



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO  
MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE  
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS - SBFIS**



**TAYLAN CUNHA MEIRA**

**IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ALTERAÇÕES NO PERFIL  
OXIDATIVO E PARÂMETROS MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES EM  
UM MODELO ANIMAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA  
HIPERCALÓRICA**

**VITÓRIA DA CONQUISTA, BA  
2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO  
MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE  
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS - SBFIS**



**TAYLAN CUNHA MEIRA**

**IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ALTERAÇÕES NO PERFIL  
OXIDATIVO E PARÂMETROS MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES EM  
UM MODELO ANIMAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA  
HIPERCALÓRICA**

Dissertação de mestrado apresentado para apreciação ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas/Sociedade Brasileira de Fisiologia, Universidade Federal da Bahia, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Amélia Cristina Mendes de Magalhães Gusmão.

**VITÓRIA DA CONQUISTA, BA  
2023**

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – SIBI/UFBA

M499

Meira, Taylan Cunha.

Impacto do treinamento físico sobre alterações no perfil oxidativo e parâmetros morfofuncionais cardiovasculares em um modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica / Taylan Cunha Meira. --

Vitória da Conquista, BA: UFBA, 2023.

49 f.; il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Amélia Cristina Mendes de M. Gusmão.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas/Sociedade Brasileira de Fisiologia) - Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, 2023.

1. Exercício Físico. 2. Sistema cardiovascular. 3. Dieta Hipercalórica. I. Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde. II. Gusmão, Amélia Cristina Mendes de Magalhães. III. Título.

CDU: 615.874.25(043.3)

TAYLAN CUNHA MEIRA

**“IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ALTERAÇÕES NO PERFIL  
OXIDATIVO E PARÂMETROS MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES  
EM UM MODELO ANIMAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA  
HIPERCALÓRICA”**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de mestre em Ciências Fisiológicas e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal da Bahia.

Vitória da Conquista – BA, 13 de dezembro de 2023.



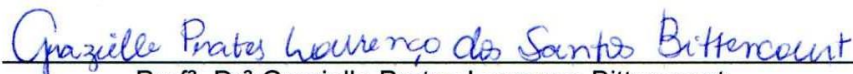
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Amélia Cristina M. de Magalhães Gusmão  
Universidade Federal da Bahia-UFBA



---

Prof. Dr. Robson Amaro Augusto da Silva  
Universidade Federal da Bahia-UFBA



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Grazielle Prates Lourenço Bittencourt  
Centro Universitário de Excelência-Unex

Ao meu criador, Deus,  
por representar toda fonte de força  
e sabedoria na minha vida.

A minha mãe, pelo amor e por tudo  
que me ensinou e abdicou em prol da minha educação.

Aos meus familiares e amigos,  
Tia Valni, Tia Lúcia, Maria Lena, Núbia,  
Manoelzito e Valmar  
por todo apoio e carinho.

A minha avó Romana (*in memoriam*),  
e minhas primas Marie Michelle (*in memoriam*)  
e Shirlei Maclea  
pelo carinho.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, dono de toda sabedoria, e que me deu toda força e garra para finalizar essa etapa na minha história.

À minha família e amigos por todo apoio dado e ao longo do Mestrado.

À Universidade Federal da Bahia, à Sociedade Brasileira de Fisiologia e ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas pela oportunidade de realização do Mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pela concessão de recursos para o desenvolvimento desta pesquisa e pela concessão da bolsa de estudos.

À professora Amélia Cristina de Magalhães Gusmão, pela orientação responsável e cuidadosa, paciência durante processo de mestrado que envolveu pandemia e minha mudança de estado para trabalhar.

Ao professor Robson Amaro Augusto da Silva, pela coorientação deste trabalho e suas contribuições imprescindíveis para experimento envolvendo morfologia cardiovascular.

Ao Professor Luiz Carlos Navegantes, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, pelas contribuições neste projeto de pesquisa.

Ao grande amigo Thiago, que deu todo suporte, passando todo conhecimento possível além de dedicar-se no projeto como fosse seu.

