIAL E MÉTODOS.....	54
RESULTADOS.....	59
DISCUSSÃO.....	64
Referência.....	69
CONCLUSÃO.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos >20 anos.	18
Tabela 2 Classificação fenotípica das hiperlipidemias	19
Tabela 1 Distribuição dos valores médios ($\pm$ desvios-padrões) do ganho de massa em relação ao final da fase de tratamento, e níveis séricos de colesterol e triacilglicerol em animais submetidos à dieta hiperlipídica ou padrão, nos diferentes grupos estudados.	62

LISTA DE QUADROS

Quadro1 Distribuição dos grupos experimentais de acordo com a dieta e tratamento preconizado.	56
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química da quitina e quitosana	36
Figura 2	Cromatograma de manteiga líquida com a quantificação de colesterol contido na amostra.	59
Figura 3	Análise do ganho de massa em valores normalizados (m/mo) dos animais alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H).	60
Figura 4	Análise dos níveis séricos de colesterol total dos ratos alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H)	60
Figura 5	Análise dos níveis séricos de triacilgliceróis dos animais alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H)	61
Figura 6	Secções histológicas de espécimes hepáticos. (a) Grupo submetido à dieta hiperlipídica exibindo áreas de acúmulo intracelular de material lipóide consistente com esteatose focal (est) e áreas de aparente preservação na morfologia dos hepatócitos. (b) Área difusa de comprometimento do parênquima hepático por vacúolos irregulares esteatóticos. Os grupos submetido a dieta hiperlipídica que receberam gavagem com quitosana (c), realizaram exercícios físicos (d) ou ambos (e) e grupo submetido à dieta padrão apresentam parênquima hepático livre de alterações patológicas (HE, 400x)	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

OPAS- Organização Panamericana de Saúde
OMS- Organização Mundial de Saúde
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
H- Grupo dieta hiperlipídica durante todo experimento
HQ- Grupo dieta hiperlipídica e quitosana
HE- Grupo dieta hiperlipídica e exercícios físicos
HQE- grupo dieta hiperlipídica, quitosana e exercícios físicos
N- Grupo dieta normolipídica
NQ- Grupo dieta normolipídica e quitosana
NE- Grupo dieta normolipídica e exercícios físicos
NQE- Grupo dieta normolipídica, quitosana e exercícios físicos
DCV- Doenças Cardiovasculares
DAC- Doença da Artéria Coronária
TAGs- Triacilgliceróis
TG- Triglicérides
CT- Colesterol Total
VLDL-c- Lipoproteína de densidade muito baixa
LDL-c- Lipoproteína de densidade baixa
HDL-c- Lipoproteína de alta densidade
IDL-c- Lipoproteína de densidade intermediária
Lp(a)- Lipoproteína a
AGL- Ácidos Graxos Livres
ACAT- Acil Colesterol-Acil Transferase
HMG- Hidroxi- Metil-Glutaril
CETP- Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado
Apo B-100- apolipoproteína
IMC- Índice de Massa Corporal
RCQ- Relação Cintura Quadril
POF- Pesquisa de Orçamento Familiar
CLAE- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
UNIT- Universidade Tiradentes

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO À QUITOSANA EM RATOS HIPERLIPIDÊMICOS

João Paulo Gusmão Passos

O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da realização de exercícios físicos e do tratamento com a quitosana na redução dos níveis séricos de lipídeos no organismo de animais hiperlipidêmicos. Para tal foi seguido o seguinte protocolo experimental: Indução da hiperlipidemia: suplementação da dieta padrão Nuvilab®, usando manteiga líquida (ML), 8 semanas (n=20). O grupo controle (grupo N) não recebeu suplementação (n=20). Tratamento: o grupo hiperlipidêmico foi dividido em H (ML por mais 8 semanas); HQ (ML e quitosana 2%), HE (ML e exercício), HQE (ML, quitosana e exercício). O grupo N foi dividido em: NQ (administração quitosana 2%), NQE (quitosana 2% e exercício), NE, (submetidos apenas ao exercício) e N (animais não submetidos à suplementação ou qualquer tratamento). A suplementação com ML promoveu variação significativa do percentual da massa corpórea e aumento significativo do colesterol total condição não observada na fase de tratamento. Ocorreu variação significativa para os níveis séricos de triacilgliceróis durante ambas as fases. O grupo H apresentou aumento significativo dos níveis séricos de triacilgliceróis se comparado com os demais grupos. Não houve diferença significativa entre o efeito hipotrigliceridêmico promovido pela administração da quitosana, realização de exercícios físicos aeróbios ou associação entre ambos os tratamentos. Para animais submetidos à dieta padrão não foram observadas variações significativas dos parâmetros avaliados. Na avaliação histológica apenas o grupo H apresentou alterações morfolologicamente compatíveis com acúmulo intracitoplasmático de material lipóide (esteatose hepática microvesicular grau 1). O modelo utilizado foi eficaz na indução da hiperlipidemia. A administração da quitosana e os exercícios aeróbios apresentaram importante atividade hipotrigliceridêmica e a associação entre os dois tratamentos citados não promoveu efeitos sinérgicos na redução dos níveis séricos de triacilgliceróis em modelo roedor.

Palavras-chave: Lipídeos, Dislipidemia, Exercícios físicos, Quitosana, Dieta.

EVALUATION OF THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITIES ASSOCIATED WITH CHITOSAN IN HYPERLIPIDEMIC RATS

João Paulo Gusmão Passos

The present study aimed to evaluate the effect of physical exercises and treatment with chitosan in reducing serum levels of lipids in hyperlipidemic animal body. To this was followed the following experimental protocol: Induction of hyperlipidemia: supplementation of the standard Nuvilab[®] diet, using butter (ML), 8 weeks (n=20). The control group (N Group) received no supplementation (n=20). Treatment: the hyperlipidemic group was divided into H (ML for over 8 weeks); HQ (ML and chitosan 2%), HE (ML and exercise), NQE (2% chitosan and exercise). The N group was divided into: NQ (administration chitosan 2%), NQE (2% chitosan and exercise), NE, (submitted only to exercise) and N (animals not exposed to any treatment or supplementation). ML supplementation promoted a significant variation in the percentage of body mass and significant increase in total cholesterol, condition not observed during treatment. There was significant variation in the serum triacylglycerol levels during both phases. The H group showed a significant increase in serum triglycerides levels compared with the other groups. There was no significant difference between the effect hypotriglyceridemic promoted by the administration of chitosan, performance of aerobic exercise training or association between both treatments. For animals submitted to the standard diet there were no significant variations of these parameters. Histological evaluation only the H group showed changes morphologically consistent with intracytoplasmic accumulation of lipid material. (Microvesicular steatosis grade 1) The model was effective in inducing hyperlipidemia. The administration of chitosan and aerobic exercise showed significant activity hypotriglyceridemic and the association between the two above treatment did not cause synergistic effects in reducing serum triacylglycerol levels in rodent model.

Key-words: Lipids, Dyslipidemia, Physical Exercises, Chitosan, Diet.

INTRODUÇÃO

As intensas transformações pelas quais vem passando a sociedade humana tem afetado diretamente a condição de saúde do indivíduo. A urbanização progressiva e os avanços tecnológicos determinaram a mudança em seu padrão de saúde, sendo o estresse social e psicológico, bem como, o sedentarismo características marcantes deste processo de evolução (FONTE, LOUREIRO, 1997; MATSUDO et. al., 2005).

A relação destes fatores com o desenvolvimento de várias doenças, principalmente as crônicas degenerativas recebe atenção especial de todo sistema de atenção à saúde. Estes apresentaram um crescimento significativo durante todo século 20 e tornaram-se responsáveis pelo aumento dramático da mortalidade, do custo médico e do sofrimento humano durante os primeiros dez anos do século 21. A Organização Mundial da Saúde aponta as doenças crônicas degenerativas como um grande desafio para a saúde pública mundial (FONTE, LOUREIRO, 1997; OMS, 2004; FAGHERAZZI, DIAS, BORTOLON, 2008).

Apesar dos progressos da medicina, vem se tornando evidente que a maioria das doenças não são passíveis de cura, possuindo um percurso longo durante a vida. Estas são designadas de doenças crônicas e representam preocupação global para o sistema de atenção à saúde de todo o mundo, principalmente para os países mais urbanizados e onde o aumento da expectativa de vida constitui uma realidade (RAMOS-CERQUEIRA e CREPALDI, 2000).

Na primeira década do século 21, as doenças cardiovasculares (DCV) provocaram cerca de 20,7 milhões de mortes na América Latina. No ano de 2002, no Brasil, ocorreram 268.773 mortes em virtude das DCV. Estas representam 9,5% das internações, as quais equivalem a 17% dos gastos do Sistema Único de Saúde, responsáveis, segundo o Ministério da Saúde, por 24% das aposentadorias por invalidez (OMS, 2004; FAGHERAZZI, DIAS, BORTOLON, 2008). Estima-se que no ano 2020, 80% da carga de doença dos países em desenvolvimento devem advir de problemas crônicos (OMS, 2002; OPAS, 2007).

De acordo com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS, 2007), os determinantes ambientais aliados aos fatores de risco comportamentais (tabaco, consumo de álcool, alimentação inadequada e sedentarismo), aos fatores de risco biológicos modificáveis (excesso de peso/obesidade, altos níveis de colesterol, hiperlipidemia, hiperglicemia, hipertensão arterial) e aos não modificáveis (idade, sexo,

genética, etnia) constituem os principais determinantes de doenças crônicas (RAMOS-CERQUEIRA e CREPALDI, 2000).

Diretamente relacionado às doenças cardiovasculares está a dislipidemia que se caracteriza pela alteração dos níveis séricos das lipoproteínas que quando aumentados (hiperlipidemia) constituem fator de risco importante para as DCV. As dislipidemias podem ser classificadas em primárias (alterações genéticas) e secundárias (modificação a uma causa específica) (ALCÂNTARA NETO, 2010).

Os bons hábitos alimentares e os exercícios físicos têm sido apontados como uma estratégia promissora para a redução dos fatores de riscos de várias doenças crônicas, (FARIA et al., 2006), estando diretamente relacionado à menor incidência de doenças cardiovasculares. A prática de exercício físico regular é aceita como um recurso não farmacológico benéfico e coadjuvante para os cuidados com a saúde com efeito em longo prazo, atuando tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças crônico degenerativas (SILVA e NAHAS, 2002).

O sedentarismo compromete 50 a 80% da população mundial. Um estudo nacional mostrou que 60% dos adultos são insuficientemente ativos, superando outros fatores de risco de importância para as dislipidemias (MATSUDO et al., 2005). Esta postura, preponderante na sociedade moderna vem determinando a adoção da utilização de substâncias para a diminuição da massa corpórea e controle da hiperlipidemia (PEREIRA, FRANCISCHI, LANCHETA JR, 2003).

Os produtos de origem natural ganham destaque na atualidade principalmente por apresentarem a possibilidade de efeitos colaterais diminuídos ou nulos frente aos produtos sintéticos normalmente prescritos (BELIZÁRIO-SOUZA, 2009). Neste sentido, entre as várias substâncias utilizadas com o intuito de adequar os níveis séricos das lipoproteínas, atuando nas dislipidemias, a quitosana tem apresentado aplicabilidade clínica. Esta substância se caracteriza como um polissacarídeo natural derivado da quitina, sendo a sua principal fonte os resíduos originados da industrialização de crustáceos (YLITALO et al., 2002; AZEVEDO et al., 2007).

Frente ao quadro epidemiológico da atualidade, com a prevalência de fatores de risco diretamente ligados as doenças crônico degenerativas com destaque para o sedentarismo e as dislipidemias, torna-se importante o desenvolvimento de trabalhos que possam demonstrar a influencia do exercício físico e a utilização conjunta ou não de substâncias que possam auxiliar, positivamente no metabolismo das lipoproteínas,

fazendo com que este fator de risco possa ser controlado, diminuindo a interferência dos mesmos nas doenças crônica degenerativas.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da realização de exercícios físicos associados ou não ao tratamento com quitosana sobre os níveis séricos de lipídeos no organismo de animais hiperlipidêmicos.

CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. Lipoproteínas

Os lipídeos desempenham uma importante função biológica no organismo dos seres humanos. Dentre eles, o colesterol, os ácidos graxos, os triacilgliceróis e os fosfolípidos são os mais relevantes. O armazenamento energético mais importante no organismo ocorre na forma de triacilglicerol, que constituem depósitos no tecido adiposo e muscular. Os fosfolípidos têm, entre outras, a função primordial de formar a bicamada que é a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares, da vitamina D, além de ter importantes funções nas membranas celulares, influenciando na sua fluidez e no estado de ativação de enzimas ligadas a membranas (GOMES e CARMO, 2006; CAMPBELL e FARRELL, 2007).

O comprometimento do organismo por distúrbios metabólicos está diretamente relacionado com as lipoproteínas que são compostas por lipídeos e proteínas (denominadas apolipoproteínas - apos). Estas também representam a forma orgânica viável para a solubilização e transporte dos lipídeos. As apos possuem as seguintes funções: a) transporte dos lipídeos na corrente sanguínea; b) ligação com os receptores celulares, e c) ativação de determinadas enzimas. A manutenção destas atividades tem ligação direta com a manutenção adequada do metabolismo (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005, CAMPBELL e FARRELL, 2007).

As lipoproteínas podem ser separadas em dois grupos principais, sendo um deles formado por lipoproteínas ricas em triacilgliceróis (TAGs) e o outro formado pelas lipoproteínas ricas em colesterol. Dentro do primeiro grupo, os quilomícrons representam as moléculas maiores e menos densas e são de origem intestinal. As lipoproteínas de densidade muito baixa ou “very low density lipoprotein” (VLDL) estão também nesse grupo e são de origem hepática. Os quilomícrons são os responsáveis pelo transporte dos lípidos da dieta (via exógena). O transporte de lípidos de origem hepática ocorre por meio da VLDL e do LDL que, caracteristicamente, contém apo B-100 (via endógena) (SÁNCHEZ e GUILLÉN, 2004).

As lipoproteínas ricas em colesterol apresentam-se como de baixa densidade ou “Low Density Lipoprotein” (LDL) e de alta densidade ou “High Density Lipoprotein” (HDL). Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou “Intermediary Density Lipoprotein” (IDL) e a lipoproteína (a) [Lp (a)], que resulta da

ligação covalente de uma partícula de LDL à apo (a). A função fisiológica da Lp (a) não é conhecida, porém já se observou que ela está relacionada à formação de placa aterosclerótica (GONÇALVES et al., 2006; IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIA, 2007; BABIN e GIBBONS, 2009).

O metabolismo das lipoproteínas é representado por um conjunto de reações que envolvem a lipase lipoprotéica que é estimulada pela apo CII e inibida pela apo CIII que são co-fatores enzimáticos. À medida que os quilomícrons e as VLDL são depletados de TAGs, os ácidos graxos são liberados para os tecidos e, ali, metabolizados. O material remanescente (quilomícrons e VLDL pobres em TAGs) é removido do fígado por receptores específicos (LEHNINGER, NELSON, COX, 2007).

As VLDL trocam triacilgliceróis por ésteres de colesterol com as HDL e LDL por intermédio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). A lipase hepática atua sobre as VLDL, dando origem as LDL que permanecem por longo tempo no plasma. Essa lipoproteína é composta principalmente de colesterol e uma única apolipoproteína (apo B100). Ela é removida da corrente sanguínea pelo fígado, participando deste processo os receptores B/E, sendo que a expressão deles é o principal responsável pelos níveis de colesterol no sangue, sendo modulados pela atividade da enzima hidroximetil-glutaril (HMG) CoA redutase que é a enzima chave para a produção intracelular de colesterol. A enzima acil colesterol-acil tranferase (ACAT) esterifica o colesterol, disponibilizando o mesmo para depósito (III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001; MENCHACA e FERNÁNDEZ, 2008).

O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente nas HDL é de suma importância para sua estabilização e transporte no plasma. A HDL atua na proteção do leito vascular por mecanismos ligados ao metabolismo dos lipídeos tais como o transporte do colesterol até o fígado onde é captado pelos receptores SR-B1 (transporte reverso do colesterol) e através da inibição e remoção de lipídeos oxidados da LDL. Ela também realiza suas funções por mecanismos não ligados ao metabolismo dos lipídeos por atuação antiinflamatória direta, inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, ação antitrombótica e estimulação da liberação de óxido nítrico (GOMES e CARMO, 2006; MENCHACA e FERNÁNDEZ, 2008).

Os valores de referência encontrados para essas lipoproteínas são apresentados na Tabela 1 e possuem como referência a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia.

Tabela 1. Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos >20 anos.

Lípides	Valores	Nível
Colesterol total	<200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL-colesterol	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL-colesterol	<40	Baixo
	>60	Alto
Triacilglicerol	<150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥500	Muito alto

LDL-colesterol = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-colesterol = colesterol de lipoproteína de alta densidade.

Fonte: IV Diretriz brasileira sobre dislipidemia.

1.2. Dislipidemias

As alterações ligadas às lipoproteínas recebem o nome de dislipidemias. Estas podem ocorrer em qualquer fase do metabolismo lipídico, ocasionando modificações nos níveis séricos das lipoproteínas. Estes distúrbios metabólicos foram classificados a mais de 40 anos com o objetivo de facilitar o diagnóstico, tratamento e o prognóstico das dislipidemias. Existem três tipos de classificação para as dislipidemias: fenotípica, etiológica e bioquímica (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005; IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIA, 2007; SILVA et al., 2007).

A dislipidemia fenotípica é estabelecida com base em métodos como eletroforese e ultracentrifugação, considerando a aparência do plasma. Esta diferenciação torna-se possível em virtude da elevação do colesterol e/ou dos triacilgliceróis promovida pelos distintos tipos de lipoproteínas, determinando a aparência diferenciada do plasma turvo, límpido com ou sem camada cremosa (Tabela 2) (SILVA et al., 2007).

