



# EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE CREATINA QUINASE E MASSA MUSCULAR DO GASTROCNÊMIO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS COM SUPEREXPRESSION DE APOCIII

*Giovanna Sachelli Peres<sup>1</sup>, Nilton Rodrigues Teixeira Junior<sup>2</sup>, Smyrnna Cele Sales<sup>3</sup>, Carmem Patrícia Barbosa<sup>4</sup>, Jairo Augusto Berti<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmica de mestrado em ciências fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá; Bolsista CAPES; Membro do laboratório Experimental em DOHaD (LExDOHaD); Membro do laboratório do programa de ciências fisiológicas (PFS)

[g-sp2001@hotmail.com](mailto:g-sp2001@hotmail.com)

<sup>2</sup> Acadêmico de doutorado em biologia celular e molecular da Universidade Estadual de Maringá; Bolsista CAPES; Membro do laboratório Experimental em DOHaD (LExDOHaD),

[nilton98rodrigues@gmail.com](mailto:nilton98rodrigues@gmail.com)

<sup>3</sup> Acadêmica de mestrado em ciências fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá; Bolsista CAPES; Membro do laboratório do programa de ciências fisiológicas (PFS)

<sup>4</sup> Professora do departamento de Anatomia Humana na Universidade Estadual de Maringá

<sup>5</sup> Professor do departamento de ciências fisiológicas na Universidade Estadual de Maringá

## RESUMO

A dislipidemia, caracterizada por alterações nos níveis lipídicos plasmáticos, está associada a prejuízos metabólicos que podem comprometer a adaptação muscular ao exercício. A apolipoproteína CIII (apoCIII), cuja superexpressão induz hipertrigliceridemia, pode afetar negativamente o metabolismo muscular. Este estudo investigou os efeitos do treinamento resistido sobre a concentração plasmática de creatina quinase (CK), marcador de dano muscular e a massa percentual do músculo gastrocnêmio em camundongos transgênicos para apoCIII (CIII) e controles não transgênicos (NTG). Os Animais foram submetidos a protocolo de treinamento resistido em escada por 8 semanas. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento resistido sobre o dano muscular e a massa do músculo gastrocnêmio em camundongos com dislipidemia. Foram utilizados camundongos não transgênicos (NTG) e transgênicos CIII (com superexpressão da apolipoproteína CIII humana), distribuídos em grupos sedentários (SED) e exercitados (EX). A atividade plasmática da enzima creatina quinase (CK) foi utilizada como marcador de lesão muscular, e o músculo gastrocnêmio foi analisado em peso absoluto (g) e relativo ao peso corporal (%). Os resultados mostraram que o treinamento resistido não aumentou significativamente os níveis de CK nos grupos exercitados, indicando ausência de dano muscular. Embora não tenha havido aumento no peso absoluto do músculo gastrocnêmio, observou-se um aumento significativo no peso relativo (%) no grupo CIII exercitado em comparação ao NTG sedentário ( $p < 0,05$ ). Conclui-se que o treinamento resistido foi capaz de induzir adaptações musculares positivas sem comprometer a integridade tecidual, mesmo em um modelo animal com dislipidemia, sugerindo seu potencial terapêutico em condições de risco metabólico.

**PALAVRAS-CHAVE:** ApoCIII humana; Dislipidemia; Treinamento resistido.

## 1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias, a aterosclerose e a síndrome metabólica representam condições multifatoriais interligadas e estão entre as principais causas de morbimortalidade global (AHA, 2023). Essas patologias resultam da interação entre fatores genéticos, comportamentais e ambientais, sendo caracterizadas por desequilíbrios no metabolismo lipídico, glicídico e inflamatório. As dislipidemias, em particular, são marcadas por alterações nos níveis plasmáticos de lipoproteínas como VLDL, LDL e HDL, com elevação de triglicerídeos e colesterol total, fatores que promovem um ambiente pró-inflamatório e pró-aterogênico (Bobik et al., 2008; Faludi et al., 2017).