Aos grandes amigos fizeram parte dessa jornada dentro da Universidade Federal da Bahia, no desenvolvimento do projeto Luciano Evangelista e Grazielle Oliveira.

Aos colegas do grupo de pesquisa e iniciação de pesquisa por toda ajuda no manejo dos animais, trocas de vivências no laboratório.

Aos colegas do laboratório de pesquisa do professor Robson Amaro da Silva onde obtive grandes contribuições de ideias além de trocas de experiências.

A Rubens Fernando de Melo, técnico do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, pela realização das marcações com tricrômio de Masson para avaliação da fibrose no tecido cardíaco.

A todos os professores e professoras do Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, pela dedicação e esforços mesmo em condições pandêmicas conduzirem esse programa.

A todos os demais membros da banca examinadora que contribuíram para construção de novas ideias para o respectivo trabalho.

A todos os colegas de pós-graduação, em especial, Luciano, Grazielle, Fernanda, Igor, pela amizade, troca de experiências e convivência prazerosa.

Aos técnicos de laboratório e funcionários do IMS-UFBA, e cuidado ao longo de todo o Mestrado

.

À Sociedade Brasileira que sempre espera o melhor de nós para produção de ciência.

“Tudo posso naquele que me fortalece” .

Filipenses 4.13



Meira, Taylan Cunha. Impacto do treinamento físico sobre alterações no perfil oxidativo e parâmetros morfofuncionais cardiovasculares em um modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica. 2023. Dissertação (Mestrado) – Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2023.

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade é caracterizada como uma condição crônica e complexa, que contribui para impactos negativos na saúde humana. Em sua gênese atuam fatores genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais que podem determinar redução na qualidade de vida, predispondo a alterações metabólicas e cardiovasculares. Diante dessa problemática, o exercício físico é uma importante estratégia para redução da adiposidade corporal e prevenção de distúrbios cardiovasculares associados à obesidade. **Objetivo:** Avaliar o impacto do treinamento físico nas alterações do perfil oxidativo e nos parâmetros morfofuncionais cardiovasculares em modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica. **Métodos:** Foram utilizados 24 ratos Wistar machos com peso entre 150 e 200g, cujo protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/IMS-UFBA) sob parecer número 053/2017. Inicialmente, os animais experimentais foram submetidos a dieta controle normocalórica (DC, n=10) ou dieta hipercalórica (DH, n=14) para indução da obesidade durante 8 semanas. Após esse período, os animais do grupo dieta controle (DC) ou do grupo dieta hipercalórica (DH) foram subdivididos em 2 grupos experimentais cada, os quais foram treinados em esteira motorizada (DCT, n=5; DHT, n=7) ou mantidos sedentários (DCS, n=5; DHS, n=7) por 12 semanas. Ao final do experimento, os depósitos de tecido adiposo abdominal foram dissecados e pesados e o ventrículo e a aorta removidos para análise histológica e de estresse oxidativo. Sangue torácico coletado para análises bioquímicas e hormonais. Os cortes histológicos foram corados com Hematoxilina-Eosina (HE) e Tricrômio de Masson (TM) e analisados pelo sistema informatizado (ImageJ). **Resultados:** A dieta hipercalórica determinou aumento do consumo alimentar e calórico, do peso e da adiposidade corporal e alterou a tolerância a glicose. O protocolo de treinamento aplicado reduziu o peso corporal, índice de adiposidade e os tecidos adiposos abdominais dos animais submetidos à dieta hipercalórica. Não foram observadas alterações significativas sobre a glicemia de jejum, insulina, HOMA-IR, HOMA- $\beta$  e Quick. A pressão arterial sistólica aumentou nos animais sedentários que consumiram a dieta hipercalórica e foi reduzida pelo protocolo de treinamento físico aproximadamente em 12%. Os níveis de CK/MB foram reduzidos em animais treinados em comparação com animais sedentários submetidos a uma dieta hipercalórica. Os animais submetidos a dieta hipercalórica apresentaram maiores áreas na espessura da túnica íntima da aorta, conseqüentemente, esses animais tiveram menores lúmens aórticos; enquanto os animais treinados apresentaram menores espessuras e maiores lúmens. As áreas dos cardiomiócitos e a capilarização demonstraram adaptações cardíacas patológicas nos animais sedentários que consumiram dieta hipercalórica, enquanto nos animais treinados notou-se adaptações cardíacas fisiológicas com aumento de cardiomiócitos e de neocapilarização. Os animais sedentários submetidos a dieta hipercalórica apresentaram maiores áreas com fibrose enquanto protocolo de treinamento reduziu essas áreas. O treinamento aplicado neste estudo aumentou os valores de catalase e GPX; enquanto que a peroxidação lipídica foi reduzida nos animais treinados. Os níveis de nitritos totais cardíaco foram maiores no grupo (DHS) e nos grupos treinados independente da dieta. **Conclusão:** O protocolo de treinamento determinou melhora na adiposidade corporal, e parâmetros morfofuncionais e oxidativos cardiovasculares no modelo animal de obesidade induzida por dieta.