Tabela 2. Classificação fenotípica das hiperlipidemias (Fredrickson adaptado de Chacra, Diament, Forti, 2005).

Fenótipo	Lipoproteínas (principal alteração)				Lipídeos (valores mais comuns)		Aparência do plasma ou soro
	QM	VLDL	IDL	LDL	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	
Tipo I	↑↑↑				160-400	1500-5000	Sobrenadante cremoso
Tipo IIa				↑ a ↑↑↑	>240	<200	Transparente
Tipo IIb		↑ a ↑↑		↑ a ↑↑↑	240-500	200-500	Turvo
Tipo III			↑↑ a ↑↑↑		300-600	300-600	Turvo
Tipo IV		↑ a ↑↑↑			<240	300-1000	Turvo
Tipo V	↑ a ↑↑↑	↑ a ↑↑↑			160-400	1500-5000	Camada superior cremosa Camada inferior turva

QM = quilomícron; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; LDL = lipoproteína de densidade baixa CT = colesterol total; TG = triglicérides. ↑ = alteração leve; ↑↑ = alteração moderada; ↑↑↑ = alteração intensa

Para que a dislipidemia seja classificada pela bioquímica são utilizados marcadores tais como a determinação por métodos diretos do colesterol total (CT), dos triacilgliceróis (TAGs) e do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol). Esta classificação não diferencia os padrões específicos de lipoproteínas envolvidas como acontece na classificação fenotípica, mas estabelece quatro tipos distintos:

- Hipercolesterolemia isolada: caracterizada pela elevação isolada do colesterol total, que corresponde ao aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).
- Hipertrigliceridemia isolada: caracterizada pela elevação isolada dos triacilgliceróis, que reflete o aumento das partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c) ou dos quilomícrons ou de ambos.
- Hiperlipidemia mista: caracterizada pelos valores aumentados de colesterol total e triacilglicerol, em proporções variáveis.
- HDL-colesterol baixo: isolado ou em associação com aumento de LDL-colesterol ou de triacilglicerol.

A classificação etiológica é estabelecida por meio da identificação das causas determinantes das dislipidemias, sendo classificadas como primárias e secundárias. Nas dislipidemias primárias, o aumento (hiperlipidemia) ou diminuição (hipolipidemia) dos lipídeos séricos resultam de alterações genéticas que interferem no mecanismo de síntese ou remoção das lipoproteínas circulantes, enquanto a dislipidemia secundária

é caracterizada por modificações das concentrações plasmáticas das lipoproteínas de forma secundária a uma causa específica. A descoberta de fatores que determinam a dislipidemia secundária é de grande importância pelas suas implicações terapêuticas (ALMEIDA et al., 2007; CONTHE, 2009). Em determinados casos, as dislipidemias podem se manifestar em função da influência ambiental abrangendo a dieta inadequada e o sedentarismo.

1.2.1. Dislipidemias primárias

As dislipidemias primárias são divididas em seis grupos principais.

a) hipercolesterolemia familiar

São alterações genéticas autossômicas dominantes podendo ser expressas por genótipos homozigóticos ou heterozigóticos. Quando a transmissão é homozigótica não há expressão de receptores para remoção do LDL-c e os níveis de colesterol são muito elevados, podendo apresentar valores entre 550 e 950 mg/dl para humanos. No padrão heterozigótico ocorre a expressão parcial dos receptores com níveis não tão elevados de colesterol sérico. A forma heterozigótica é mais freqüente com valores para LDL-c oscilando entre 250 e 450 mg/dl. A hipercolesterolemia familiar é denominada dentro da classificação fenotípica de IIa (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005; IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIA, 2007).

A história natural da doença demonstra que entre homens acima de 50 anos que apresentem sua forma heterozigótica existe um risco elevado de doenças coronarianas de 50%, enquanto, em mulheres, o risco é estimado em 30% antes dos 60 anos de idade. O óbito já na primeira infância pode ser observado para a forma homozigótica, sendo ela, então, mais grave (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005).

b) Defeito familiar da apo B

Trata-se de uma alteração genética que se caracteriza por uma mutação da apo B-100 impedindo que esta apolipoproteína seja reconhecida, não estabelecendo a ligação entre a apo B-100 e o receptor da LDL-c, o que resulta em elevação do colesterol total e de LDL-c. Pelo fato da ligação da apo B-100 com o receptor de colesterol ser defeituosa, porém não ausente, as manifestações clínicas são menos intensas se comparado com a hipercolesterolemia familiar (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005; IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIA, 2007).

c) Hiperlipidemia familiar combinada

Caracteriza-se por níveis elevados de colesterol ou triacilglicerol ou ambos, com padrão semelhante de herança autossômica dominante. O fenótipo varia entre o tipo IIa e IIb ou IV. É considerada a dislipidemia mais comum com prevalência em 2% da população, sendo causa freqüente de doença coronariana precoce. Cerca de 20% dos pacientes jovens com infarto do miocárdio apresenta hiperlipidemia familiar combinada (RIBALTA et al 2005).

d) Hipertrigliceridemia familiar

Há o acúmulo, no plasma, de lipoproteínas ricas em triacilglicerol (VLDL e IDL), que resulta tanto do aumento da produção hepática como da diminuição da depuração plasmática. Esse aumento estaria relacionado à resistência à insulina e é semelhante ao que é observado após o consumo de carboidratos e de álcool. O fenótipo correspondente é do tipo IV (CASULARI et al.,2004;CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005).

e) Disbetalipoproteinemia

É conhecida também como hiperlipoproteinemia tipo III. Caracteriza-se pelo aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total e triacilglicerol causadas pelo acúmulo de remanescentes das lipoproteínas ricas em triacilglicerol. Há o desenvolvimento precoce de doença coronariana, sendo que este acúmulo é decorrente da diminuição da afinidade entre apo E, presente nas lipoproteínas remanescentes e o receptor hepático B/E. O genótipo dos pacientes é do tipo E2/E2, e a transmissão deste alelo é autossômica recessiva, sendo que o genótipo E2/E2 ocorre com freqüência relativamente alta na população, porém o fenótipo não, acontecendo apenas em 1:10 e 1:100 dos portadores de genótipo homozigótico. Esta dislipidemia para se manifestar necessita de um fator secundário como alguma alteração metabólica que aumente a produção de VLDL, tal como a obesidade, diabetes melitus, hipotireoidismo e consumo elevado de álcool (LOIS et al., 2009).

f) Síndrome de hiperquilomicronemia

Esta alteração é determinada a partir da mutação nos genes que codificam a lipase lipoprotéica, enzima que realiza a hidrólise de triacilglicerol das lipoproteínas ricas em triacilglicerol, principalmente quilomícrons, sendo esta condição estabelecida de forma recessiva. A deficiência parcial da lipase lipoprotéica (heterozigotos) provoca

hipertrigliceridemia que se acentua na presença de fatores ambientais como obesidade ou sedentarismo. A prevalência é de 1:500 indivíduos na população em geral ou de 1:40 como observado em algumas áreas do Canadá. Várias mutações são descritas para a lipase lipoprotéica a exemplo da deficiência da apo C-II ou a existência de inibidor circulante da lipase lipoprotéica. A apo C-II é uma coenzima que estimula a atividade da lipase lipoprotéica (SILVA, 2007).

A deficiência dessa enzima pode ser detectada na infância ou adolescência nas formas homozigóticas com grave hipertrigliceridemia com níveis séricos acima de 1000 mg/dl, no jejum, alcançando valores acima de 10.000 mg/dl após refeições gordurosas pelo excesso de quilomícrons na circulação. O colesterol sérico pode estar normal ou pouco elevado e o HDL-colesterol, reduzido. A síndrome da hiperquilomicronemia tem correspondência na classificação fenotípica, aos tipos I e V (SILVA, 2007).

1.2.2. Dislipidemias secundárias

Podem ser agrupadas em dislipidemias secundárias à doenças, a medicamentos e a hábitos de vida inadequados.

a) Dislipidemias secundárias à doença

No diabetes mellitus do tipo II, os distúrbios metabólicos da doença promovem alterações lipídicas em virtude da obesidade abdominal e da resistência à insulina. Em virtude dessas alterações, a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose propõe índices para LDL-c < 70 mg/dL visando a redução adicional de eventos cardiovasculares, pois os pacientes diabéticos possuem risco equivalente aos portadores de doenças ateroscleróticas (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005; ALMEIDA et al., 2007; CONTHE et al., 2009).

De acordo com IV Diretrizes Brasileira sobre dislipidemia (2007), no hipotireoidismo, a dislipidemia (aumento do LDL-C) é implantada em decorrência da diminuição do número de receptores hepáticos para remoção destas partículas referidas, ocorrendo tanto no hipotireoidismo manifesto clinicamente como no estado subclínico. Em indivíduos com hipotireoidismo e obesidade observa-se hipertrigliceridemia em decorrência do aumento da produção hepática de VLDL e da lipólise diminuída dos triacilgliceróis e, em alguns pacientes com o genótipo E2/E2, ocorre a remoção lenta dos remanescentes de VLDL (CHACRA, DIAMENT, FORTI,

2005) Após a reposição hormonal, alguns indivíduos podem permanecer dislipidêmicos demonstrando a coexistência da dislipidemia primária. De acordo com trabalho apresentado na III Diretrizes Brasileira sobre dislipidemia (2001) a avaliação de 1210 pacientes com colesterol total acima de 200 mg/%, demonstrou haver uma prevalência de hipotireoidismo manifesto clinicamente de 1,3% e de hipotireoidismo subclínico de 11,2%, indicando a necessidade de avaliação da tireóide quando detectada a dislipidemia. Desta maneira, para o hipotireoidismo a dislipidemia tem sido descrita e pode contribuir para acelerar processos crônicos degenerativos como a aterosclerose (BARROS, 2001, DUNTAS, 2002; CESENA, XAVIER, LUZ, 2005).

A síndrome nefrótica é outra condição que pode levar à dislipidemia. Tanto a hipercolesterolemia como a hipertrigliceridemia são observadas. A pressão oncótica baixa do plasma, própria da síndrome nefrótica, estimula a transcrição do gene da apo B, elevando a síntese das lipoproteínas, que contêm apo B, resultando em dislipidemia, sendo que esta condição é revertida após a regressão da síndrome nefrótica espontaneamente ou por tratamento medicamentoso (IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIA, 2007).

A hipertrigliceridemia é a anomalia mais comum em pacientes renais crônicos. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hipercolesterolemia, que pode ser dialítica (quando o paciente se submete à diálise) ou não-dialítica, ocorrendo em 30% e 50% dos casos respectivamente. O colesterol total apresenta-se próximo dos valores normais, influenciado, talvez pelo nível de desnutrição do paciente. A lipase lipoprotéica e hepática tem suas atividades diminuídas, colaborando para o decréscimo da remoção das lipoproteínas ricas em triacilglicerol (SÁNCHEZ e GUILLÉN, 2004).

As hepatopatias ligadas a alterações na colestase (cirrose biliar, colangite esclerosante e outras) podem ser acompanhadas de hipercolesterolemia, porém já se observou em estudos que a faixa de colesterol se apresenta bastante ampla e não houve correlação entre o colesterol total e os níveis de bilirrubina. O perfil lipídico apresentou variação de LDL-colesterol e também de HDL-colesterol, sendo que os níveis de triacilglicerol apresentaram-se normais ou pouco elevados (CESENA, XAVIER, LUZ, 2005).

Na obesidade, há elevação do triacilglicerol sérico, redução do HDL-colesterol e presença de LDL-colesterol na obesidade abdominal. O hipercortisolismo,

característico da síndrome de Cushing, é acompanhado de elevação do LDL-colesterol e triacilglicerol (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005; FARIA et al., 2006).

b) Dislipidemias secundárias a medicamentos

Drogas como os corticosteróides, antihipertensivos e a isotretinoína promovem o aumento do colesterol e do triacilglicerol. Estes surgem como efeito adverso, sendo essa condição mais acentuada nos pacientes que já apresentam previamente distúrbios nos níveis séricos das lipoproteínas. Anabolizantes, estrógenos, progestágenos e inibidores da protease são exemplos de outras classes de medicamentos que levam a implantação de dislipidemia (CHACRA, DIAMENT, FORTI, 2005).

c) Dislipidemias secundárias a hábitos de vida inadequados

Na atualidade, hábitos de vida saudáveis têm sido estimulados de forma global, na qual se inclui a diminuição do uso de tabaco e a ingestão de bebidas alcoólicas. Juntamente com estas posturas, a divulgação das vantagens do exercício físico e da adoção de uma ingesta nutricional saudável ganha importância entre as ações que visam diminuir a vulnerabilidade e os riscos à saúde comuns às doenças crônicas degenerativas (OEHLSCHLAEGER et al., 2004).

O tabagismo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o departamento de Saúde dos Estados Unidos, é considerado o mais importante fator de risco modificável que causa morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Utilizado por 1/5 da população mundial, causa cerca de 100 mil mortes/ano (MAIA et al., 2007). No Brasil cerca de 40% dos homens adultos e 25% das mulheres fumam, configurando-se situação mais grave no sul do país (CASTRO, ROLIM, MAURICIO, 2005). O tabagismo produz lesões endoteliais aumentando a oxidação da LDL-c e reduzindo, em graus variáveis, o HDL-c, podendo também induzir resistência à insulina (MAIA et al., 2007).

A ingestão alcoólica excessiva é frequentemente acompanhada do aumento do triacilglicerol e do HDL-colesterol (FRANCISCHI et al., 2000). Em estudo realizado pela OMS entre os anos de 1970 e 1990 com o objetivo de verificar a evolução no consumo de álcool em 137 países constatou-se que no Brasil houve um aumento de 74,5%, havendo diferenças entre as regiões do país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; GALDURO'Z e CAETANO, 2004). Esses dados apontam para

um fator de risco importante para as dislipidemias, pois há uma relação direta entre o consumo de álcool e o desenvolvimento desta condição orgânica (ORANGE, BION, LIMA, 2008).

Além da ligação com o tabagismo e com a ingestão de bebidas alcoólicas as dislipidemias possuem relação direta com o sedentarismo. As dislipidemias possuem impacto negativo na condição de saúde dos indivíduos, determinando o desencadeamento de doenças, principalmente doenças cardiovasculares (TRÊS et al., 2009).

Observa-se que os hábitos e o modo de viver da sociedade atual determinam o crescimento destes fatores de risco à saúde, destacando o sedentarismo. No Brasil, uma elevada proporção das mortes por problemas cardiovasculares está relacionada a esta postura. A constatação deste fato leva o governo a promover políticas públicas, estimulando um estilo de vida ativo, visando à diminuição da morbimortalidade por doenças cardíacas, pois a inatividade física e a dieta inadequada possuem uma relação direta com esta prevalente condição de saúde (PEREIRA, FRANCISCHI, LANCHETA JR., 2003).

Segundo a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias (2007) e Bartus et al. (2005), os níveis séricos de colesterol total (CT) avaliados no Brasil em regiões específicas por meio de estudo conduzido em nove capitais, envolvendo 8.045 indivíduos com idade entre 35 e 45 anos, no ano de 1998, mostrou que 38% dos homens e 42% das mulheres possuem CT > 200 mg/dL. Neste estudo, os valores do CT foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas, havendo ligação com os hábitos de vida inadequados entre eles o sedentarismo.

O sedentarismo é uma postura encontrada em mais de 60% da população adulta dos Estados Unidos e entre 50% dos adolescentes. No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE apontam que 80,8% dos adultos são sedentários. Estudo realizado na cidade de Pelotas em 2004 encontrou 39% de adolescentes sedentários, havendo uma maior prevalência no sexo feminino e entre os adolescentes com menor grau de escolaridade. Os indivíduos pertencentes a classes sociais A e B possuem menor tendência ao sedentarismo se comparados com os da classe C e E. Quanto maior a escolaridade da mãe menor a possibilidade do sedentarismo entre os adolescentes, sendo independente do grau de escolaridade do pai (OEHLSCHLAEGGER, et al., 2004).

De maneira geral, as doenças associadas ao sedentarismo somente se manifestam na vida adulta, porém é cada vez mais evidente que seu desenvolvimento se inicia na infância e na adolescência. Em virtude deste fato o estímulo a prática do exercício físico desde a juventude deve ser uma prioridade em saúde pública. A prática de exercício físico possui importância na prevenção e no suporte terapêutico das doenças crônicas degenerativas de maior incidência na atualidade. O exercício aeróbico regular é a terapia de menor custo para a promoção da saúde e seus benefícios vão desde a prevenção primária a secundária das doenças cardiovasculares, auxiliando no controle da pressão arterial, da glicemia, no tratamento da obesidade sendo efetivo frente às dislipidemias (TASSITANO et al., 2007).

Estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência de sedentarismo de 69,3%. No Município do Rio de Janeiro, 4.331 indivíduos acima de 12 anos foram avaliados quanto o nível de atividade física. As mulheres deste estudo realizavam menos atividade física no lazer do que os homens, prevalência de 77,8%. No Rio Grande do Sul, estudo feito em 19 coordenadorias regionais de saúde, com uma amostra de 1066 participantes acima de 19 anos demonstrou a prevalência de sedentarismo em 71,3% em ambos os sexos (REGO et al., 1990; GOMES, SIQUEIRA, SICHIERI, 2001; SALLES-COSTA et al., 2003).

O baixo nível de exercício físico foi observado entre os adolescentes do município de Niterói e o achado é verificado em outros trabalhos que envolvem adolescentes. O estudo realizado com mulheres adultas de São Leopoldo, Rio grande do Sul, para verificar a prevalência do sedentarismo, revelou que 37% do universo de 1026 mulheres que participaram da pesquisa são sedentárias, havendo uma relação da inatividade física com o menor grau de escolaridade, o aumento do número de filhos e pertencerem à classe socioeconômica D e E (MASSON et al., 2005).