O exercício físico, por sua vez, exerce ação regulatória sobre o metabolismo lipídico e inflamatório. O treinamento aeróbio é conhecido por estimular a biogênese mitocondrial, a oxidação de ácidos graxos e a expressão de enzimas envolvidas na depuração lipídica, promovendo redução de TG e LDL e aumento do HDL (Vincent et al., 2020; Teixeira Júnior



et al., 2024). De maneira complementar, o treinamento resistido também induz adaptações metabólicas relevantes, como aumento da captação de glicose e ácidos graxos pelo músculo esquelético, hipertrofia das fibras musculares e melhora do perfil lipídico plasmático (Kim et al., 2022).

No entanto, avaliar esses efeitos isoladamente em humanos é desafiador devido à variabilidade individual e às limitações éticas quanto à coleta de dados invasivos. Diante disso, modelos animais geneticamente modificados são essenciais para elucidar mecanismos fisiológicos com maior controle experimental. O camundongo transgênico com superexpressão da apolipoproteína CIII humana (apoCIII-tgn) representa um modelo consolidado de hipertrigliceridemia e dislipidemia severa. A apoCIII é um componente chave de quilomícrons e VLDL, cuja superexpressão inibe a atividade da lipoproteína lipase (LPL), reduz a depuração de lipoproteínas ricas em TG e aumenta sua permanência circulante, favorecendo a formação de partículas remanescentes aterogênicas (Ito et al., 1990; Ebara et al., 1997).

Nosso grupo tem demonstrado que o treinamento aeróbico em apoCIII-tgn reduz significativamente a trigliceridemia, colesterolemia e adiposidade visceral (Teixeira Júnior et al., 2024). Entretanto, os efeitos do treinamento resistido, particularmente sobre parâmetros musculares e enzimáticos associados ao dano tecidual, permanecem pouco explorados nesse modelo. Assim, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos de um protocolo de oito semanas de treinamento resistido em escada sobre o perfil lipídico, glicêmico, composição corporal e marcadores musculares, como a atividade sérica de creatina quinase (CK) e a massa do músculo gastrocnêmio, em camundongos apoCIII-tgn. A proposta busca ampliar a compreensão fisiológica sobre os impactos desta modalidade de exercício em condições genéticas de dislipidemia.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 ANIMAIS, CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS E GENOTIPAGEM

Este estudo experimental foi conduzido com camundongos geneticamente modificados (apoCIII-tgn), sob aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM nº1716240924) e da Comissão Interna de Biossegurança (CIBio), com criação autorizada pela CTNBio (CQB-147/01 – Ofício nº 819/2013).

Os animais foram mantidos em biotério com estantes ventiladas, sob ciclo claro/escuro de 12h, temperatura controlada ( $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ ), com livre acesso à água e ração padrão (Nuvital®, Curitiba, Brasil). Neste estudo foram utilizados 40 camundongos da linhagem C57Bl/6, com aproximadamente 20 meses de idade e peso entre 25–30g. A genotipagem foi realizada por meio de dosagem colorimétrica de dos triglicerídeos plasmáticos. Foram sendo classificados como não transgênicos (NTG) os animais com TG <100mg/dL, e aqueles com TG >200mg/dL como transgênicos (apoCIII-tgn) os animais com TG >200mg/dL e como não transgênicos (NTG) aqueles com TG <100mg/dL (SALERNO et al., 2007; RAPOSO et al., 2015).

Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais:

- NTG (n=8): não transgênicos sedentários (controle);
- NTG-esc (n=12): não transgênicos submetidos ao treinamento em escada;
- apoCIII-sed (n=8): transgênicos sedentários;
- apoCIII-esc (n=12): transgênicos submetidos ao treinamento resistido.



## 2.2 Adaptação na escada, teste de força e protocolo de treinamento

O treinamento foi realizado em escada de 105 cm de altura, 8 cm de largura e 80° de inclinação, com degraus espaçados a cada 1,5 cm. No topo da escada, foi acoplada uma câmara de repouso (12×12×12 cm). A sobrecarga foi acoplada à cauda dos animais por meio de fita adesiva e sistema de pesos progressivos fixados a um girador com cabo de aço inox (JIMENES et al., 2020).