**Palavras-chave:** Exercício Físico. Sistema cardiovascular. Dieta Hipercalórica.

MEIRA, Taylan Cunha. Impact of physical training on changes in the oxidative profile and cardiovascular morphofunctional parameters in an animal model of obesity induced by a hypercaloric diet. 2023. Dissertation (Masters Degree) – Multidisciplinary Institute of Health, Federal University of Bahia, Vitória da Conquista, 2023.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is characterized as a chronic and complex condition, which contributes to negative impacts on human health. In its genesis, genetic, environmental, metabolic and behavioral factors act that can determine a reduction in quality of life, predisposing to metabolic and cardiovascular changes. Faced with this problem, physical exercise is an important strategy for reducing body adiposity and preventing cardiovascular disorders associated with obesity. **Objective:** To evaluate the impact of physical exercise on changes in the oxidative profile and cardiovascular morphofunctional parameters in an animal model of obesity induced by a high-calorie diet. **Methods:** We used 24 male Wistar rats weighing between 150 and 200g, whose study protocol was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA/IMS-UFBA) under opinion number 053/2017. Initially, the experimental animals were subjected to a normocaloric control diet (DC, n=10) or a hypercaloric diet (DH, n=14) to induce obesity for 8 weeks. After this period, the animals in the control diet group (CD) or the hypercaloric diet group (HD) were subdivided into 2 experimental groups each, which were trained on a motorized treadmill (DCT, n=5; DHT, n=7) or maintained sedentary (DCS, n=5; DHS, n=7) for 12 weeks. At the end of the experiment, the abdominal adipose tissue deposits were dissected, weighed and the ventricle and aorta were removed for histological analysis. Chest blood was collected for biochemical and hormonal analysis. The histological sections were stained with Hematoxylin-Eosin (HE) and Masson's Tricromion (TM) and analyzed by the computerized system (ImageJ). **Results:** The high-calorie diet resulted in an increase in food and caloric intake, body weight and adiposity and altered glucose tolerance. The training protocol applied reduced body weight, adiposity index and abdominal adipose tissues of animals submitted to the high-calorie diet. No significant changes were observed in fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, HOMA- $\beta$  and Quick. Systolic blood pressure increased in sedentary animals that consumed the high-calorie diet and was reduced by the physical training protocol by approximately 12%. CK/MB levels were reduced in trained animals compared to sedentary animals submitted to a high-calorie diet. Animals submitted to a high-calorie diet had larger areas in the thickness of the aortic tunica intima, consequently, these animals had smaller aortic lumens; while trained animals had smaller thicknesses and larger lumens. The areas of cardiomyocytes and capillarization demonstrated pathological cardiac adaptations in sedentary animals that consumed a high-calorie diet, while in trained animals' physiological cardiac adaptations were noted with an increase in cardiomyocytes and neocapillarization. Sedentary animals submitted to a high-calorie diet showed larger areas with fibrosis while the training protocol reduced these areas. The training applied in this study increased catalase and GPX values, while lipid peroxidation was reduced in trained animals. Cardiac total nitrite levels were higher in the (DHS) group and in the trained groups regardless of diet. **Conclusion:** The training protocol determined an improvement in body adiposity, oxidative profile and cardiovascular morphofunctional parameters in the animal model of diet-induced obesity.