O tratamento tradicional da dislipidemia consiste no uso de medicamentos e dependendo do comprometimento das artérias são adotados procedimentos invasivos, havendo desgaste orgânico para o paciente e custos para a saúde pública. Estudos demonstram a viabilidade do exercício físico no tratamento e prevenção desta condição, destacando a sua importância, também, por ser um método não-invasivo e por influenciar positivamente a qualidade de vida dos indivíduos (HALLAL et al., 2007).

Entre os hábitos de vida inadequados encontra-se, também, a alimentação não balanceada, havendo uma relação desta condição com a dislipidemia, que vem sendo

intensamente divulgado por meio da literatura científica. As escolhas alimentares, principalmente, do homem moderno urbanizado apontam para o aumento do consumo de produtos refinados e de origem animal (principalmente leite e derivados, mas também carnes e ovos) em detrimento aos produtos integrais, de cereais, raízes, folhosos e tubérculos e a intensa substituição de gorduras animais (banha, toucinho e manteiga) por elevado consumo de óleos vegetais e margarinas (MONTEIRO, MONDINE, COSTA, 2000).

O consumo de gorduras saturadas, níveis séricos de colesterol e o desencadeamento de doenças coronarianas foram à primeira relação negativa entre doença crônica e alimentação a ser comprovada por estudos experimentais. O estilo de vida (hábitos alimentares e a prática de atividade física) guarda relação com as doenças crônico degenerativas com história natural prolongada, a exemplo das dislipidemias. A estratégia é adotar uma dieta balanceada, dando atenção especial a restrição de ingestão de gordura saturadas e colesterol, já que o LDL-c tem sido apontado como um dos mais importantes constituintes das diferentes etapas da formação do ateroma. Dietas ricas em gorduras saturadas apresentam relação direta com o aumento do colesterol total e do LDL-C (FARIA et al., 2006).

O perfil lipídico se modifica sobre a influência da dieta e permanece alterado de maneira assintomática, podendo permanecer assim por longos períodos de tempo, havendo a intensificação do quadro quando ocorre a diminuição da prática de exercícios físicos (sedentarismo), sendo estes os dois principais fatores ligados ao meio ambiente que podem colaborar para elevação da pressão sanguínea e para a ocorrência de acidente vascular cardíaco (LIMA, GLANER, 2006; FARIA et al., 2006).

1.3. Aspectos nutricionais relacionados às dislipidemias

Os hábitos alimentares contemporâneos promovem um aumento significativo de lipídeos e energia que, somados à diminuição do número de refeições diárias, refletem em um balanço energético positivo, ou seja, acima do necessário para a população, resultando em aumento da massa corpórea, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. A automação dos processos, característica da modernização e transição econômica da atualidade, tem promovido alterações na produção de alimentos e hábitos do cotidiano, além da grande oferta de alimentos ricos em gorduras que estão mais acessíveis em quantidade elevada interferindo negativamente no balanço energético. O sedentarismo contribui significativamente

para a diminuição do gasto energético diário (WORLD, 1990; GRUNDY, 1998 apud FRANCISCHI et al., 2000).

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística apontam para um quadro preocupante em relação aos hábitos alimentares dos brasileiros. Em um universo de 96 milhões de pessoas com mais de 20 anos, 41% apresentam sobrepeso dos quais 10,5 milhões são considerados obesos, havendo elevado consumo de proteínas de origem animal, gorduras trans e baixo consumo de fibras, verduras e frutas. Dados do estudo observacional do Projeto Corações do Brasil que avaliou através de um questionário os fatores de risco para doenças cardíacas de brasileiros de diversas regiões do país demonstram que um quinto da população estudada possui colesterol acima de 200mg/dL e 14% possui triacilgliceróis acima de 200mg/dL. Estes dados apontam para uma alimentação inadequada tanto na quantidade como na qualidade para a população brasileira (SCHERR, 2006).

Estudos demonstraram a existência de uma relação linear entre o colesterol da dieta e o sanguíneo. De acordo com Mattson et al. (1972), para cada 100 mg de colesterol/1000 kcal consumidas, há um aumento no colesterol sérico de 12 mg/100mL. Para a síntese do colesterol endógeno utilizam-se 15% do colesterol da dieta, porém a redução significativa do colesterol sérico ocorre quando a gordura saturada da dieta é modificada, e não apenas com a diminuição da ingestão de colesterol.

Franco (2007) apresenta dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF, 2002-2003) realizada em todo o Brasil, onde a proporção de calorias lipídicas no meio urbano já se aproxima do limite máximo de 30% fixado pelas recomendações nutricionais. O excesso relativo de gorduras decorre da maior participação de óleos e gorduras vegetais (essencialmente, óleo de soja e margarina) na dieta urbana.

Alimentos industrializados ricos em gordura, consumo excessivo de carne vermelha, ovos, produtos lácteos (sorvete, queijo cremoso, manteiga, leite integral) possuem quantidade excessiva de lipídeos e colesterol. Esses alimentos acompanham a dieta contemporânea elevando o teor de lipídeos do organismo. Os lipídeos estão presentes originalmente nas plantas e animais, sendo que os triacilgliceróis são a principal forma de armazenamento da gordura nas células adiposas. No nordeste do país, o consumo de alimentos ricos em gorduras, tais como carne de sol, azeite de dendê, manteiga de garrafa é comum, o que favorece o desenvolvimento de doenças cardíacas (SCHERR, 2006).

Em decorrência do acúmulo de evidências em relação a influência da dieta no estado de saúde dos indivíduos, a OMS estabeleceu limites máximos para o consumo de gorduras (30% do consumo calórico total), ácidos graxos saturados (10% do consumo calórico total), açúcar (10% do consumo calórico total), colesterol (300mg por dia ou 100 mg/1000Kcal) e sal (6g por dia), e que estimulasse o consumo de carboidratos complexos (mínimo de 50% do consumo calórico total) e de legumes, verduras e frutas (400g por dia ou cerca de 7% do consumo calórico total) (MONTEIRO, MONDINE, COSTA, 2000).

O trabalho de Cruz Filho et al.(2002), que propôs realizar a avaliação da glicemia capilar de 277 pessoas não diabéticas de ambos os sexos residentes em Niterói – RJ indicaram a prevalência de níveis mais elevados de glicemia dentro da metodologia proposta apresentavam, também, valores mais elevados de massa corporal (IMC), relação cintura/quadril (RCQ), acompanhados de valores mais elevados de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade.

A secretaria de saúde do Rio grande do Sul em 2001 avaliou 992 indivíduos da população urbana foram avaliados por meio de um questionário que buscou verificar a existência de fatores de risco coronariano (sedentarismo, diabetes, tabagismo, pressão arterial e hipercolesterolemia), sendo que uma amostra de sangue foi retirada para a identificação plasmática de glicose e colesterol. Os indivíduos com um grau mais elevado da glicemia apresentavam maior prevalência de obesidade com altos valores de IMC, gordura corporal relativa e alteração dos níveis séricos de colesterol, indicando uma maior gravidade dos fatores de risco (SCHAAN, HARZHEIM, GUS, 2004; LIMA e GLANER, 2006).

A ingestão inadequada em relação à qualidade e quantidade dos alimentos pode determinar a constituição de um balanço energético positivo, com o desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade, constituindo a possibilidade de modificação da homeostase lipídica que varia de acordo com a elevação do IMC (COLTRO et al., 2009). O estudo de Carneiro et al. (2003), evidenciaram esta relação, pois ao confrontar os valores encontrados de triacilgliceróis circulantes com os demais dados coletados na pesquisa (pressão arterial, IMC, RCQ, glicemia e colesterolemia), foi evidenciado que os quadros de hipertrigliceridemia ocorreram principalmente nos indivíduos com obesidade grau 3 (IMC 40Kg/m^2).

Na hipertrigliceridemia, os triacilgliceróis possuem um papel primário na formação da aterosclerose. O trabalho Bonora et al. (2003), revela esta realidade

quando avaliou os fatores de risco ligados a aterosclerose para 888 sujeitos entre homens e mulheres italianos com idade entre 40 e 79 anos. A elevação de fatores aterogênicos (colesterol, pressão arterial, glicemia) acompanhou a hipertrigliceridemia. A hipertrigliceridemia é o distúrbio lipídico de mais fácil controle, pois os níveis de triacilgliceróis podem ser controlados por mudanças em alguns hábitos alimentares, havendo maior sucesso quando se soma a esta atitude o aumento da atividade física. Raramente se encontra esta condição bioquímica isolada, sendo acompanhada freqüentemente pelo aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (SCHIAVO et al., 2003; LIMA e GLANER, 2006).

Schiavo et al. (2003), observou a ocorrência de diferenças estatisticamente significativas quando a dosagem dos parâmetros bioquímicos ocorriam em dias diferentes da semana (segunda/quinta-feira). Na segunda-feira estes parâmetros se apresentaram mais elevados, sendo este aspecto predominante entre o sexo masculino, pois a alimentação mantida pela população no final de semana difere das refeições sustentadas nos dias úteis, já que na primeira há uma predileção por alimentos mais gordurosos e de alto valor lipídico. Os triacilgliceróis se mostraram mais elevados nos homens em ambos os dias da semana.

Outros trabalhos demonstram a tendência de um perfil lipídico mais elevado para os homens, sendo este menos favorável a fatores de risco cardiovasculares, quando comparados com mulheres com o mesmo estilo de vida. O teor alimentar influencia diretamente os níveis séricos de triacilgliceróis (SCHIAVO et al., 2003).

Quanto à absorção dos triacilgliceróis, sabe-se que as gorduras dos alimentos, que estão sob a forma de ácidos graxos de cadeia longa, são absorvidos no epitélio intestinal. Estas chegam à linfa na forma de triacilgliceróis que se agrupam e formam gotículas de gordura que são denominados de quilomícrons. No tempo médio de uma hora, os quilomícrons são removidos da circulação pelo endotélio do tecido adiposo e do fígado. A partir daí, estas moléculas de triacilgliceróis permanecem armazenadas ou irão constituir a estrutura das lipoproteínas. As lipoproteínas são partículas menores e mais elaboradas que os quilomícrons e fazem o transporte seletivo do colesterol e dos triacilgliceróis. Quase todas as lipoproteínas são formadas no fígado, onde ocorre também a síntese da maior parte do colesterol, dos fosfolípidos e dos triacilgliceróis séricos. Pequenas quantidades de lipoproteínas de alta densidade são sintetizadas no epitélio intestinal durante a absorção dos alimentos (BIGGERSTAFF, WOOTEN, 2004).

Uma dieta com um menor teor de gordura total e saturada gera um resultado positivo sobre os fatores de risco predisponentes a doenças cardiovasculares. A proporção inadequada de gorduras na composição da dieta pode desempenhar papel mais importante que a hiperfagia no maior acúmulo de peso corporal. A associação entre prática de exercício físico, aptidão cardiorrespiratória e fatores de risco é evidenciada de maneira mais expressiva, entre homens e mulheres, quando se soma a estas variáveis independentes a composição da dieta.

No trabalho de Guedes e Guedes (2006), esta realidade foi verificada, pois a ingestão de gordura total e saturada apresentou estreita relação entre as dosagens das lipoproteínas plasmáticas, com destaque para os níveis de LDL-c e de triacilgliceróis, sendo esta informação dietética responsável pela variação de 49% e 61% na concentração do LDL-c para homens e mulheres respectivamente, sendo que para os homens a elevação do LDL-c e triacilgliceróis tiveram uma associação com a dieta mais marcante que para as mulheres, no qual o consumo máximo de oxigênio foi o fator determinante para a modificação das lipoproteínas circulantes.

Estudos e procedimentos clínicos envolvendo modificações na composição da dieta sugerem que ao se substituir parcialmente a ingestão de gordura saturada por monoinsaturadas e poliinsaturadas pode-se induzir a alterações positivas no perfil lipídico em portadores de hiperlipidemia e hipercolesterolemia. A ingestão de colesterol dietético possui uma baixa relação com o colesterol sérico do que qualquer outro componente dietético (FRANCO, 2007).

A manipulação de outros elementos da dieta também traz benefícios em relação aos fatores de risco para doenças cardiovasculares. A redução da ingestão de sódio, por diminuir a retenção hídrica possui efeito positivo sobre a pressão arterial, o consumo de álcool, 10g/dia, induz ao aumento de 0,6mg/dL nos níveis de HDL-c. Certas fibras solúveis podem reduzir níveis de colesterol total e LDL-c, possivelmente pela ação nos ácidos biliares no intestino, aumentando a excreção de colesterol e reduzindo a biossíntese de LDL-c (MONTEIRO, MONDINI, COSTA, 2000).

Mendes et al. (2006), realizou estudo com adolescentes, observando a relação entre alterações dos níveis séricos de lipídeos e história familiar de doença arterial coronariana (DAC). Entre os grupos estudados os maiores valores para o colesterol total, LDL-c, Apo B, e das relações entre CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c e ainda Apo B/Apo A-I, que foi identificada recentemente como o principal preditor de DAC em adultos em países em desenvolvimento foi apresentado pelos adolescentes filhos de portadores

de DAC prematura. Estes indivíduos foram submetidos à orientação nutricional individualizada e os resultados desta intervenção foram analisados, havendo uma redução de 8%, nos níveis de CT, 18% nos de LDL-c e 53% nos níveis de TG, com conseqüente redução nas razões entre CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c, após oito semanas de intervenção, reforçando a necessidade de ser dada maior importância à nutrição.

1.4. Exercício físico relacionado com os parâmetros bioquímicos

Além das questões nutricionais, outro fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças cardíacas como já destacado, é o sedentarismo (PALMA, 2000). A conseqüência desta postura tem apresentado efeitos deletérios à saúde e as conseqüências deste processo tornam-se responsáveis pelo crescimento de doenças crônicas entre elas a dislipidemias (ZAMBON et al., 2009). Políticas públicas de saúde devem incentivar um estilo de vida ativo, visando melhorias na qualidade de vida das pessoas de todas as idades (SILVA, NAHAS, 2002).

A associação entre excesso de peso e dislipidemia foi verificada em diferentes estudos, nos quais encontradas alterações que variam de leve a severa. Para os níveis séricos de triacilgliceróis acompanhado de elevação das moléculas ricas em colesterol. No sentido de minimizar esses efeitos deletérios, a prática de exercício físico tem se tornado parte importante nas estratégias não farmacológicas de controle da obesidade e do ganho de peso (ARAUJO et al., 2005). O exercício físico já é reconhecido como uma ação benéfica para reduzir o ganho de massa corporal e diminuir o risco de hiperlipidemias e outros efeitos deletérios da alta ingestão de gordura (BELL, SPENCER, SHERRIFF, 1997).

A prática de exercícios físicos é estimulada atualmente como parte profilática e terapêutica de todos os fatores de risco da doença arterial coronariana. O combate à dislipidemia por meio da prática de exercícios físicos tem sido alvo de estudos, sendo recomendada como parte integrante de seu tratamento. A maior parte dos estudos tem demonstrado modificações benéficas nos níveis e composição química das frações da HDL-c e LDL-c após um programa de exercícios aeróbios com diferentes intensidades, durações e freqüências, realizadas por indivíduos de variadas faixas etárias e diferentes níveis de aptidão cardiorrespiratória em ambos os sexos (PRADO, DANTAS, 2002; CIOLAC, GUIMARÃES, 2004).

O efeito do exercício físico associado a orientação alimentar em adolescentes obesos avaliado no trabalho de Sabiá, Santos, Ribeiro (2004), a partir da comparação

entre dois tipos de treinamento: aeróbio contínuo e do exercício anaeróbio intermitente, apresentaram como resultado a modificação positiva do índice de massa corporal e do peso corporal total. A avaliação bioquímica demonstrou a alteração no perfil lipídico a exemplo do colesterol total que diminuiu de maneira mais expressiva para o grupo de adolescentes submetidos ao exercício aeróbio.

Outro estudo teve como objetivo comparar os efeitos de programas de treinamento contínuo e intermitente e do destreinamento sobre a adiposidade corporal e o metabolismo muscular em ratos obesos. Na condição experimental delineada para ambos os protocolos ocorreu à melhoria do condicionamento aeróbio, havendo redução significativa no ganho de peso e no teor de gordura da carcaça dos ratos. O efeito dos dois protocolos foi transitório, pois após o término do treinamento os benefícios observados foram revertidos, sinalizando para a importância do exercício físico frente ao sedentarismo. (BRAGA et al., 2006)

Os efeitos benéficos dos hábitos alimentares e da prática de exercícios físicos sobre as dislipidemias foram verificados no trabalho de Fagherrazzi, Dias, Bortolon (2008), no qual os níveis séricos de colesterol total e LDL-c sofreram diminuição para os indivíduos que realizaram exercício físico. Já o colesterol total, o LDL-c e o peso apresentaram níveis mais baixos para o grupo submetido a exercício físico e dieta específica, havendo para este grupo, também, a elevação do HDL-c. Estes resultados apontam a importância da associação do exercício físico e a dieta, otimizando as mudanças no perfil lipoprotéico.

A prática de exercício físico possui eficácia comprovada para o aumento de queima de gordura e diminuição da massa corporal. Indivíduos ativos fisicamente conseguem alcançar melhores resultados na perda de massa corporal e apresentam maiores níveis de HDL colesterol e menores níveis de triacilglicerol, LDL e VLDL – colesterol, comparados àqueles encontrados em indivíduos sedentários. Os resultados obtidos com o exercício físico são independentes, também, da dieta adotada, porém há possibilidade de ser dependente do grau de tolerância a glicose (CIOLAC, GUIMARÃES, 2004).