Previamente ao início do protocolo de treinamento, os animais foram submetidos à um protocolo de adaptação ao ambiente de treino, com duração de três dias. Neste protocolo, O protocolo de familiarização durou três dias, foi aplicado com três tentativas diárias de escalada na escada sem acréscimo de carga. Após esse período, foi realizado um teste de força para determinar a de carga de trabalho máxima para cada animal. O teste iniciou iniciando com uma carga estipulada em 75% do peso corporal, e teve com incrementos de 10% até o animal atingir a falha (considerada três tentativas mal sucedidas). A carga máxima foi definida pela maior sobrecarga completada em no mínimo 12 movimentos de subida.

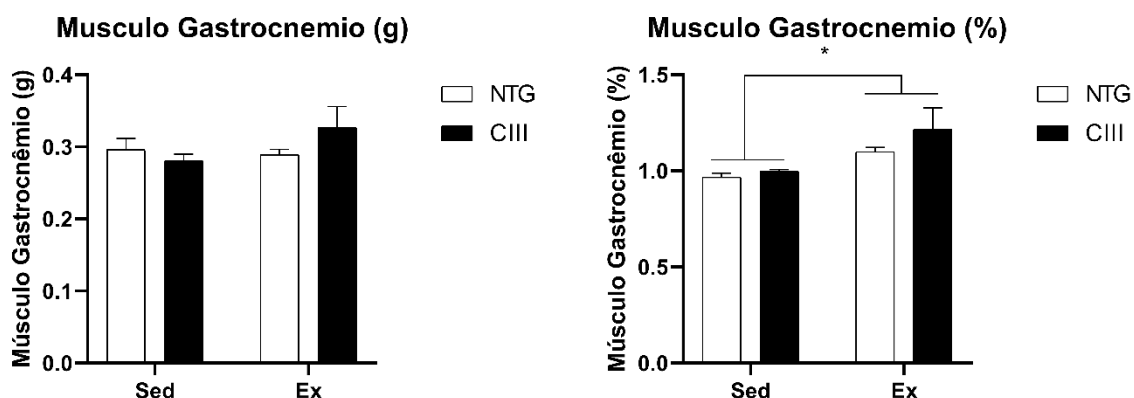
O treinamento foi realizado em escada de 105 cm de altura, 8 cm de largura e 80° de inclinação, com degraus espaçados a cada 1,5 cm. No topo da escada, foi acoplada uma câmara de repouso (12×12×12 cm). A sobrecarga foi acoplada à cauda dos animais por meio de fita adesiva e sistema de pesos progressivos fixados a um girador com cabo de aço inox (JIMENES et al., 2020).

A periodização do treinamento consistiu em um volume de 8 séries de escalada com 80% da carga máxima, realizado três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), com 60 segundos de intervalo entre as séries. O número maior de animais nos grupos treinados visou compensar eventuais perdas por não adesão ao protocolo. Reavaliações da carga máxima foram realizadas quinzenalmente para ajuste da sobrecarga.

Todos os procedimentos foram realizados após as 17h, respeitando o ciclo circadiano noturno dos camundongos. O protocolo foi adotado por sua compatibilidade com o bem-estar animal, evitando estresse ou estímulos aversivos (TAMAKI Et Al., 1992; KREGEL et al., 2006; KIM et al., 2022).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

**Figura 1** – Peso absoluto (g) e relativo (%) do músculo gastrocnêmio de camundongos NTG e CIII submetidos ou não ao treinamento resistido.