**Keywords:** Physical Exercise. Cardiovascular system. Hypercaloric Diet

## LISTA DE FIGURAS

- 1) Figura 1. Desenho experimental do estudo. DCS: Dieta controle sedentário, DCT: Dieta controle treinado, DHS: Dieta hipercalórica sedentário, DHT: Dieta hipercalórica treinado.....17
- 2) Figura 2: Peso corporal final (A) e índice de adiposidade (B) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT).....26
- 3) Figura 3: Ingestão calórica (A) e Consumo alimentar (B) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT).....27
- 4) Figura 4: Peso do coração (A); peso ventrículo (B); peso aorta (C); pressão arterial sistólica (D); creatina kinase-MB (E) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT).....28
- 5) Figura 5: Índices glicêmicos (A); Índices teste tolerância glicose (B); Índices de insulina (C); Índices de Homa -IR (D); Índices de Homa-β (E); Índices do Quick (F) dos animais com dieta controle sedentário (DCS) e treinados (DCT); sedentários com dieta hipercalórica (DHS) e treinados com dieta hipercalórica (DHT).....29
- 6) Figura 6: Espessura da Aorta (I); lúmen da Aorta (II); Fotomicrografia de (HE) da área da íntima média da aorta de animais com dieta controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (C), dieta controle treinado (E) e dieta hipercalórica treinado (G). Fotomicrografia do lúmen aórtico de animais com dieta controle sedentário (B), dieta hipercalórica sedentário (D), dieta controle de treinamento (F) e dieta hipercalórica treinado (H).....31
- 7) Figura 7: Área dos cardiomiócitos (I); números de capilares (II); razão capilar e fibra (III). Fotomicrografia (aumento de 40x) de cardiomiócitos corados com (HE) de animais com dieta controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (B), dieta controle treinado (C) e dieta hipercalórica treinado (D).....32
- 8) Figura 8: Área de Fibrose ventrículo (I). Fotomicrografias (aumento de 40x) do ventrículo corado com Tricrômio de Masson de animais com dieta de controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (B), dieta controle treinado (C) e dieta hipercalórica treinado (D).....33

- 9) Figura 9: Catalase (A); GPX (B); TBARS (C); Nitritos totais (D) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hiperlipídica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). .....34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Contribuição na energia metabolizável (EM) total dos macronutrientes carboidratos (CHS), gorduras e proteínas (% da EM).....	16
Tabela 2. Protocolo de ajuste progressivo da intensidade e duração do treinamento aeróbico em 10 dias.....	19
Tabela 3. Pesos dos depósitos de tecidos adiposos abdominais dos grupos experimentais após 12 semanas.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: Análise de variância  
CA máx: Capacidade aeróbica máxima  
CAT: Catalase  
CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais  
CT: Colesterol total  
CK-MB: Creatina quinase  
DC: Dieta controle  
DH: Dieta hipercalórica  
DCS: Dieta controle sedentário  
DCT: Dieta controle treinado  
DHS: Dieta hipercalórica sedentário  
DHT: Dieta hipercalórica treinado  
DNA: Ácido Desoxirribonucleico  
EDTA: Ácido etilenodiamino tetra acético  
ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática  
EM: Energia metabolizável  
NO: Óxido Nítrico  
eNOS: Óxido nítrico sintetase endotelial  
iNOS: Óxido nítrico indutível  
EROS: Espécies reativas de oxigênio  
GPx: Glutathione Peroxidase  
GST: Glutathione S Transferase  
HE: Hematoxilina e eosina  
HDL: Lipoproteína de alta densidade  
HO-1: Heme oxigenase-1  
HOMA  $-\beta$ : Avaliação do modelo homeostático célula  $\beta$   
HOMA-IR: Avaliação do modelo homeostático de resistência insulina  
ICB: Instituto Ciências Biológicas  
IL-1: Interleucina 1  
IL-6: Interleucina 6  
IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10  
IL-12: Interleucina 12  
IL-15: Interleucina 15  
IMS: Instituto multidisciplinar em Saúde  
IRS-1: Substrato 1 do receptor de insulina  
IRS-2: Substrato 2 do receptor de insulina  
LDL: Lipoproteína de baixa densidade  
M1: Macrófagos 1  
M2: Macrófagos 2  
NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina  
NO: Óxido nítrico  
NF- $\kappa$ B: Fator nuclear kappa B  
PGC-1 $\alpha$ : Coativador 1-alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma  
QUICKI: Índice quantitativo de verificação de sensibilidade insulina  
SOD: Superóxido Dismutase  
TAE: Tecido adiposo epididimal  
TAME: Tecido adiposo mesentérico  
TAR: Tecido adiposo retroperitoneal  
TASC: Tecido Adiposo Subcutâneo  
TAV: Tecido adiposo visceral  
TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico  
TM: Tricrômico de Masson  
TG: Triglicerídeos  
TGF- $\beta$ : Fator de crescimento de transferência beta  
TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa  
TTG: Teste Tolerância Glicose  
UFBA: Universidade Federal da Bahia  
UFMG: Universidade Federal Minas Gerais  
VLDL: Lipoproteína muito baixa densidade