De acordo com Oliveira, Ramires, Lancha Jr (2004) durante o exercício físico, o fluxo de oxigênio pelos músculos ativos pode aumentar em cerca de 100 vezes os valores de repouso. Além disso, um dos objetivos do treinamento físico é elevar a capacidade de consumo de oxigênio do indivíduo, melhorando a sua capacidade funcional. Tem sido amplamente demonstrado que o treinamento físico aeróbio pode

contribuir para melhorar a tolerância tecidual ao estresse oxidativo, bem como, o papel benéfico do treinamento físico aeróbio sobre a defesa antioxidante e atenuação do estresse oxidativo sendo capaz de promover aumento das defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas. Além do treinamento físico adequado, uma dieta balanceada tem sido apontada como um importante fator para a manutenção e melhora da defesa antioxidante do organismo.

O efeito agudo ou crônico do exercício aeróbio pode melhorar o perfil lipoprotéico, estimulando o melhor funcionamento dos processos enzimáticos envolvidos no metabolismo lipídico, favorecendo o aumento dos níveis da HDL-c, e também, modificando a composição química das LDL-c, tornando-as menos aterogênicas. Porém, a associação da dieta e perda de massa corporal ao exercício aeróbio parece ser fundamental para a obtenção de um bom perfil lipídico (PRADO, DANTAS, 2002).

O exercício físico crônico induz diversas adaptações bioquímicas. O treinamento aeróbio provoca alterações que favorecem a aerobiose, aumentando tanto o número quanto o tamanho das mitocôndrias. Além disso também resulta em adaptações orgânicas de acordo com as exigências e o tipo de atividade (OLIVEIRA, ROGATTO, LUCIANO, 2002)

A existência de poucos e controversos estudos envolvendo o treinamento de força não permite afirmar ou até mesmo sugerir se há ou não alterações benéficas no perfil lipídico, principalmente quando relacionados à lipoproteína. Mesmo assim, sua prática deve ser estimulada para qualquer indivíduo, pois se sabe que a força muscular é considerada, atualmente, um dos componentes da aptidão física relacionada à saúde (PRADO, DANTAS, 2002).

1.5. Produtos naturais no controle das dislipidemias

1.5.1. Quitosana

A utilização de substâncias hipocolesterolêmicas para diminuição de massa corpórea e controle da hipercolesterolemia tem ocorrido com frequência. A administração de substâncias capazes de inibir a absorção de lipídeos tem contribuído para o controle dos índices de colesterol sérico (EAST et al., 1988; VEGA e GRUNDY, 1988; VEGA et al., 2003). Dentre as substâncias de origem natural, destaca-se a quitosana, polissacarídeo cuja pesquisa envolve, além de outros aspectos, sua

atividade hipocolesterolêmica. Essa atividade, produzida por administração oral, foi primeiramente relatada por SUGANO et al. (1978) e vem sendo confirmada por vários outros autores (LIAO et al., 2007; LIU, ZHANG, XIA, 2008; YAO, HUANG, CHIANG, 2008).

Entretanto, a descoberta da quitosana data do século XIX e nas últimas duas décadas a importância desta molécula tem aumentado significativamente, pois este polímero tem a característica de ser uma fonte renovável e biodegradável. A quitosana é derivada da quitina, substância abundante em exoesqueletos de crustáceos. Estes últimos são considerados resíduos, uma vez que são descartados e o crescimento significativo do consumo dos mesmos pode representar um problema tanto para o meio ambiente como para a indústria de processamento (CARVALHO, 2006).

A recente descoberta relativa à sua funcionalidade nas aplicações tecnológicas e biomédicas vem ampliando a disponibilidade dos produtos comerciais, acoplados a uma variedade de formas e modificações químicas da quitosana, representando uma grande oportunidade para a comunidade científica e industrial (AJUN et al., 2009).

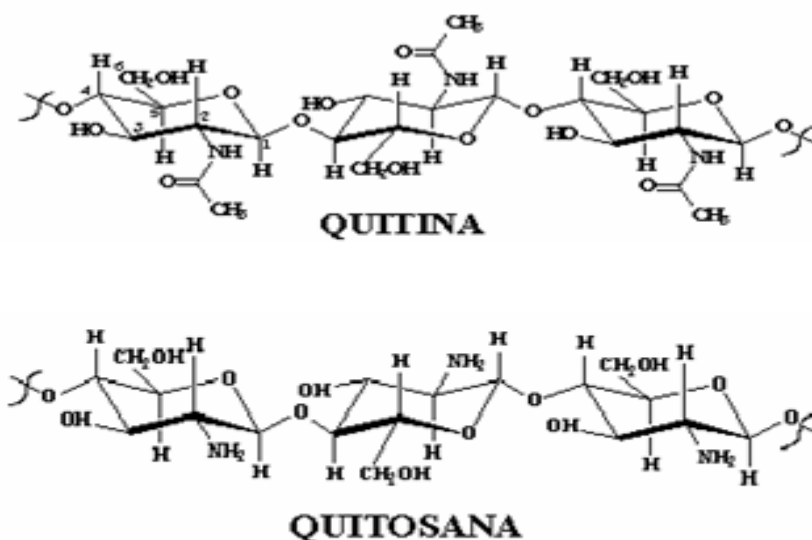
Atualmente, um número expressivo de publicações científicas utilizando quitosana e suas modificações estruturais têm discutido vários aspectos de sua aplicação, podendo ser utilizado em diversas áreas como, por exemplo, na indústria alimentícia, em nutrição, biotecnologia, ciência dos materiais, drogas e produtos farmacêuticos, agricultura e proteção ambiental e na recente terapia genética (AZEVEDO et al., 2007; LARANJEIRA e FÁVERE, 2009).

Porém as aplicações biomédicas deste biopolímero recebem grande atenção com aplicação na engenharia de tecidos, liberação de fármacos e biossensores para diagnósticos clínicos, bem como, avaliando a sua ação nos processos de emagrecimento e sua influencia nos níveis séricos das lipoproteínas, pois o mesmo apresenta características mecânicas, físico-químicas e propriedades funcionais especiais (AYALA, MALINCONICO, LAURIENZO, 2008).

A quitosana é derivada da desacetilação da quitina em presença de ácidos fracos diluídos, devido à protonação de seus grupos amino, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. Em termos de disponibilidade, a quitina é próxima a da celulose; são disponíveis numa extensão de mais de 10 gigatoneladas anualmente. Possui baixa digestibilidade, pois as enzimas humanas não possuem especificidade para este biopolímero (AZEVEDO et al., 2007; YLITALO et al., 2002). A molécula de

quitosana, portanto, não é hidrolisada de forma extensa, havendo apenas hidrólise parcial promovida por bactérias da flora normal e hidrolases inespecíficas (LOPES et al., 2000; YLITALO et al., 2002; GALLAHER et al., 2000; BOKURA, KOBAYASHI, 2003,).

Este biopolímero é composto pelas unidades monoméricas de β -(1 $\rightarrow$ 4)- 2-amino-2-desoxi-D-glicose e β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose, possuindo uma estrutura cristalina altamente organizada, como já comprovada por estudos que envolvem difração de raios-X. É um polímero insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos, e tem baixa reatividade química. A insolubilidade da quitina é o maior fator limitante da sua utilização. A Figura 1 mostra a estrutura das unidades méricas da quitina ou quitosana, dependendo do grau de desacetilação (SILVA, SANTOS, FERREIRA, 2006, LARANJEIRA e FÁVERE, 2009).



Estrutura química da quitina e da quitosana

Figura 1 Estrutura química.

Entretanto, já foi demonstrado por diversos estudos que é possível a obtenção de quitosana solúvel por diversos mecanismos de manipulação química, ampliando a possibilidade de utilização deste polímero. De maneira geral, no meio científico, a quitosana é considerada segura (biocompatível) e não tóxica ao homem, sendo sua DL50 em ratos de 16g/Kg (ABDOU, 2008).

Segundo XU et al. (2007), a quitosana melhora o metabolismo lipídico do colesterol total e LDL-c através da regulação positiva da expressão do gene RNAm do

receptor HDL-c hepático, aumentando a excreção de ácidos biliares fecais. Efeitos como o bloqueio na absorção de cálcio e vitaminas lipossolúveis ocorrem quando este polímero é utilizado por longos períodos de tempo, podendo acarretar disfunções ósseas, retardo no crescimento e deficiência vitamínica (ZHENG, ZHU, 2003).

Segundo Azevedo et al. (2007) a quitosana de alto peso molecular apresentou um maior grau de captura de gorduras em pH gastrointestinal em testes realizados *in vitro* tendo influência direta na capacidade de redução de gorduras. Sabe-se também que o uso de quitosana porosa em partículas apresenta vantagens no processo de mobilização de enzimas principalmente pela presença abundante de grupos amina altamente reativos disponíveis para imobilizar enzimas, a exemplo da lipase pancreática, via ligação covalente.

YAO, CHIAN (2002) investigaram o efeito da dieta de quitosana em relação ao metabolismo do colesterol em animais. A diminuição do colesterol sérico total, colesterol tipo lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol tipo lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) foi observada. Além disso, houve também um aumento significativo de lipoproteína de alta densidade (HDL-c).

Sabe-se que a gordura proveniente da dieta não é absorvida pelo intestino, a menos que ela tenha sofrido a ação da lipase pancreática. Diante disso, um estudo confirmou a ação inibitória da quitosana sobre a atividade da lipase pancreática em camundongos. A inibição da hidrólise da gordura dietética pela quitosana pode causar diminuição da absorção intestinal de gordura e reduzir o volume do quilomícron sérico. Salientando-se que o quilomícron em excesso, pode induzir a hiperlipidemia, obesidade e esteatose (HAN et al., 1999; ZHANG et al., 2008).

De acordo com os trabalhos que investigam a atuação da quitosana alguns aspectos devem ser considerados para a compreensão de seu mecanismo de ação: a importância da viscosidade do polímero; interação iônica; interação com micelas mistas, ácidos biliares e ácidos graxos e inibição da lipase pancreática (LARANJEIRA e FÁVERE, 2009).

O polímero por ser catiônico é encontrado solúvel no estômago (pH 1-3), porém precipita no intestino (pH 6,5). Esta característica físico-química é ponto importante no mecanismo de ação da quitosana, pois interfere na emulsificação de lipídeos no estômago e ao chegar ao intestino, devido à precipitação o complexo não é absorvido. Essa interação com lipídeos resulta na redução nos níveis de colesterol. A

atuação da quitosana apenas pelo parâmetro viscosidade parece não responder a sua propriedade sobre os lipídeos, pois a sua viscosidade é expressiva em meio ácido não apresentando a mesma propriedade no intestino, onde os nutrientes são absorvidos (SILVA, SANTOS, FERREIRA, 2006).

A carga positiva da molécula de quitosana disponibiliza este biopolímero para interagir facilmente com a carga negativa presente em sais biliares e ácidos graxos, impossibilitando a emulsificação de lipídeos e impedindo, conseqüentemente, que estes derivados sejam absorvidos, havendo excreção de ácidos biliares e ácidos graxos nas fezes. Desta sequência de eventos, resulta a oxidação compensatória de colesterol a sais biliares em nível hepático, visando, desta maneira, manter o “pool” de ácidos biliares, conduzindo, então, ao decréscimo do nível de colesterol sérico (SUGANO et al., 1978; SILVA, SANTOS, FERREIRA, 2006).

1.6 Referências

ABDOU, E.S.; NAGY, K.S.A.; ELSABEE, M.Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. *Biores. Technol.*, 99, p.1359-1367, 2008.

ALCÂNTARA NETO, O.D. **Fatores Associados à Dislipidemias em Crianças e Adolescentes de Escolas Públicas de Salvador**, Bahia, Brasil. 97 f. Dissertação (Pós graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, escola de Nutrição) – Universidade federal da Bahia, Bahia, 2010.

ALMEIDA, A. P. F.; MOURA, L.; CHAVES, F. R.; ROMALDINI, J. H.; Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento Revista de Ciências Médicas, Campinas, 16(4-6), p.267-277, 2007.

ARAÚJO, F.; YAMADA, A. T.; ARAÚJO, M. V. M.; LATORRE, M. R. D. O.; MANSUR, A. J. Perfil Lipídico de Indivíduos sem Cardiopatia com Sobrepeso e Obesidade, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, 84 (5), 2005.

AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; LIA FOOK M. V.; Costa, A. C. F. M. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. Revista Eletrônica de Materiais e Processos / ISSN 1809-8797 / 2(3), p. 27-34, 2007.

AYALA, G. G; MALINCONICO, M.; LAURIENZO, P. Marine Derived Polysaccharides for Biomedical Applications:Chemical Modification Approaches Moleculares, Italia,13, p.2069-2106, 2008.

BABIN, P. J.; GIBBONS, G. F. The evolution of plasma cholesterol: Direct utility or a “spandrel” of hepatic lipid metabolism? Progress in Lipid Research 48, P.73-91, 2009.

BARROS, M. R. A. C. Hipotireoidismo, dislipidemia e aterosclerose Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, 58, p. 12-15, 2001.

BARTUS, M.;LOMNICKA, M.LORKOWSKA,B, FRANCZYK, M.,KASTÓGRYS, R. B, PISULEWSKI, P. M., CHOPICKI, S, Hypertriglyceridemia But not Hypercholesterolemia Induces Endothelial Dysfunction in the rat. Pharmacological Reports (57), suppl, 127-137, 2005.

BELL, R.R.; SPENCER M.J.; SHERRIFF, J. L. Voluntary exercise and monounsaturated canola oil reduce fat gain in mice fed diets high in fat. *Journal Nutrition*. 127(10), p. 2006-10,1997.

BELIZÁRIO-SOUSA, A. P. **Efetividade de medicamentos homeopáticos em ensaios biológicos de gastroproteção e cicatrização**. Dissertação de Mestrado (Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes, 2009.

BIGGERSTAFF K.D. E WOOTEN J. S. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Adv Physiol Educ*, ;28, p.105-106, 2004.

BOKURA, H.; KOBAYASHI, S. Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *European Journal of Clinical Nutrition* 57, p. 721–725, 2003.

BONORA, E.; KIECHL, S. WILEITH,J.; OBERHOLLENZER,F.; EGGER, G.; BONADONNA, C. R.; MUGGEO, M. Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease in the Metabolic Syndrome Prospective data from the Bruneck Study. *DIABETES CARE*, 26(4), p.1251-1257, 2003.

BRAGA, L.; MELLO, M.; MACHADO, F.; GOBATTO, C. Exercício contínuo e intermitente: Efeitos do treinamento e do destreinamento sobre o peso corporal e o metabolismo muscular de ratos obesos, *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, Porto, 6 (2), p. 160-169, 2006.

CAMPBELL M. K.; FARRELL S. O. **Bioquímica**. São Paulo: Thomsom, 2007.

CARNEIRO G.; FARIA A.N.; RIBEIRO FILHO F.F.; GUIMARÃES A.; LERÁRIO D.; FERREIRA S.R.G.; ZANELLA M.T. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras*, 49(3), p.306-311, 2003.

CARVALHO, T. V. **Biomateriais à base de quitosana de camarão e bactérias para remoção de metais traços e petróleo**. 96 f. Dissertação (Mestrado Ciências Marinhas Tropicais) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

CASTRO, M. E.; ROLIM, M. O.; MAURICIO, T. F. Prevenção da hipertensão e sua relação com o estilo de vida de trabalhadores. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, n.18 (2), p.184-189, 2005.

CASULARI L. A.; WESGUEBER, M.; SILVA, R. C. B.; SOARES, H. F.; DOMINGUES, L. Hipertrigliceridemia Familiar Grave durante a Gestação Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, 23(6), p.397-401, 2001.

CESENA, F. H. Y; XAVIER, H. T; LUZ, P. L. Terapia hipolipemiante em situações especiais – hipotireoidismo e hepatopatias. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 85(5), 2005.

CHACRA, A. P. M.; DIAMENT, J.; FORTI, N. A.; Classificação das dislipidemias Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 15(6), 2005.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. U. Exercício Físico e Síndrome Metabólica, *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 10 (4), jan./fev./mar., 2004.

COLTRO, R. S.; MIZUTANI, B. M.; MUTTI A.; DELIA M. P. B.; MATINELLI, L. M. B.; COGNI, A. L.; MATSUBARA B. B. Frequência de fatores de risco cardiovascular em voluntários participantes de evento de educação em saúde. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 55(5), p.606-610, 2009.

CONTHE, P.; GÓMEZ-FEN  NDEZ, F. A.; FERNÁNDEZ-PEREZ, C.; GONZÁLEZ-ESTEBAN, J.; CEA-CALVO, L.; Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en una población con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Estudio RICARHD Revista Clínica Espa  nola. 209(5), p. 227-233, 2009.

CRUZ FILHO R. A.; CORRÊA L. L.; EHRHARDT A. O.; CARDOSO G. P.; BARBOSA G. M. O papel da glicemia capilar de jejum no diagnóstico precoce do diabetes mellitus: correlação com fatores de risco cardiovascular. Arq bras endocrinol metab, São Paulo, 46 (3), p.255-259, 2002.

DEPARTAMENTO DE ATHEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, **III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS E DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATHEROSCLEROSE** ; 2001.

DEPARTAMENTO DE ATHEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, **IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATHEROSCLEROSE**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2007.

DUNTAS, L. H. Thyroid disease and lipids. **Thyroid**, 12(4), p.287-93, 2002.

EAST, C.; BILHEIMER, D. W.; GRUNDY, S. M. Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. *Ann-Intern-Med.* Jul 1; 109(1), 25-32. 1988

FAGHERAZI, S.; DIAS, R. L.; BORTOLON, F. Impacto do Exercício Físico Isolado e Combinado com Dieta sobre os Níveis Séricos de HDL, LDL, Colesterol Total e Triglicérides. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* São Paulo. 14.(14). p. 381-386, 2008.