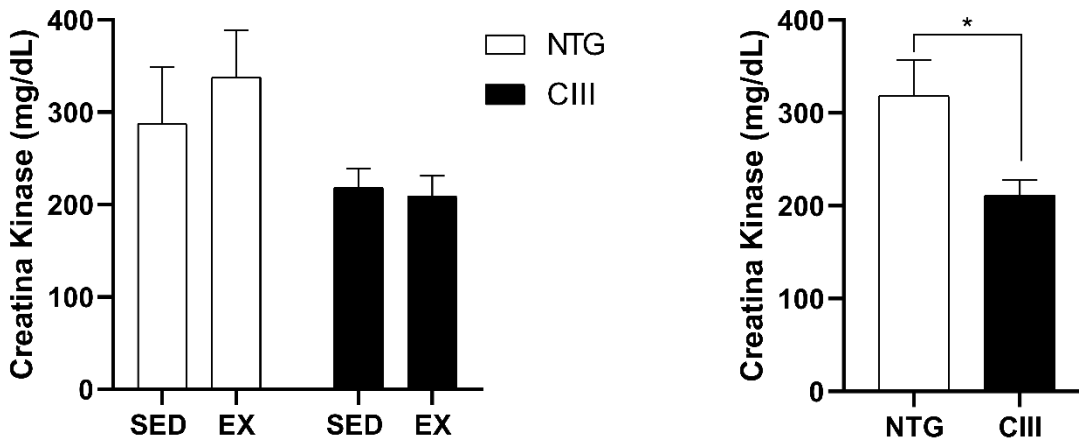
O gráfico à esquerda mostra o peso absoluto do músculo gastrocnêmio, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ).



O gráfico à direita mostra o peso relativo do músculo gastrocnêmio em relação ao peso corporal total (%). Observou-se aumento significativo no grupo CIII exercitado (EX) em comparação ao grupo NTG sedentário (SED) ( $p < 0,05$ ).

Os dados estão expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM).

**Figura 2-** A concentração plásmática da enzima creatina quinase (CK) em camundongos NTG e CIII submetidos ou não ao treinamento resistido.



Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos SED e EX dentro de cada genótipo ( $p > 0,05$ ), indicando que o treinamento resistido não aumentou os níveis de CK.

Na análise agrupada por genótipo, observou-se redução significativa da atividade de CK no grupo CIII em relação ao NTG ( $p < 0,05$ ).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados demonstram que o treinamento resistido não promoveu aumento na atividade da enzima CK, o que indica que o protocolo aplicado não induziu lesão muscular nos camundongos, independentemente da presença de dislipidemia.

Além disso, embora o peso absoluto do músculo gastrocnêmio não tenha apresentado variações significativas, o peso relativo ao peso corporal foi significativamente maior no grupo CIII exercitado em relação ao grupo NTG sedentário. Esses achados sugerem que o exercício resistido foi capaz de promover adaptação muscular benéfica, possivelmente relacionada à melhoria da composição corporal, mesmo em animais com alterações metabólicas. Portanto, o treinamento resistido se mostrou uma estratégia segura e eficaz, com potencial terapêutico para populações em risco metabólico, como indivíduos com dislipidemia. Estes achados reforçam a segurança e aplicabilidade do treinamento resistido como estratégia terapêutica não farmacológica em indivíduos com risco metabólico elevado.

#### REFERÊNCIAS

BOBIK, A. Apolipoprotein CIII and atherosclerosis beyond effects on lipid metabolism. *Circulation*, v. 118, n. 7, p. 702-704, 2008.



AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 82, n. 9, p. 833-955, 2023.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 2 supl. 1, p. 1–76, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

ITO, Y.; AZROLAN, N.; O'CONNELL, A.; WALSH, A.; BRESLOW, J. L. Hypertriglyceridemia as a result of human apoCIII gene expression in transgenic mice. *Science*, v. 249, p. 790–793, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2382143>.

RANDLE, P. J.; GARLAND, P. B.; HALES, C. N.; NEWSHOLME, E. A. The glucose–fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, v. 1, n. 7285, p. 785–789, 13 abr. 1963. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9).

TEIXEIRA JUNIOR, N.; JIMENES, D. R.; SCHULTZ, C.; ALMEIDA, D. L.; MATHIAS, P. C. F.; BERTI, J. A. Moderate-intensity continuous training reduces triglyceridemia and improves oxygen consumption in dyslipidemic apoCIII transgenic mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 57, e13202, 2024.