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
2.1 OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E COMPLICAÇÕES MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES.....	10
2.2 EXERCÍCIO FÍSICO: IMPACTO NAS ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS A OBESIDADE.....	12
3 OBJETIVOS.....	15
4.0 MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1 ANIMAIS E DIETAS.....	16
4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	18
4.3 ANÁLISE DE INJÚRIA CARDÍACA.....	21
4.4 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS DOS TECIDOS .....	222
4.5 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE CORPORAL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 2
4.6 TECIDO ADIPOSEO ABDOMINAL TOTAL .....	22
4.7 DETERMINAÇÃO DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES E PEROXIDAÇÃO LÍPIDICA E NITRITOS TOTAIS .....	22
4.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO VENTRÍCULO E DA AORTA.....	25
4.9 MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO E AORTA .....	255
4.9.1 ANÁLISE ESTÁTISTICA.....	25
5 RESULTADOS.....	266
5.1. PARÂMETROS DIETÉTICOS, DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E CARDIOVASCULAR.....	26
6	
5.2 PERFIL BIOQUÍMICO PLASMÁTICO.....	288
5.3 ANÁLISE MORFOLÓGICA DO VENTRÍCULO E AORTA .....	30
5.3.1 ANÁLISE FIBROSE VENTRICULAR .....	333
5.4 ANÁLISE OXIDATIVA CARDÍACA.....	344
6 DISCUSSÃO.....	35
7 CONCLUSÃO.....	40
8 REFERÊNCIAS.....	41



## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada como uma condição médica crônica e complexa, o qual contribui para impactos negativos na saúde humana. Destacam-se variados fatores que atuam na gênese do aumento desproporcional de peso corporal tais como: genéticos, ambientais, metabólicos e comportamentais, que podem determinar a redução da qualidade de vida, predispondo a doenças crônicas graves e ao risco de mortalidade (Sánchez-Carracedo, 2022). A obesidade também está associada a certos tipos de câncer, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, e estudos recentes, demonstram que nas últimas décadas, houve aumento expressivo do número de indivíduos com sobrepeso ou obesidade (Lin; Li, 2021).

A obesidade está estritamente relacionada às doenças cardiovasculares, pois o aumento da adiposidade visceral tem contribuído para sintetização e liberação de moléculas bioativas, os quais promovem inflamações sistêmicas e vasculares, que ocasionam o desenvolvimento de processos ateroscleróticos, como também diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico; resistência insulina associada à dislipidemia, hipertensão arterial, arritmia ventricular, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca (Koliak et al., 2019; Power-Wiley et al., 2021).