FARIA, E. R.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PELÚZIO, M. C. G.; PRIORE, S. E. Estado nutricional e dislipidemias de acordo com o sexo, em adolescentes atendidos em um programa específico de Viçosa-MG, 2006.

FONTE, D. S.; LOUREIRO, R. A ideologia da Saúde e a Educação Física. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, Florianópolis, 18(2) p. 126-32, 1997.

FRANCISCHI, Rachel P. Prado de. Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*, Campinas, 13(1): 17-28, jan./abr., 2000.

FRANCO, L. D. P. **Dieta hiperlipídica e exercício físico: conseqüências sobre o metabolismo e a peroxidação lipídica - Estudo Em Modelo Animal.** Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, 108 f 2007.

GALLAHER, C. M.; MUNION J.; HESSLINK R. JR.; WISE J.; GALLAHER D.; Cholesterol reduction by glucomannan and chitosan is mediated by changes in cholesterol absorption and bile acid and fat excretion in rats. *The Journal of nutrition*, 130(11), p. 2753-2759, 2000.

GALDUROZ, J. C.; Ca AETANO, R.. Epidemiology of Alcohol use in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria* n.26, p.3-6. 2004.

GOMES, A. P. F.; CARMO, M. G. T. C. 2006; Dislipidemia pós-prandial e doença cardiovascular. *Revista brasileira de Nutrição Clínica.* Rio de Janeiro, 21(1), p.60-71, 2006.

GOMES V. B.; SIQUEIRA K. S.; SICHIERI, R. Atividade física em uma amostra probabilística do Município do Rio de Janeiro. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17, p. 969-976, 2001.

GONÇALVES, M. C. R.; DINIZ, M. F. F. M.; BORBA, J. D. C.; NUNES, X. P.; BARBOSA-FILHO, J. M.; Berinjela (*Solanum melongena* L.) – mito ou realidade no combate as dislipidemias? 2006.

GUEDES D. P.; GUEDES JERP, BARBOSA DS, OLIVEIRA JA, STANGANELLI LCR. Fatores de risco cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 86 (6), p.439-50, 2006.

HALLAL, P. C.; DUMITH, S. C.; BASTOS, J.P.; REICHERT, F. F.; CIQUEIRA, F. V.; AZEVEDO, M. R. Evolução da pesquisa epidemiológica em atividade física no Brasil: revisão sistemática. Revista de Saúde Pública, 41(3), p. 453-460, 2007.

HAN, L.K.; KIMURA, Y.; OKUDA, H. Reduction in fat storage during chitin-chitosan treatment in mice fed a high fat diet. Inter. J. Obesity, 23, p.174-179, 1999.

LARANJEIRA, M. C. M. e FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. Química nova, São Paulo, 32(3), p.672-678, 2009.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. Sarvier. 2007.

LIAO, F.H.; SHIEH, M.J.; CHANG, N.C.; CHIEN, Y.W. Chitosan supplementation lowers serum lipids and maintains normal calcium, magnesium, and iron status in hyperlipidemic patients. *Nutrition. Research.*, 27, p.146-151, 2007.

LIMA, W. A.; GLANER, M. F. Principais Fatores de Risco Relacionados as Doenças Cardiovasculares. Revista Brasileira de Cineantropometria e Desenvolvimento Humano, Santa Catarina, 8(1), p.96-104, 2006.

LIU J., ZHANG J., XIA W. Hypocholesterolaemic effects of different chitosan samples *in vitro* and *in vivo*. Food Chemistry, 107(1), p. 419-425. 2008.

LOIS, T. A. E.; DÍAZ, A. P. M.; GARCIA-ANDRADE, C. R. Alteraciones del metabolismo lipídico: clasificación y diagnóstico JANO, Madri, 1.722, p.33-38, 2009.

LOPES, R. M; OLIVEIRA, T. T; NAGEM, T. J; PINTO, A. S; CAMINI, N. A; LEÃO, M. A. Efeitos do chitosan e naringenina sobre lipídeos no soro de coelhos com hiperlipidemia induzida por Triton. Revista Brasileira de Analises Clinicas; 32(2), p. 69-71, 2000.

MAIA, C. O.; GOLDMEIER, S.; MORAES, M. A.; BOAZ, M. R.; AZZOLIN, K. Fatores de risco modificáveis para doença arterial coronariana nos trabalhadores de enfermagem, *Acta paulista de enfermagem*, 20(2), p. 138-42, 2007.

MASSON, C. R.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; OLINTO, M. T. A.; MENEGHEL, S.; COSTA C. C.; BAIRROS, F.; HALLAL, P. C. Prevalência de sedentarismo nas mulheres adultas da cidade de São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(6), p.1685-1694, 2005.

MATSUDO, V.K.R.; MATSUDO, S.M.M.; ARAUJO, T.L.; RIBEIRO, M.A. Dislipidemias e a promoção da exercício físico: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*.; 13(2): 161-170, 2005.

MATTSON, F. H.; ERICKSON, B. A.; KLIGMAN, A. M. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *American Journal Clinical Nutrition*. 25, p. 589-94, 1972.

MENDES, G. A.; MARTINEZ, T. L.; IZAR, M. C.; AMANCIO, O. M.; NOVO, N. F.; MATHEUS, S. C.; BERTOLAMI, M. C.; FONSECA, F. A. H. Perfil Lipídico e Efeitos da Orientação Nutricional em Adolescentes com História Familiar de Doença Arterial Coronariana Prematura. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, 85(5), p.

MENCHACA, R. L.; FERNÁNDEZ, C. S. Nuevos retos en el tratamiento de las dislipidemias y del riesgo Cardiovascular: *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España*. *Revista Clínica Española*.; 209(5) p. 241-244, 2009.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L. & COSTA, R. B. L. Secular changes in dietary patterns in the metropolitan areas of Brazil (1988-1996). *Revista de Saúde Pública*, 34:251-258, 2000.

OEHLSCHLAEGER, M. H. K.; PINHEIRO, R. T.; HORTA, B.; GELATTI C.; SANTANA P. Prevalence of sedentarism and its associated factors among urban adolescents. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo 38(2), p.1-6, 2004.

OLIVEIRA, E. M., RAMIRES, P. R., LANCHETA JR, A. H. Nutrição e Bioquímica do exercício. *Revista Paulista de educação física*, São Paulo, 18, p.7-19, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Informe mundial sobre la violencia y salud. Ginebra (SWZ): OMS; 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE *Método Madre Canguro: Guia Práctica*. Genebra, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Medicamentos e tecnologias. [on line] Disponível em: <http://www.opas.org.br/Medicamentos/temas.cfm?id=46&CodBarra=1> [Capturado em: em 10 de Jun. 2010]. 2007.

ORANGE, L. G. de; LIMA, C. R. de; BION, F. M.; BURGOS, M. G. P de A. Alcoolismo em adolescentes: por que acontece? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, 2008.

PALMA, A. exercício físico, processo saúde-doença e condições sócio-econômicas: uma revisão da literatura *Revista Paulista de Educação Física*, São Paulo, 14, p. 97-106, 2002.

PINHEIRO, T. M. L.; *et al.* Ensino de Bioquímica para acadêmicos de Fisioterapia: Visão e avaliação do discente. *Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia molecular*, 01/09, p. C1-C11, 2009.

PRADO, E.; DANTAS, E. H. M.; Efeitos dos exercícios físicos aeróbico e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína (a). *Arquivo Brasileiro Cardiolgia*. 79(4), p. 429-433. 2002

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHETA JR, A. H. Obesidade: Hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência a insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 47(2), p.111-127, 2003.

RAMOS-CERQUEIRA, A. T.; CREPALDI, A. L. Qualidade de vida em doenças pulmonares crônicas: aspectos conceituais e metodológicos. *Jornal de Pneumologia*, 26(4), p. 207-213, 2000.

REGO R. A.; BERARDO F. A. N.; RODRIGUES S. S. R.; OLIVEIRA Z. M. A.; OLIVEIRA M. B.; VASCONCELLOS C. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, SP (Brasil). Metodologia e resultados preliminares. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, 24, p. 277-285, 1990.

RIBALTA J., CASTRO-CABEZAS M., PLANA N., MASANA L. Visión actualizada de la hiperlipidemia familiar combinada aplicada a la mejora de su diagnóstico Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 17, p. 34-47, 2005

SABIA, R. V.; SANTOS, J. E.; RIBEIRO, R. P. P. Efeito da atividade física associada à orientação alimentar em adolescentes obesos: comparação entre o exercício aeróbio e anaeróbio. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, 10 (5), p. 349-355, 2004.

SALLES-COSTA R.; WERNECK G. L.; LOPES C. S.; FAERSTEIN E. Associação entre fatores sócio-demográficos e prática de atividade física de lazer no Estudo Pró-Saúde. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19, p. 1095-105, 2003.

SANCHES, J. M.; GUILLÉN, V. F. G. Hiperlipidemias. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante. *Medicine*; 9(23), P. 1512-1526, 2004.

SCHAAN B. D.; HARZHEIM E.; GUS I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 38(4), 2004.

SCHERR, C. Tese de Doutorado apresentada ao curso de pós graduação em medicina para a obtenção do título de doutor em cardiologia, Porto Alegre, 273f, 2006.

SCHIAVO M.; LUNARDELLI A.; OLIVEIRA J.R. Influência de triglicérides na concentração sérica de triglicérides. *J Bras Patol Med Lab* , 39(4), p.283-288, 2003.

Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. Pesquisa sobre fatores de risco para a doença coronariana no Rio Grande do Sul. *Boletim Epidemiológico da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul*. 3, p. 4-5. 2001

SILVA, D. K.; NAHAS, M.V. Prescrição de exercícios físicos para pessoas com doença vascular periférica *Revista Brasileira De Ciência e Movimento Brasília* 10 (1), p. 55 – 61, janeiro 2002

SILVA, H. S. R.; SANTOS, K. S. C. R.; FERREIRA, E. I. QUITOSANA: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços, *Química Nova*, São Paulo, 29(4), p.776-785, 2006.

SILVA, R. A; KANAAN, S.; SILVA, L. E. da S.; PERALTA, R. H. S; Estudo do perfil lipídico em crianças e jovens do ambulatório pediátrico do Hospital Universitário Antônio Pedro associado ao risco de dislipidemias *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, n. 43(2), p.95-101, 2007.

SILVA, V. M. **Metabolismo dos quilomícrons e capacidade da lipoproteína de alta densidade (HDL) de receber lipídeos na síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo II.** (Dissertação de mestrado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

SUGANO, M.; FUJIKAWA, T.; HIRATSUJI, Y.; HASEGAWA, Y. Hypocholesterolemic effects of chitosan in cholesterol-fed rats. *Nutr. Rep. Intern.*, 18, p.531-537, 1978.

TASSITANO, R.M. BEZERRA J.; TENÓRIO, M.C. M.; COLARES, V.; BARROS, M. V. G.; HALLAL P. C. Atividade física em adolescentes brasileiros: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, 9(1), p.55-60, 2007.

TRÊS, G. S.; UTZIG, J. B.; MARTINS, R.; HEINRICH, S. Controle da pressão arterial, do diabetes mellitus e da dislipidemia na população de hipertensos de um ambulatório de residência médica, *Revista Brasileira de Hipertensão*, 16(3), p.143-147, 2009.

VEGA, G.L.; GRUNDY, S.M. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: Effects on lipoprotein metabolism *Kidney International* 33, p.1160–1168, 1988.

VEGA, G.L.; MA, P.T. S.; CATER, N.B.; FILIPCHUK, N.; MEGURO, S.; GARCIA, A.B.G.; GRUNDY, S.M. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 91(8), p.956 – 60, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 1999.

YAO, H. T.; CHIANG, M.T. Plasma lipoprotein cholesterol in rats fed a diet enriched in chitosan and cholesterol. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 48(5),p. 379-383, 2002.

YAO, H. T.; HUANG, S.; CHIANG, M. T. A comparative study on hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of high and low molecular weight chitosan in streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 46, p. 1525–1534, 2008.

YLITALO R.; LEHTINEN S.; WUOLIJOKI E.; YLITALO P.; LEHTIMÄKI T.; Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan *Arzneimittel-Forschung*.52(1), p. 1-7, 2002.

ZHANG, J.; ZHANG, J.; LIU, J.; LI, L.; XIA, W. Dietary chitosan improves hypercholesterolemia in rats fed highfat diets. *Nutrition. Research.*, 28, p.383-390, 2008.

ZHENG, L. Y.; ZHU, J. F. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydr Polym*, 54, p.527-530, 2003.

ZAMBON, L.; DUARTE F. O.; FREITAS, L. F.; SCAEMAGNANI, F. R. R.; DAMASO, A.; DUARTE, A. C. G. O.; SENE-FIORESE, M. Efeito de dois tipos de treinamento de natação sobre a adiposidade e o perfil lipídico de ratos obesos exógenos. *Revista de Nutrição*, Campinas, 22 (5) p. 707-715, 2009.

**CAPÍTULO 2 – AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO
ASSOCIADO À QUITOSANA EM RATOS HIPERLIPIDÊMICOS**

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO À QUITOSANA EM RATOS HIPERLIPIDÊMICOS

Resumo

O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da realização de exercícios físicos e do tratamento com a quitosana na redução dos níveis séricos de lipídeos no organismo de animais hiperlipidêmicos. Para tal foi seguido o seguinte protocolo experimental: Indução da hiperlipidemia: suplementação da dieta padrão Nuvilab[®], usando manteiga líquida (ML), 8 semanas (n=20). O grupo controle (grupo N) não recebeu suplementação (n=20). Tratamento: o grupo hiperlipidêmico foi dividido em H (ML por mais 8 semanas); HQ (ML e quitosana 2%), HE (ML e exercício), HQE (ML, quitosana e exercício). O grupo N foi dividido em: NQ (administração quitosana 2%), NQE (quitosana 2% e exercício), NE, (submetidos apenas ao exercício) e N (animais não submetidos à suplementação ou qualquer tratamento). A suplementação com ML promoveu variação significativa do percentual da massa corpórea e aumento significativo do colesterol total condição não observada na fase de tratamento. Ocorreu variação significativa para os níveis séricos de triacilgliceróis durante ambas as fases. O grupo H apresentou aumento significativo dos níveis séricos de triacilgliceróis se comparado com os demais grupos. Não houve diferença significativa entre o efeito hipotrigliceridêmico promovido pela administração da quitosana, realização de exercícios físicos aeróbios ou associação entre ambos os tratamentos. Para animais submetidos à dieta padrão não foram observadas variações significativas dos parâmetros avaliados. Na avaliação histológica apenas o grupo H apresentou alterações morfológicamente compatíveis com acúmulo intracitoplasmático de material lipóide (esteatose hepática microvesicular grau 1). O modelo utilizado foi eficaz na indução da hiperlipidemia. A administração da quitosana e os exercícios aeróbios apresentaram importante atividade hipotrigliceridêmica e a associação entre os dois tratamentos citados não promoveu efeitos sinérgicos na redução dos níveis séricos de triacilgliceróis em modelo roedor.

Palavras-chave: Lipídeos, Dislipidemia, Exercícios físicos, Quitosana, Dieta.

EVALUATION OF THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITIES ASSOCIATED WITH CHITOSAN IN HYPERLIPIDEMIC RATS

Abstract

The present study aimed to evaluate the effect of physical exercises and treatment with chitosan in reducing serum levels of lipids in hyperlipidemic animal body. To this was followed the following experimental protocol: Induction of hyperlipidemia: supplementation of the standard Nuvilab[®] diet, using butter (ML), 8 weeks (n=20). The control group (N Group) received no supplementation (n=20). Treatment: the hyperlipidemic group was divided into H (ML for over 8 weeks); HQ (ML and chitosan 2%), HE (ML and exercise), NQE (2% chitosan and exercise). The N group was divided into: NQ (administration chitosan 2%), NQE (2% chitosan and exercise), NE, (submitted only to exercise) and N (animals not exposed to any treatment or supplementation). ML supplementation promoted a significant variation in the percentage of body mass and significant increase in total cholesterol, condition not observed during treatment. There was significant variation in the serum triacylglycerol levels during both phases. The H group showed a significant increase in serum triglycerides levels compared with the other groups. There was no significant difference between the effect hypotriglyceridemic promoted by the administration of chitosan, performance of aerobic exercise training or association between both treatments. For animals submitted to the standard diet there were no significant variations of these parameters. Histological evaluation only the H group showed changes morphologically consistent with intracytoplasmic accumulation of lipid material. (Microvesicular steatosis grade 1) The model was effective in inducing hyperlipidemia. The administration of chitosan and aerobic exercise showed significant activity hypotriglyceridemic and the association between the two above treatment did not cause synergistic effects in reducing serum triacylglycerol levels in rodent model.

Key-words: Lipids, Dyslipidemia, Physical Exercises, Chitosan, Diet.

INTRODUÇÃO

As dislipidemias são alterações dos níveis séricos das lipoproteínas e a hiperlipidemia constitui-se pela elevação destas macromoléculas, possuindo extrema relevância como problema de saúde pública, pois atuam como fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). Estas doenças constituem importante causa de mortalidade tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, elevando o ônus social e econômico do sistema de atenção a saúde (FAGHERAZZI, DIAS, BORTOLON, 2008).

O estabelecimento da dislipidemia está diretamente associado ao tipo e a quantidade de gorduras contida na dieta e a uma postura inativa caracterizada como sedentarismo. Os hábitos de vida atuais ocasionam uma condição desfavorável no quadro geral de saúde da população, influenciando negativamente a qualidade de vida dos indivíduos. O sedentarismo e a dieta inadequada são fatores de risco ambientais que associados a fatores individuais (idade, sexo, escolaridade, características genéticas), determinam o surgimento destes distúrbios metabólicos (COLTRO et al., 2009).