A obesidade é considerada um fator mediador inflamatório, pois são liberados na corrente sanguínea, fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), lipotoxinas, glicotoxinas, leptina, resistina, interleucina 1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), os quais são associados com desequilíbrios redox e resultam disfunções endoteliais por meio de processos aterogênicos. Essas citocinas são potentes estimuladores na produção espécies oxidativas de oxigênio e contribuem para danos celulares (Colak et al., 2021; Macedo et al., 2021).

As alterações inflamatórias e metabólicas são interconectadas com o estresse oxidativo, a partir de danos acumulativos resultantes de radicais livres não neutralizados pelas defesas antioxidantes (Tobore et al., 2020). A diminuição de enzimas antioxidantes, tais como: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione S-transferase (GST) e glutathione peroxidase (GPx), que agem como sequestradores de radicais livres contribui para o estabelecimento do estresse oxidativo. O aumento de radicais livres é um fator relevante para danos moleculares, incluindo alterações no DNA e nas organelas que levam à inflamação tecidual, resultando em lesões e mortes celulares (Tascanov et al., 2021).

A obesidade induzida por dieta hiperlipídica em modelo animal com ratos induziu efeitos deletérios sobre o tecido cardíaco e aórtico, com aumento de infiltrados inflamatórios, níveis de malondialdeídos (MDA), desorganização das fibras musculares cardíacas e das lâminas elásticas na aorta. Todavia, o treinamento físico aeróbico realizado por seis semanas atenuou as alterações morfofuncionais, oxidativas e inflamatórias aórticas e de cardiomiócitos, além de melhorar o perfil lipídico plasmático (Elmas et al., 2019).

O exercício físico aeróbico promove efeitos benéficos e preventivos em condições de obesidade, devido às adaptações metabólicas ao aumento da demanda energética. No sistema cardiovascular são observados efeitos redutores da frequência cardíaca e da pressão arterial, melhora da função endotelial vascular pelo aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (Nicolletti, 2022).

O exercício físico possui finalidades terapêuticas, preventivas e promocionais a saúde, agindo na prevenção ou reversão de doenças associadas à obesidade. Além disso, diversos benefícios do exercício físico são observados através das adaptações metabólicas e sistêmicas que contribuem para regulação da homeostase do sistema cardiovascular em indivíduos com disfunções cardíacas induzidas por obesidade (Pedersen et al., 2017).

Humanos e animais de laboratório apresentam similaridade nos seus respectivos DNAs, sendo assim representativa a adoção de modelos animais para realização de pesquisas experimentais na determinação de estruturas teciduais e sistemas fisiológicos. Além disso, a ocorrência da obesidade em ambas as espécies, determina alterações estruturais e metabólicas associadas a processos patológicos, como dislipidemias, hipertensão, resistência à insulina, dentre outras (Feruzzi, 2023).

Diante do exposto, o presente estudo experimental teve como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico de moderada intensidade sobre alterações no perfil oxidativo e parâmetros morfofuncionais cardiovasculares em um modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E COMPLICAÇÕES MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES

A obesidade pode ser definida como uma doença complexa, causada pela interação de fatores endógenos e exógenos, que têm provocado impactos negativos a saúde em diferentes faixas etárias em todo o mundo (Mainardes et al., 2023). Ao longo das décadas têm aumentado expressivamente o número de indivíduos com obesidade, consoante aos dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2023, revelaram que a obesidade tem afetado 62,5% da população, além de ser responsável por 2,8 milhões de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) nas Américas.

O balanço energético positivo, quando o consumo calórico alimentar supera o gasto energético, é um importante fator associado ao aumento da prevalência de obesidade. Neste sentido, o consumo de dietas hipercalóricas e hiperlipídicas associado à inatividade física são fatores ambientais contribuintes para este desequilíbrio. Modelos animais baseados no desenvolvimento da obesidade pelo consumo de dietas hipercalóricas são capazes de aumentar os depósitos de tecido adiposo, provocando obesidade e um estado inflamatório sistêmico. O desenvolvimento de disfunções metabólicas e inflamatórias nestes modelos, levam a disfunções vasculares e depósitos de placas de ateroma em artérias coronarianas, assemelhando-se a fisiopatologia da obesidade em humanos (Kanh et al., 2020).

O aumento do tecido adiposo associado à obesidade pode provocar modificações no padrão secretor do tecido adiposo, através de mudanças no perfil de macrófagos (M2) responsáveis pela secreção de citocinas anti-inflamatórias, para macrófagos (M1) caracterizados pela secreção de citocinas pró-inflamatórias. Logo, essa mudança de perfil dos macrófagos leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12, que implicam para elevação do estado inflamatório (Azevedo, 2021).

A inflamação é uma resposta fisiológica necessária para restaurar a homeostase, no entanto, o estado de obesidade estabelecido cronicamente, pode gerar alterações no controle homeostático. O aumento do tecido adiposo libera ácidos graxos livres que ativam a via do fator nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) induzindo a expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias como também, desequilíbrios entre enzimas antioxidantes e outras desordens

metabólicas (Gregor e Hotamisligil, 2011; Rodríguez-Hernández et al., 2013; Freitas, Ceschini, Ramallo, 2014).

O estresse oxidativo associado à obesidade é um mecanismo patogênico na ocorrência de diversas doenças metabólicas. Este dano oxidativo é agravado quando a obesidade persiste por muito tempo, devido a diminuição de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT, GST e GPx, que agem como sequestradores de radicais livres em condições associadas estresse oxidativo. Além disso, o aumento de radicais livres promove o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e processos aterogênicos (Nascimento; Almeida, 2022).

Pressupõe-se que alterações nas funcionalidades no tecido cardíaco podem ser observadas quando ocorre a deposição excessiva de triacilglicerol em tecidos não adiposos (esteatose) que aumenta o volume intracelular de ácidos graxos acil-CoA, fornecendo substrato não-oxidativo para vias metabólicas, como a síntese da ceramida, que pode levar a morte tecidual por apoptose. Logo, o tecido adiposo induz a liberação de adipocinas, que levam a resistência à insulina, como também disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, inflamação sistêmica (Mendes et al., 2023).

O processo de remodelação morfológica cardíaca resulta em processos de sobrecargas contínuas, as quais provocam variações moleculares, celulares e intersticiais no tamanho da massa, geometria e função do coração (Alencar et al., 2021). Além disso, diversos estudos demonstraram ocorrência de hipertrofias miocárdicas e fibrose intersticial, derivadas de obesidade exógena, ou seja, induzida por dieta hipercalórica; consoante ao experimento de Martins et al., 2015, ao qual expôs a obesidade, hiperglicemia, hipertrofia, fibrose intersticial no miocárdio estarem diretamente associadas ao alto consumo de dieta hipercalórica.

Alterações na estrutura miocárdica são determinadas pelo desenvolvimento de hipertrofias ventriculares esquerda provocada por processos adaptativos da obesidade, dentre eles; destacam disfunções de cálcio intracelular, superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs), acúmulo de matriz extracelular (MEC) e, conseqüentemente, fibrose cardíaca; e por fim energias celulares anormais, que levam a lipotoxicidade (Yue Hu et al 2017).

Estudos realizados com modelos animais pressupõem que animais propensos à obesidade apresentam aumento de EROs na parede vascular levando à disfunção endotelial e aterogênese, devido à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico nos vasos sanguíneos

(Lee et al., 2012). Além disso, nota-se que os animais com maior resistência ao ganho de peso corporal sugerem atividades antioxidantes melhoradas e protetoras ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (Poret et al., 2019).

A fibrose cardíaca também está associada à obesidade e pode contribuir para o aumento da incidência de insuficiência cardíaca, arritmias atriais e morte súbita cardíaca. Vários mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento desse processo no tecido cardíaco, dentre eles, o estresse oxidativo que implica na patogênese da fibrose cardíaca tanto por ações diretas como pelo envolvimento de EROs na sinalização de citocinas ou fatores de crescimento fibroblastos (Cavalera, Wang, Frangogiannis, 2014).