Frente a esta realidade a utilização de substâncias hipocolesterolêmicas para diminuição de massa corpórea e controle da hipercolesterolemia tem ocorrido com frequência. Esta postura tem contribuído para o controle dos índices de colesterol sérico (EAST et al., 1988; VEGA e GRUNDY, 1988; VEGA et al., 2003). Dentre as substâncias de origem natural, destaca-se a quitosana, polissacarídeo cuja pesquisa envolve, além de outros aspectos, sua atividade hipocolesterolêmica (AZEVEDO et al., 2007).

A quitosana apresenta características mecânicas, físico-químicas e propriedades funcionais especiais o que justifica o número expressivo de publicações que tem discutido vários aspectos de sua aplicação, havendo destaque para área biomédica. É considerado um biopolímero, derivado da reação de desacetilação da quitina em meio ácido, apresentando uma estrutura cristalina altamente organizada, sendo insolúvel no meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos (AYALA, MALINCONICO, LAURIENZO, 2008).

A atividade sobre os lipídeos séricos, produzida por administração oral, foi primeiramente relatada por SUGANO et al. (1978) e vem sendo confirmada por vários

outros autores. (LIAO et al., 2007; LIU, ZHANG, XIA, 2008; YAO, HUANG, CHIANG, 2008).

De acordo com os trabalhos que investigam a atuação da quitosana alguns aspectos devem ser considerados para a compreensão do mecanismo de ação ligado a diminuição dos níveis séricos de lipídeos: a importância da viscosidade do polímero; interação iônica; interação com micelas mistas, ácidos biliares e ácidos graxos e inibição da lipase pancreática. A interação com a lipase pancreática tem recebido atenção especial, pois é reconhecida a necessidade da ação prévia desta enzima sobre a gordura proveniente da dieta para sua absorção intestinal. Por ser uma molécula catiônica o polímero encontra-se solúvel no estômago (pH 1-3) e insolúvel no intestino (pH 6,5). Esta característica físico química facilita a interação com as cargas negativas dos sais biliares e ácidos graxos no estômago, interferindo na emulsificação dos sais biliares e lipídeos, havendo a excreção dos mesmos pelas fezes, pois o complexo formado precipita no intestino em virtude da mudança do pH que é determinante para a condição estrutural da quitosana (SILVA, SANTOS, FERREIRA, 2006, LARANJEIRA e FÁVERE, 2009).

A literatura científica documenta também os efeitos benéficos do exercício físico sobre a hiperlipidemia, principalmente quando estão associados a hábitos alimentares adequados, a exemplo do trabalho de Fagherrazzi, Dias, Bortolon (2008), onde os níveis séricos de colesterol total e LDL-c sofreram diminuição para os indivíduos que realizaram exercício físico. Já o colesterol total, o LDL-c e o peso apresentaram níveis mais baixos para o grupo submetido a exercício físico e dieta específica, havendo para este grupo, também, a elevação do HDL-c. Estes resultados apontam a importância da associação do exercício físico e da dieta, otimizando as mudanças no perfil lipoprotéico.

Trabalhos utilizando modelo experimental com adoção de dieta hiperlipídica possuem papel importante para o desenvolvimento de estudos relativos à obesidade, dislipidemias e síndrome metabólica. A associação do estado hiperlipidêmico experimental com a prática de exercício físico e quitosana, pelas peculiaridades apresentadas por cada condição representa importância significativa em virtude da necessidade ainda presente de compreensão de procedimentos e mecanismos que auxiliem no controle dos fatores de risco diretamente ligados as doenças cardiovasculares. Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da realização de exercícios físicos associados ou não ao tratamento com quitosana sobre os níveis séricos de lipídeos no organismo de animais hiperlipidêmicos.

Embora vários trabalhos investiguem o efeito de diferentes estratégias de tratamento com a utilização de substâncias hipolipemiantes e de diferentes dietas isoladas ou apenas da prática de exercícios físicos sobre o perfil lipoprotéico plasmático, a abordagem simultânea da nutrição e exercícios físicos é importante, pois engloba grande parte das mudanças de estilo de vida. A confirmação do potencial de substâncias naturais como a quitosana pode auxiliar na diminuição da utilização de medicamentos sintéticos hipolipemiantes, no controle das dislipidemias e na prevenção de doenças cardiovasculares.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados animais machos da linhagem Wistar (n=40), provenientes do Biotério da Universidade Tiradentes (UNIT- SE). Os animais foram mantidos em condições padronizadas, com ciclo claro-escuro de 12 horas, tratados com ração balanceada e água *ad libitum*, com temperatura de $20 \pm 4^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $70 \pm 5\%$. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes sob parecer consubstanciado número 060209-1.

Manteiga líquida

A manteiga líquida (manteiga de garrafa) utilizada no procedimento de indução da hiperlipidemia foi adquirida no Mercado Municipal de Aracaju, comercializada por umas das lojas especializadas em laticínios provenientes da agricultura familiar do Município de Glória (SE).

A quantificação do teor de colesterol na amostra de manteiga líquida foi realizada utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) segundo metodologia adaptada do trabalho de Saldanha, Masali, Bragagnolo (2004). A um volume de 5,7 mL da amostra foram acrescentados 8 mL de KOH 50% e 12 mL de álcool etílico. Esse material foi homogeneizado e aquecido a 60°C sob agitação constante por 10 minutos. Após este período, 10 mL de água destilada foram adicionadas e a amostra foi resfriada. O material foi então submetido a processo de extração utilizando 15 mL de hexano com posterior coleta da fração hexânica. Esse procedimento foi repetido por três vezes. Subseqüentemente, a fração hexânica foi submetida à secagem, à lavagem com diclorometano e secagem novamente. A

amostra remanescente apresentou peso de 0,7491g, cuja massa foi dissolvida em um balão de 1 mL em uma solução de acetonitrila e iso-propanol (1:1).

A dosagem de colesterol foi realizada por CLAE utilizando o cromatógrafo Pro Star (Varian), detector DAD (detector por arraste de diodos) e software (Programa Star Integrator Varian versão 4.5.) para o processamento dos dados. A coluna analítica utilizada foi a C18 (150 x 4,6mm x5 μ) (Gemini, Phenomenex), mantida a 40 °C em forno com temperatura controlada. A amostra derivatizada (foi injetada no equipamento. A fase-móvel utilizada com sistema de bombeamento isocrático, composta de 90 % de acetonitrila e 10 % de isopropanol em fluxo de 1,5mL por minuto, sendo o tempo de análise de 15 minutos. Os cromatogramas foram processados com o comprimento de onda de 210 nm.

Quitosana

A quitosana empregada no ensaio biológico foi adquirida comercialmente em farmácia magistral, localizada na cidade de Aracaju (SE). A substância foi extraída do exoesqueleto de crustáceos e é denominada pela fabricante QUIMER como fibra de crustáceo em pó e distribuída pela Embrapharma Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, lote original: 029/3368, fabricado em 09/1008 com validade de 06/2013.

Fase de Indução da hiperlipidemia

Dos 40 animais, 20 passaram por um processo experimental de indução da hiperlipidemia. Estes animais receberam a administração de manteiga líquida (1mL/100g do peso corporal), via oral (gavagem), com o objetivo de suplementar a dieta padrão, desenvolvendo uma condição de hiperlipidemia. Esta dieta hiperlipídica foi administrada a partir do desmame sendo mantida por um período de oito semanas. Os 20 animais restantes receberam dieta padrão (ração NUVILAB[®]) e água via oral (gavagem) sem a introdução da manteiga líquida (dieta normolipídica), durante o mesmo período.

A ração padrão NUVILAB[®] é composta por: 19% de proteína, 56% de carboidrato, 3,5% lipídeos, 4,5% de celulose, 5% de vitaminas e minerais totalizando 17,03 kj/g.

Para a avaliação do estado hiperlipidêmico foram mensuradas as dosagens de Colesterol Total (CT) e Triacilgliceróis (TAGs) nos tempos zero, quatro e oito semanas, a fim de acompanhar a elevação dos níveis séricos de lipídeos.

Fase de tratamento

Após oito semanas de fase de indução da hiperlipidemia, os 40 animais foram submetidos a diferentes estratégias de tratamento: treinamento físico, tratamento com administração de quitosana ou a associação entre eles. Para tanto, os animais foram subdivididos conforme expresso no quadro 1.

Quadro 1. Distribuição dos grupos experimentais de acordo com a dieta e tratamento preconizado.

Grupo*	Dieta	Treinamento Físico	Tratamento
HQE	Hiperlipídica	Aeróbio	Quitosana
HE	Hiperlipídica	Aeróbio	Água
HQ	Hiperlipídica	-	Quitosana
H	Hiperlipídica	-	Água
NQE	Normolipídica	Aeróbio	Quitosana
NE	Normolipídica	Aeróbio	Água
NQ	Normolipídica	-	Quitosana
N	Normolipídica	-	Água

* cada grupo foi formado por 5 animais (n=5)

Treinamento Físico

Os exercícios físicos aeróbios de intensidade leve a moderada foram aplicados nos animais, tendo como base o protocolo de treinamento com natação adaptado conforme descrito por Nascimento et al. (2004). Os exercícios foram realizados em tanques de 100 cm de profundidade por 60 cm de largura e 80 cm de comprimento, com temperatura controlada entre 28-32°C.

Inicialmente, os animais foram submetidos a um período de adaptação ao meio líquido por uma semana onde o tempo das sessões e a sobrecarga de trabalho (peso caudal) foram aumentados gradualmente até atingir o estipulado no protocolo. A sobrecarga de trabalho foi de até 2% da massa corporal.

O modelo de sobrecarga de trabalho foi determinado pelo uso de pesos de chumbo com massa pré-definida a partir da mensuração da massa corpórea dos animais realizada semanalmente e amarrados à cauda do animal. O exercício ocorreu em sessões de 45 minutos com sobrecarga, cinco dias por semana, durante oito semanas.

Tratamento com quitosana

Para a utilização da quitosana foi preparada uma solução em ácido acético 0,5 mol/L na concentração de 2%, que foi homogeneizada e disponibilizada para o uso. Ao início da fase de tratamento, os animais dos grupos HQE, HQ, NQE, NQ receberam gavagem contendo 1 mL da solução de quitosana (correspondentes a 20 mg deste produto por animal) via oral durante oito semanas. Os grupos HE, H, NE e N receberam 1,5 mL de água, em substituição à quitosana, durante todo o experimento, com o intuito de que os animais não tratados com esse produto fossem submetidos a procedimentos e condições semelhantes de estresse.

Determinação do percentual lipídico nas fezes

Para determinação de lipídeos nas fezes foram coletadas 6g de amostra. A coleta foi realizada, a cada duas semanas.

Amostras de 2g de fezes foram pesadas e submetidas à extração utilizando éter de petróleo em extrator tipo Soxhlet. Após quatro horas de extração, o solvente foi recuperado e o balão de vidro pesado. A massa de lipídeos na amostra foi calculada pela diferença entre a massa do recipiente vazio e aquela obtida após a extração e eliminação do solvente, sendo os resultados expressos em porcentagem. Este procedimento ocorreu durante a fase de indução da hiperlipidemia.

Avaliação da massa corpórea

Todos os animais foram submetidos à mensuração da massa corpórea ao início de cada semana sempre no mesmo período da manhã. Foi utilizada uma balança digital (Marte®, modelo AS2000C). Este procedimento foi efetuado a partir do desmame até o término do experimento, a fim de investigar a existência de possíveis correlações entre variações na massa corpórea dos animais e ingestão dietética suplementar, treinamento físico e tratamento com quitosana.

Coleta sanguínea e análise bioquímica das concentrações séricas de lipídeos

O sangue foi coletado, centrifugado a 3000 rpm por 10 minutos. O soro foi armazenado em freezer até o momento das análises bioquímicas. As coletas sanguíneas foram realizadas, mensalmente, durante as fases de indução e de tratamento. As dosagens séricas de triacilgliceróis e colesterol total foram realizadas

utilizando-se kits comerciais das marcas Serachek-Tecnicon-Bayer® e Labtest®, automatizados em equipamento RAXT-Technicon.

Eutanásia dos animais

Transcorridas as oito semanas de tratamento, os animais foram mantidos em jejum durante a noite (12 horas) e, em seguida, submetidos ao procedimento de eutanásia por anóxia em câmaras de dióxido de carbono (modelo CGSCO2G, Marca Beira-Mae) durante 15 minutos. Todos os animais foram eutanasiados no mesmo período do dia, seguindo o mesmo período de jejum. Em seguida, foi efetuada a remoção do fígado para a obtenção dos espécimes hepáticos, que foram acondicionadas em frasco contendo formol a 10% (pH 7,4) por um período mínimo de 24 horas, para fixação. Em seguida o material foi encaminhado para processamento histológico e posterior avaliação das características morfológicas do tecido hepático.

Análise histológica do fígado

Os espécimes hepáticos foram submetidos a procedimentos de desidratação em concentrações crescentes de etanol e diafanização em xilol, para posterior inclusão em parafina. Foram obtidas secções histológicas de 5 µm de espessura do material embocado, que foram coradas pela técnica da hematoxilina/eosina. As secções foram montadas em lâminas de vidro, cobertas com lamínulas e examinadas em microscopia de luz. Com relação ao tecido hepático, foram analisadas as seguintes variáveis: esteatose, edema intracelular, fibrose e colestase.

Análise estatística

Os dados referentes a massa corpórea, colesterol total e triacilglicerol foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) com extensão post-hoc de tukey. O grau de significância utilizado foi de 5%. Os dados histopatológicos foram analisados de maneira puramente descritiva.

RESULTADOS

Amostra remanescente de manteiga líquida submetida à determinação do teor de colesterol, analisada em CLAE (figura 2) apresentou uma média de colesterol de 309,0 mg/L, esse resultado foi expresso em percentual 4,12%.

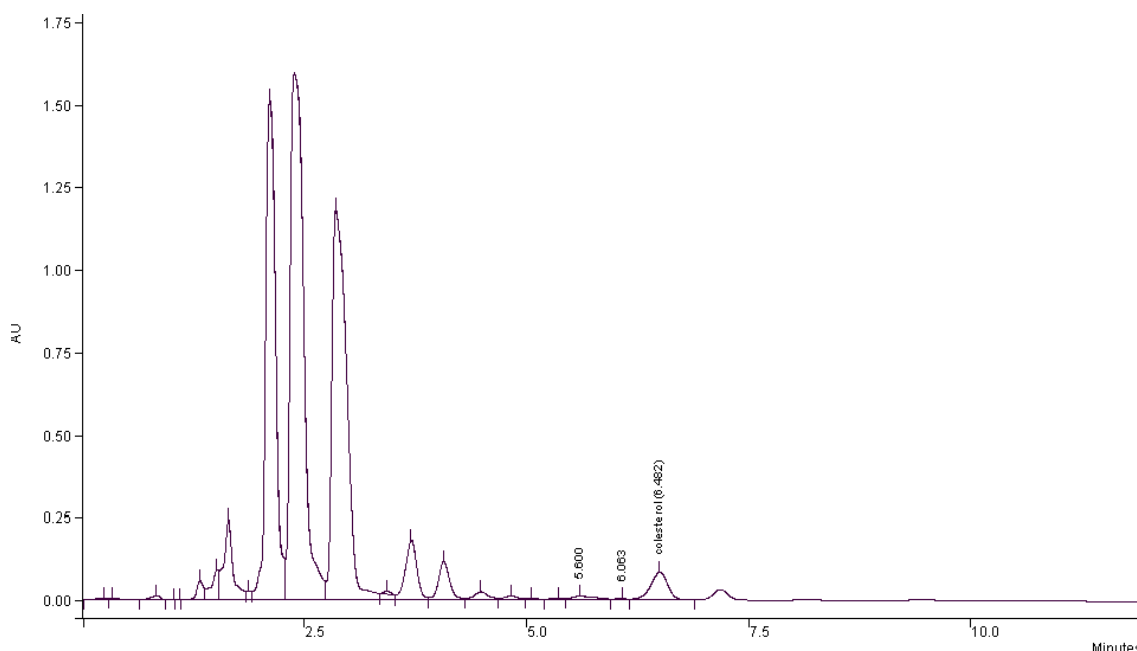


Figura 2. Cromatograma de manteiga líquida com a quantificação de colesterol contido na amostra.

A partir da segunda semana da fase de indução, os animais do grupo submetido à dieta hiperlipídica (grupo H) passaram a apresentar massa corpórea significativamente maior que aqueles que receberam dieta padrão (grupo N) (figura 3). Ao final desta fase (oito semanas), a massa corpórea do grupo H mostrou um aumento no ganho de massa em relação ao tempo inicial de $5,1 \pm 1,07$ vezes, enquanto que nos animais que receberam a dieta normal (grupo N) esse aumento foi de $4,41 \pm 1,89$ vezes, em valores normalizados. Apesar do comportamento de ganho de massa dos animais terem sido semelhantes entre os dois grupos, conforme demonstrado na Figura 3, os valores normalizados observados no grupo H foram significativamente maiores quando comparados com o grupo N ($p=0,004$).

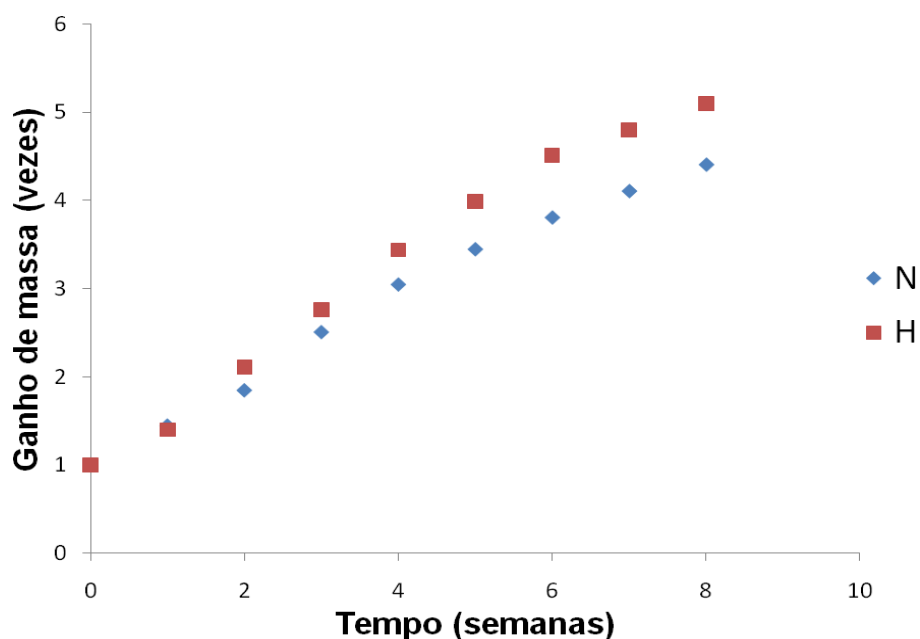


Figura 3. Análise do ganho de massa em valores normalizados (m/mo) dos animais alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H), $p < 0,05$.

A dieta hiperlipídica também provocou, ao final das oito semanas da fase de indução, aumento significativo nos níveis séricos de colesterol total ($p = 0,012$). Contudo, este aumento se manteve abaixo do valor crítico ($87 \pm 18,1$ mg/dL) descrito por Dantas et al (2006) (figura 4).

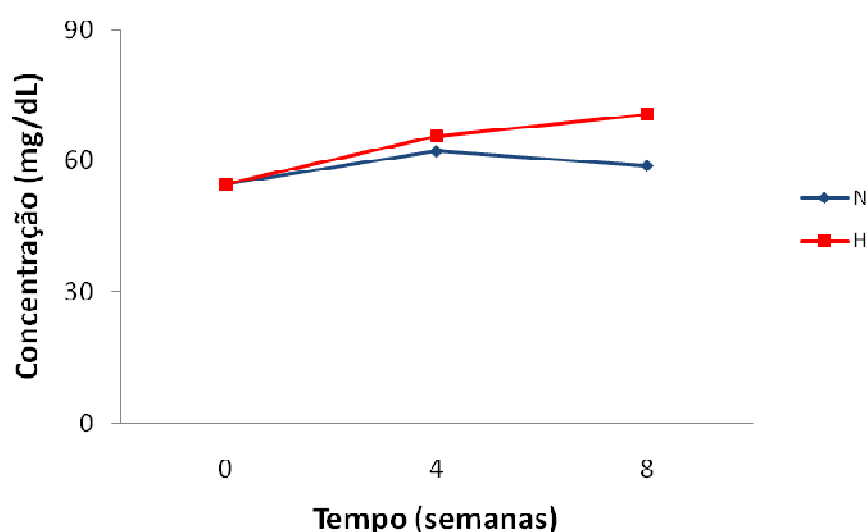


Figura 4. Análise dos níveis séricos de colesterol total dos ratos alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H), $p = 0,012$ (oito semanas).

Com relação aos níveis séricos de triacilglicerol, observou-se aumento significativo no grupo tratado com dieta hiperlipídica (grupo H) quando comparado ao grupo com dieta normolipídica (grupo N) em seis semanas ($p=0,004$) e oito semanas ($p=0,0008$) (figura 5). Deve ser destacado que os valores observados ficaram acima dos valores de referencia para triacilglicerol em animais ($82,0\pm24,7$ mg/dL) (DANTAS et al, 2006).

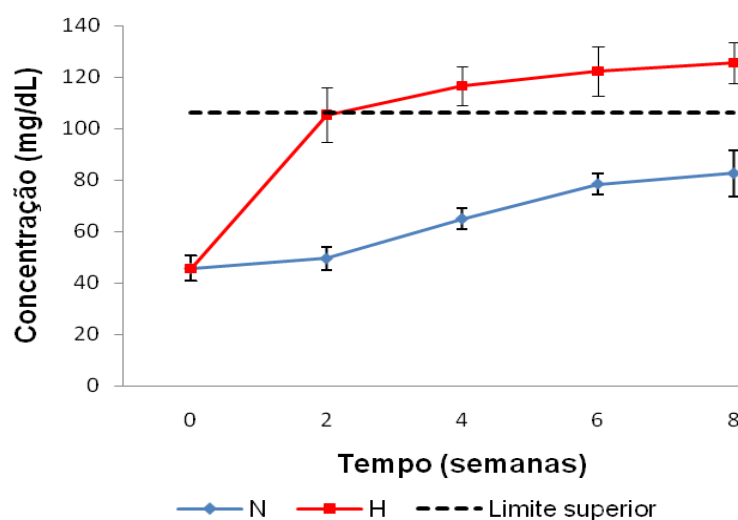


Figura 5. Análise dos níveis séricos de triacilgliceróis dos animais alimentados com dieta normal (grupo N) e dieta suplementada com manteiga líquida (grupo H). (seis semanas, $p=0,004$ e oito semanas, $p=0,0008$).

Não foi observada diferença significativa entre os valores médios de lipídeos fecais entre os grupos submetidos à dieta padrão (29,4%) e suplementados com manteiga líquida (37,5%) ($p=0,81$), que se manteve relativamente estável durante todo o período experimental de oito semanas correspondentes a fase de indução.

Conforme demonstrado na Tabela 1, ao longo das oito semanas que se seguiram à fase de indução da hiperlipidemia, correspondentes a fase de tratamento dos animais, observou-se que não houve alteração significativa no ganho de massa corpórea ou nos valores de colesterol total sérico em nenhum dos grupos estudados ($p>0,05$). Contudo, os ratos submetidos à dieta hiperlipídica não tratados (grupo H) tiveram um aumento significativo nos valores séricos de triacilgliceróis comparado com os grupos com dieta padrão (grupo N) ($p=0,02$), e com dieta hiperlipídica tratados com administração oral da quitosana (grupo HQ) ($p=0,03$), com exercícios físicos (grupo HE) ($p=0,03$) e com a associação entre os dois tratamentos (grupo HQE) ($p=0,02$).

Não houve diferença significativa entre o efeito hipotriacilglicerolêmico promovido pela administração da quitosana, realização de exercícios físicos aeróbios ou associação entre ambos os tratamentos ($p>0,05$). Além disso, a administração oral da quitosana, a realização de exercícios físicos aeróbios ou a associação entre ambos os tratamentos não promoveu alterações significativas em animais submetidos à dieta padrão ($p>0,05$).

Tabela 1. Distribuição dos valores médios ($\pm$ desvios-padrões) do ganho de massa em relação ao final da fase de tratamento, e níveis séricos de colesterol e triacilglicerol em animais submetidos à dieta hiperlipídica ou padrão, nos diferentes grupos estudados.

Tratamento	Ganho de massa* (vezes)	Colesterol total (mg/dL)	Triacilglicerol (mg/dL)
Dieta padrão (N)	1,19 $\pm$ 0,07 a	56,0 $\pm$ 11,4 a	92,25 $\pm$ 14,5 a, d
Dieta hiperlipídica (H)	1,17 $\pm$ 0,06 a	46,5 $\pm$ 22,4 a	244 $\pm$ 96,9 b
Dieta padrão + quitosana (NQ)	1,22 $\pm$ 0,06 a	53,6 $\pm$ 7,60 a	78,0 $\pm$ 17,9 a, d
Dieta hiperlipídica + quitosana (HQ)	1,25 $\pm$ 0,07 a	50,2 $\pm$ 16,4 a	119,2 $\pm$ 73,4 a, d
Dieta padrão + exercícios físicos (NE)	1,21 $\pm$ 0,06 a	46,0 $\pm$ 8,40 a	127,0 $\pm$ 43,8 a
Dieta hiperlipídica + exercícios físicos (HE)	1,18 $\pm$ 0,05 a	48,5 $\pm$ 6,3 a	57 $\pm$ 7,0 c, d
Dieta padrão + associação entre quitosana e exercícios físicos (NQE)	1,19 $\pm$ 0,06 a	65,6 $\pm$ 16,7 a	106,2 $\pm$ 21,4 a
Dieta hiperlipídica + associação entre quitosana e exercícios físicos (HQE)	1,30 $\pm$ 0,09 a	54,2 $\pm$ 5,6 a	81 $\pm$ 25,4 a, c, d

Letras diferentes na mesma coluna expressam valores significativamente diferentes ($p<0,05$).

A análise histológica dos espécimes hepáticos revelou a presença de ocasionais corpos apoptóticos, além de áreas focais de hepatócitos exibindo perda de afinidade tintorial citoplasmática acompanhada de discreta balonização, em todos os grupos estudados. Por outro lado, megalocitose, fibrose (cirrose), colestase (acúmulo de bilirrubina) ou infiltração inflamatória (hepatite) foram achados ausentes em todos os espécimes. Apenas no grupo submetido à dieta hiperlipídica sem tratamento adicional (grupo H) foram observadas diminutos focos de vacuolização intracelular bastante irregulares, morfológicamente compatíveis com acúmulo intracitoplasmático de material lipóide (esteatose hepática microvesicular grau 1).

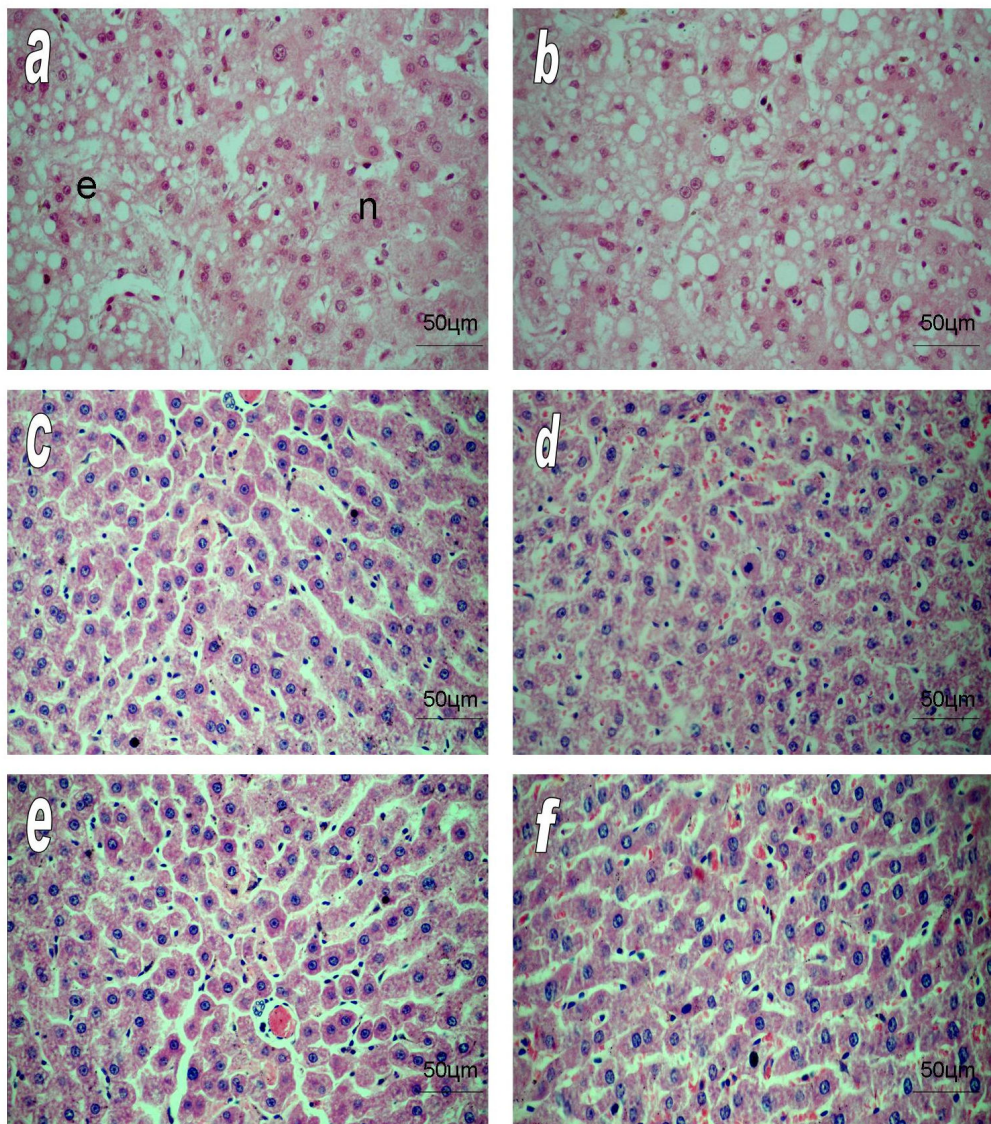


Figura 6. Seções histológicas de espécimes hepáticos. (a) Grupo submetido à dieta hiperlipídica exibindo áreas de acúmulo intracelular de material lipóide consistente com esteatose focal (est) e áreas de aparente preservação na morfologia dos hepatócitos. (b) Área difusa de comprometimento do parênquima hepático por vacúolos irregulares esteatóticos. Os grupos submetido a dieta hiperlipídica que receberam gavagem com quitosana (c), realizaram exercícios físicos (d) ou ambos (e) e grupo submetido à dieta padrão apresentam parênquima hepático livre de alterações patológicas (HE, 400x).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, alguns estudos têm sido realizados em modelo experimental a fim de investigar o papel da introdução de diferentes compostos lipídicos na dieta (Cherem, Bramoski, 2009) ou de exercícios físicos (ZAMBON et al, 2009) sobre a massa corpórea e constituintes lipídicos séricos. No entanto, resultados controversos vêm sendo observados (FRANCO, CAMPOS, DEMONTE, 2009), o que pode ser atribuído ao modelo experimental de indução de hiperlipidemia utilizado.

Em geral, o modelo experimental utilizado se constitui no aumento da fração lipídica na dieta padrão dos animais experimentais (FRANCO, CAMPOS, DEMONTE, 2009). No entanto, esse método apresenta falhas importantes, que determinam dificuldades para a indução de estados hiperlipidêmicos. A principal delas seria o fato de que, neste modelo, não é possível garantir que quantidades similares do componente lipídico seja, de fato, ingerido pelos animais experimentais, trazendo graves vieses metodológicos quando da análise dos resultados.

A fim de evitar este viés, optou-se, no presente estudo, pela administração controlada por gavagem da suplementação lipídica dietética, por meio da utilização da manteiga líquida. A análise do material utilizado em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) revelou um elevado teor de colesterol (309 mg/L), cerca de 34 vezes maior do que aquele observado no leite (9,75 mg/L) (SALDANHA, MAZALLI, BRAGAGNOLO, 2004). Esses dados comprovam o alto teor de colesterol do suplemento utilizado neste experimento.

No presente estudo, a metodologia utilizada mostrou-se eficiente em produzir aumento da massa corpórea a partir da suplementação dietética com manteiga líquida. Estudos anteriores em modelos experimentais apontam que dietas hiperlipídicas conduzem ao acúmulo de massa adiposa corporal (CARDOZO et al, 2008; CHEREM, BRAMOSKI, 2008; ZAMBON et al, 2009). As razões que determinam essa relação direta são muito variadas. Discute-se que o aumento no consumo de lipídeos não estimula proporcionalmente a sua oxidação. Além disso, a eficiência com que o lipídeo da dieta é estocado como gordura corporal é bastante alta, cerca de 96% (PEREIRA et al, 2003), o que determina sua fácil e rápida estocagem como tecido adiposo. Também tem sido relatado que dietas hiperlipídicas parecem promover redução na secreção de leptina, uma proteína circulante produzida, proporcionalmente, pela massa de tecido adiposo e age no sistema nervoso aumentando a saciedade, gerando quadros de hiperfagia (AINSLIE et al 2000).

A administração da dieta hiperlipídica realizada no presente estudo não promoveu alterações significativas nos níveis séricos de colesterol total. Resultados similares foram relatados em estudos prévios realizados por Franco, Campos, Demonte (2009). Estes dados vêm sugerir que o aumento na ingesta de alimentos ricos em colesterol não parece influenciar drasticamente a colesterolemia total. A aparente explicação para este achado parece residir no fato de que para a síntese do colesterol endógeno são utilizados apenas 15% do colesterol da dieta, o restante sendo sintetizado no fígado (MATTSON et al., 1972). Desta forma, um aumento substancial da oferta de gordura a partir da dieta não se expressaria necessariamente em aumento do colesterol plasmático (SCHIAVO, LUNARDELLI, OLIVEIRA, 2003).

A análise do comportamento dos níveis séricos de triacilglicerol indica claramente que este composto foi mais efetivo que o colesterol total na administração oral da manteiga líquida. Resultados semelhantes foram anteriormente descritos por Zambon et al (2009). A justificativa para isto pode estar no fato de que os níveis de triacilgliceróis reconhecidamente representam a variável lipídica plasmática mais influenciada por alterações dietéticas em curto prazo (BERNARDES et al., 2004).

Além disso, deve ser destacado que, apesar da dieta hiperlipídica, não houve oscilações na quantificação de lipídeos fecais entre os grupos estudados. Esses dados parecem conduzir à especulação de que a gordura ingerida em excesso foi plenamente absorvida pelo organismo dos animais e transformada em massa adiposa adicional, corroborando a eficiência do método em promover aumento na massa corpórea e nos níveis de triacilgliceróis.

Nos últimos anos, diversos estudos foram realizados no sentido de investigar a possibilidade da redução da absorção de gorduras pelo trato intestinal, no intuito de reduzir as doenças crônicas relacionadas à dieta. Uma das fibras dietéticas a que vem sendo estudada no combate à obesidade é a quitosana, um polissacarídeo biocompatível e de baixa toxicidade ao organismo humano, derivado da desacetilação da quitina (Abdou, Nagy, Elsabee, 2008). A atividade hipolipidêmica da quitosana, administrada por via oral, tem sido demonstrada por vários investigadores (LIAO et al., 2007; LIU, ZHANG, XIA, 2008; ZHANG et al., 2008; YAO, HUANG, CHIANG, 2008).

Tem sido sugerido que as propriedades hipolipidêmicas da quitosana estariam relacionadas com seu grau de desacetilação. A quitosana com alto grau de desacetilação (90%) é capaz de reduzir as concentrações plasmáticas de

triacilgliceróis, e colesterol total mais eficientemente do que a quitosana com baixo grau de desacetilação (64%) (LIU, ZHANG, XIA, 2008; XIA et al, 2010).

No presente estudo, a administração da quitosana não provocou alterações significativas na massa corpórea ou nos níveis séricos de colesterol total. Esses resultados foram esperados, já que a dieta hiperlipídica não promoveu aumento significativo dessas variáveis. Contudo, tem sido relatado que a administração de quitosana é capaz de reduzir os níveis de colesterol pela metade em ratos experimentais (LIAO et al., 2007; LIU, ZHANG, XIA, 2008; ZHANG et al., 2008; YAO, HUANG, CHIANG, 2008). Nesse sentido, é possível especular que tal efeito parece estar intimamente associado a condições hipercolesterolêmicas, mas não em casos onde os níveis de lipídeos séricos estivessem normais.

Corroborando com esta teoria, a quitosana administrada por via oral promoveu uma redução significativa dos níveis séricos de triacilglicerol. Esse efeito parece estar relacionado com as propriedades hipolipidêmicas da quitosana, posto que este produto seja capaz de interferir na emulsificação de lipídeos neutros por meio da ligação a grupos carboxílicos aniônicos dos lipídeos e ácidos biliares, e, desta forma, inibir a absorção de gorduras no trato gastrointestinal (CHEREM, BRAMOSKI, 2008). Além disso, a quitosana parece exercer ação inibitória sobre a atividade da lipase pancreática em modelo experimental murino, impedindo a hidrólise da gordura dietética, o que levaria a redução da sua absorção intestinal (HAN et al., 1999; ZHANG et al., 2008).

Por outro lado, a natação como exemplo de programa aeróbico, é um exercício de intensidade moderada e sua prática tem-se acentuado, sendo prescrita, inclusive como tratamento não-farmacológico adjuvante em casos de hipertensão arterial, obesidade e coronariopatias (CURT et al, 2003).

Tem sido sugerido que a realização de exercícios físicos aeróbios, como a natação, promova redução nos níveis séricos de colesterol e triacilglicerol (BROOKS et al, 1999). Esta teoria foi confirmada no presente estudo, posto que os valores séricos de triacilgliceróis sofreram redução significativa após a realização de exercícios de natação.

Esses resultados ainda corroboram com os estudos prévios relatados por Araújo et al (2007) e Pinheiro et al (2009), que descrevem os efeitos positivos do exercício físico aeróbio sobre a redução dos níveis séricos de triacilgliceróis. Tal

fenômeno parece estar relacionado com a ocorrência de uma maior mobilização desses componentes lipídicos, durante o exercício físico aeróbio, aparentemente por estimular a atividades das lipases lipoproteicas (MATSUDO et al, 2005; FRANCO, 2007).

Adicionalmente, sabe-se que em exercícios físicos de longa duração, os músculos esqueléticos têm preferência pelos ácidos graxos já que os lipídeos armazenados no organismo na forma de triacilgliceróis (TAGs) representam o principal estoque de energia disponível. Acredita-se que a oxidação dos ácidos graxos pelo tecido muscular durante o exercício físico ocorra em resposta a um aumento da atividade de degradação dos triacilgliceróis intramusculares em relação ao armazenado no tecido adiposo (WATT et al, 2002). Esse mecanismo possibilita manter a atividade física por períodos mais prolongados e retarda a depleção do glicogênio e a hipoglicemia (CURI et al, 2003).

Estudos vêm demonstrando que a ingesta exacerbada de gorduras na dieta pode induzir a quadros de esteatose hepática não-alcoólica (HAN et al., 1999; ZHANG et al., 2008), o que foi corroborado pelos achados histológicos evidenciados no presente estudo. A gradação da esteatose hepática foi realizada conforme preconizado por Brunt et al (2004), que estabelece como grau 1 quando a degeneração gordurosa acomete menos de 33% do parênquima hepático, grau 2 quando entre 33 e 66% dos hepatócitos são afetados e grau 3 quando mais de 66% exibem a vacuolização lipídica. Desta forma, apesar de histologicamente detectável, a esteatose não-alcoólica observada no tecido hepático foi considerada leve.

O fígado é o principal regulador do fluxo metabólico corporal, recebendo entradas do intestino através do sistema porta-hepático, da circulação geral, através da artéria hepática, e do sistema linfático. A capacidade de captação de lipídeos, particularmente o triacilglicerol, pelos hepatócitos pode ser a principal explicação para o início da esteatose hepática não alcoólica. O aumento na deposição de gordura no fígado pode ser também ocasionado devido ao aumento na disponibilidade de ácidos graxos livres, com concomitante ausência de aumento na β -oxidação. Os resultados observados no presente estudo parecem reforçar esta teoria, posto que os animais com dieta hiperlipídica exibiram depósitos esteatóticos.

O fato de que nos espécimes hepáticos dos animais submetidos à dieta hiperlipídica, mas que receberam quitosana por gavagem (HQ) ou realizaram exercícios físicos (HE), ou ambos (HQE), grupos onde houve a redução do

triacilglicerol até níveis estatisticamente semelhantes àqueles obtidos com dieta padrão, não foram observados sinais morfológicos de acúmulo intracitoplasmático de material lipóide sugerindo uma relação bastante estreita entre os valores séricos de triacilglicerol e a etiologia da esteatose microvesicular hepática não-alcoólica induzida por dieta hiperlipídica. Evidências similares já haviam sido reportadas em estudos prévios (HAN *et al.*, 1999; ZHANG *et al.*, 2008).

Além disso, a inibição da hidrólise da gordura dietética induzida pela quitosana pode causar diminuição da absorção intestinal de gordura e reduzir o volume de quilomícron plasmático, reduzindo a captação hepática (CHEREM, BRAMOSRKI, 2008) e evitando a instalação de quadros esteatóticos, justificando os achados morfológicos evidenciados no grupo HQ.

Estudos anteriores já haviam observado que o treinamento físico poderia prevenir o acúmulo hepático de gordura em situações de consumo de dietas ricas em gordura (ALMEIDA, 2007).

Nesse sentido, Zambon *et al* (2009) afirmaram que durante o exercício físico aeróbio (natação), o percentual de re-esterificação dos ácidos graxos livres reduz de 70% a, aproximadamente, 25%. Essa diminuição, associada ao aumento na liberação dos ácidos graxos livres advindos da hidrólise dos triacilgliceróis, resulta em um aumento substancial na disponibilidade de ácidos graxos livres para a oxidação, assim como no transporte dos ácidos graxos livres do tecido adiposo para o tecido muscular ativo. Esse mecanismo, portanto, também parece evitar o acúmulo de triacilglicerol no plasma e, por conseqüência, no parênquima hepático, reduzindo os riscos de desenvolvimento de esteatose, justificando o aspecto normal do tecido hepático nas secções histológicas examinadas no presente estudo.

Não houve diferença significativa na redução dos níveis séricos de triacilglicerol quando comparados a administração da quitosana e exercícios físicos aplicados isoladamente, e a associação entre ambos os tratamentos. Uma provável justificativa para este aparente paradoxo reside no fato de que os tratamentos isolados já trouxeram os níveis desse composto lipídico para valores dentro da normalidade. Assim, uma vez que os tratamentos utilizados só parecem afetar as concentrações lipídicas quando estas estão elevadas além dos parâmetros considerados normais, o resultado obtido com a associação entre quitosana e exercícios físicos não parece representar uma grande surpresa. Contudo, estudos posteriores são necessários a fim de verificar a eficácia desta associação em condições de hiperlipidemia mais severas.

Referências

ABDOU, E.S.; NAGY, K.S.A.; ELSABEE, M.Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. *Biores. Technol.*, 99, p.1359-1367, 2008.

AINSLIE, Deborah A et al. Short-term, high- fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, USA, 71, p.438-442, 2000.

AJUN, W.; YAN, S.; LI, G.; HUILI, L.; *Carbohydr. Polym*, 75, p.566, 2009.

ALMEIDA, A. P. F.; MOURA, L.; CHAVES, F. R.; ROMALDINI, J. H.; Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento *Revista de Ciências Médicas*, Campinas, 16(4-6), p.267-277, 2007.

ARAUJO G. G.; ARAÚJO M. B.; MOTA C. S. A.; RIBEIRO C., D'ANGELO R.A., MACHADO F. B.; LUCIANO E. Respostas fisiológicas ao exercício agudo em animais obesos tratados com metilformina. *Revista Brasileira de Medicina e Esporte*, 13(6), p. 393-396, 2007.

BARTUS, M.; LOMNICKA, M.LORKOWSKA,B, FRANCZYK, M.,KASTÓGRYS, R. B, PISULEWSKI, P. M., CHOPICKI, S, Hypertriglyceridemia But not Hypercholesterolemia Induces Endothelial Dysfunction in the rat. *Pharmacological Reports* (57), suppl, p. 127-137, 2005.

BERNARDES, D.; MANZONI, M. S. J.; SOUZA, C. P.;TENÓRIO, N. DÂMASO, A. R.Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em animais. *Revista. brasileira. Educação. Física. Esportes.*, São Paulo, 18(2), p.191-200, abr./jun, 2004.

BIGGERSTAFF K.D.; WOOTEN J. S. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Adv Physiol Educ*, 28, p.105-106, 2004.

BROOKS G. A.; FAHEY T. D.; WHITE T. P.; BALDWIN K. M.; *Exercise physiology. Human bioenergetics and its applications*, 3ed. Mountain View, California: Mayfield Publishing Company, 1999.

BRUNT, E. M.; NEUSCHWANDER-TETRI B. A.; OLIVER D. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. Hum Pathol, 35, p.1070 – 82, 2004.

CARDOZO, S.; BONA, L. R; BARBOZA, L. T.; ANDREOLLA, H. F.; BOECK, R.; VIEIRA V.; FRANTZ, M. A.; MORISSO, F. D. P.; COITINHO, A. S.; GIACOMELLI, R. Atividade hipolipidêmica do extrato de Cordia salicifolia em camundongos submetidos a dieta hiperlipidêmica Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 52 (3) p. 182-186, jul.-set. 2008.

CHEREM, A. R.; BRAMOSRKI, A. Excreção de Gordura Fecal de Ratos (Rattus norvegicus, Wistar), submetido a dietas hipelipídicas e hipercolesterolêmicas suplementadas com quitosana. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 44(4), p.701-706, 2008.

COLTRO, R. S.; MIZUTANI, B. M.; MUTTI A.; DELIA M. P. B.; MATINELLI, L. M. B.; COGNI, A. L.; MATSUBARA B. B. Frequência de fatores de risco cardiovascular em voluntários participantes de evento de educação em saúde. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, 55(5), p.606-610, 2009.

CURI, R; LAGRANHA, CJ; RODRIGUES JR, JG; PITHON-CURI, TC; LANCHI JR, AH; PELLEGRINOTTI, EL & PROCOPIO, J. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, 47(2), p. 135-143, 2003.

DANTAS, J. A.; AMBIEL, C. R.; CUMAN R. K. N.; BARONI, S.; BERSANI-AMADO, C. A. Valores de referência de alguns parâmetros fisiológicos de ratos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Estado do Paraná Acta Sci. Health Sci Maringá, 28(2), p. 165-170, 2006.

DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, **IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2007.

EAST, C.; BILHEIMER, D. W.; GRUNDY, S. M. Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. Ann-Intern-Med. Jul 1, 109(1), p. 25-32, 1988.

FAGHERAZI, S.; DIAS, R. L.; BORTOLON, F. Impacto do Exercício Físico Isolado e Combinado com Dieta sobre os Níveis Séricos de HDL, LDL, Colesterol Total e

Triglicérides. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. São Paulo. 14.(14). p. 381-386, 2008.

FRANCO, L. D. P. **Dieta hiperlipídica e exercício físico: conseqüências sobre o metabolismo e a peroxidação lipídica - Estudo Em Modelo Animal**. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, 108 f, 2007.

FRANCO, L. D.; CAMPOS, J. A. D. B.; DEMONTE, A.; (2009) Teor lipídico da dieta, lipídios séricos e peso corporal em animais exercitados. Revista de Nutrição, Campinas, 22(3), p.359-366, 2009.

HAN, L.K.; KIMURA, Y.; OKUDA, H. Reduction in fat storage during chitin-chitosan treatment in mice fed a high fat diet. Inter. J. Obesity, 23, p.174-179, 1999.

LARANJEIRA, M. C. M. e FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. Química nova, São Paulo, 32(3), p.672-678, 2009.

LIAO, F.H.; SHIEH, M.J.; CHANG, N.C.; CHIEN, Y.W. Chitosan supplementation lowers serum lipids and maintains normal calcium, magnesium, and iron status in hyperlipidemic patients. *Nutrition. Research.*, 27, p.146-151, 2007.

LIU J., ZHANG J., XIA W. Hypocholesterolaemic effects of different chitosan samples *in vitro* and *in vivo*. Food Chemistry, 107(1), p. 419-425, 2008.

MATSUDO, V.K.R.; MATSUDO, S.M.M.; ARAUJO, T.L.; RIBEIRO, M.A. Dislipidemias e a promoção da exercício físico: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. Revista Brasileira de Ciência e Movimento.13(2): 161-170, 2005.

MATTSON, F. H, ERICKSON, B. A.; KLIGMAN, A. M. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. American Journal Clinical Nutrition. 25, p. 589-94, 1972.

NASCIMENTO, E.; CAVALCANTE, T.; PEREIRA S.; PALMEIRA, A.; ROCHA, M. C.; VIANA M. T.; LEANDRO C. G. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados, Porto, 4(3), p.26-33, 2004.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHA JR, A. H. Obesidade: Hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência a insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 47(2) p.111-127, 2003.

PINHEIRO, T. M. L.; *et al.* Ensino de Bioquímica para acadêmicos de Fisioterapia: Visão e avaliação do discente. *Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia molecular*, 01/09, p. C1-C11, 2009.

PRADO, E.; DANTAS, E. H. M.; Efeitos dos exercícios físicos aeróbico e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e lipoproteína (a). *Arquivo Brasileiro Cardiologia*. 79(4), p. 429-433, 2002.

SALDANHA, T.; MASALI, M. R.; BRAGAGNOLO, N. Avaliação comparativa entre dois métodos para a determinação do colesterol em carne e leite. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 24(1), p. 109-113, 2004.

SCHIAVO M.; LUNARDELLI A.; OLIVEIRA J.R. Influência de triglicérides na concentração sérica de triglicérides. *J Bras Patol Med Lab* ,39(4), p.283-288, 2003.

SILVA, H. S. R.; SANTOS, K. S. C. R.; FERREIRA, E. I. QUITOSANA: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços, *Química Nova*, São Paulo, 29(4), p.776-785, 2006.

VEGA, G.L.; GRUNDY, S.M. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: Effects on lipoprotein metabolism *Kidney International* 33, p.1160–1168, 1988.

VEGA, G.L.; MA, P.T. S., CATER, N.B.; FILIPCHUK, N.; MEGURO, S.; GARCIA, A.B.G.; GRUNDY, S.M. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 91(8), p. 956 – 60, 2003.

WATT M. J.; HEIGENHAUSER G. J.; STELLINGWERFF T.; HARGREAVES M.; SPRIET L. L. Carbohydrate ingestion reduces skeletal muscle acetylcarnitine availability but has no effect on substrate phosphorylation at the onset of exercise in man. *J Physiol*, 544(Pt 3), p.949-56, 2002.

XIA W., LIU P., ZHANG J., CHEN J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides. *Food Hydrocolloids*, In Press. disponibilizado em 18 de março de 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2010.03.003>.

YAO, H. T.; HUANG, S.; CHIANG, M. T. A comparative study on hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of high and low molecular weight chitosan in streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 46, p. 1525–1534, 2008.

ZAMBON, L.; DUARTE F. O.; FREITAS, L. F.; SCAEMAGNANI, F. R. R.; DAMASO, A.; DUARTE, A. C. G. O.; SENE-FIORESE, M. Efeito de dois tipos de treinamento de natação sobre a adiposidade e o perfil lipídico de ratos obesos exógenos. *Revista de Nutrição, Campinas*, 22 (5) p. 707-715, 2009.

ZHANG, J.; ZHANG, J.; LIU, J.; LI, L.; XIA, W. Dietary chitosan improves hypercholesterolemia in rats fed highfat diets. *Nutrition. Research*. 28, p.383-390, 2008.

CONCLUSÃO

Diante dos achados observados no presente estudo foi possível concluir que o modelo experimental utilizado foi eficaz na indução de hiperlipidemia através da hipertrigliceridemia. Além disso, a administração oral da quitosana, bem como a realização de exercícios físicos aeróbios apresentou importante atividade hipotrigliceridêmica. Destaca-se, ainda, que a associação entre os dois tratamentos anteriormente citados não promoveu efeitos sinérgicos na redução dos níveis séricos de triacilgliceróis em modelo roedor.

P289a

Passos, João Paulo Gusmão

Avaliação do efeito do exercício físico associado à quitosana em animais hiperlipidêmicos / João Paulo Gusmão Passos ; orientador Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior. – Aracaju, 2010.

xi, 74 p. : il.

Inclui bibliografias

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes, 2010

1. Lipídeos. 2. Dislipidemia 3. Exercício físico. 4. Quitosana. 5. Dieta
I. Albuquerque Júnior, Ricardo Luiz Cavalcanti.
II. Título.

CDU : 615.825