O papel do estresse oxidativo na patogênese da fibrose tem sido demonstrado por meio da ativação de vias pró-inflamatórias, que implicam na produção de fibroblastos cardíacos, os quais realizam a síntese e deposição de colágeno promovendo comprometimento da função ventricular esquerda (VE) e cardiopatias. Logo, alterações cardíacas associadas ao estresse oxidativo decorre da lipotoxicidade ocasionada pela obesidade, sendo atenuada pelo aumento de enzimas antioxidantes (Jiménez-González et al., 2020; Gutiérrez-Cuevas et al., 2021).

## 2.2 EXERCÍCIO FÍSICO: IMPACTO NAS ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS À OBESIDADE

A obesidade tem contribuído para o aumento da morbidade e mortalidade, através do aumento de peso corporal e da elevação do tecido adiposo, que resulta numa inflamação crônica ou pelo desequilíbrio do balanço oxidativo provocado pela alteração do sistema imunológico para um fenótipo pró-inflamatório (Saltiel, Olefsky, 2017). Logo, terapias não farmacológicas são recomendadas para o tratamento, controle e prevenção da obesidade, entre eles, protocolos de exercícios físicos regulares a fim de reduzir a adiposidade corporal, como também, estresse oxidativo e processos pró-inflamatórios (Effting et al., 2019).

O exercício físico tem a capacidade de auxiliar no balanço energético, através do aumento no gasto total de energia que induz um déficit energético, gerando a regulação do peso corporal. Além disso, a regulação do peso corporal provocado pelo exercício físico é um fator de impacto na redução de estoques de gordura corporal e de doenças cardiometabólicas (Jakicic et al., 2018). Dessa forma, a realização de exercícios físicos

regularmente pode contribuir significativamente para a manutenção do peso corporal e prevenção da obesidade (Denham et al., 2016; Zanuso et al., 2017).

A prática de exercícios físicos é associada à benefícios anti-inflamatórios e antioxidantes em humanos e modelos experimentais com animais jovens (Oliveira et al., 2011), envelhecidos (Coqueiro et al., 2019), eutróficos (Wang et al., 2011), obesos (Speretta et al., 2012), e diabéticos (Cao et al., 2012). Dentre alguns mecanismos antioxidantes associados ao exercício, destacam-se a diminuição de marcadores de stress oxidativo, e o aumento dos níveis enzimas antioxidantes como CAT, GPX (Dias et al., 2019).

O treinamento físico tem um importante papel na melhora de danos oxidativos induzidos por dietas hipercalóricas, pois ele aumenta os níveis de enzimas antioxidantes e previne peroxidações lipídicas. Dessa forma, torna-se opção estratégica na prevenção da obesidade e suas comorbidades associadas e promoção da saúde (Emami, 2023).

Evidências têm demonstrado os efeitos do exercício físico regular na redução do estresse oxidativo em diferentes tecidos, por meio da regulação redox oxidativa com aumento de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT e outros agentes antioxidantes, que contribuem para diminuição de possíveis danos teciduais (Novais et al., 2017).

O treinamento físico tem demonstrado efeitos benéficos na disponibilidade de óxido nítrico, implicando na redução de disfunções endoteliais e estresse oxidativo. O protocolo de treinamento também é responsável por elevar os níveis de NO na musculatura lisa endotelial, promovendo benefícios vasculares (Araujo, 2022).b

Destaca-se que o exercício físico contribui na redução de fibrose no coração, através da regulação das metaloproteinases de matriz e do inibidor de metalopeptidase. Além disso, estudos com modelos animais submetidos a 15 semanas de treinamento físico demonstraram que o exercício físico pode prevenir apoptose e fibrose miocárdica, através da sinalização de coativador gama 1-alfa do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ) que resulta na biogênese mitocondrial (Kwak et al., 2011; Wang et al., 2015).

Considerando que a obesidade tem crescido exponencialmente em todo o mundo, devido a múltiplos fatores, como o consumo elevado de alimentos calóricos e inatividade física, que contribuem para desenvolvimento de resistência insulina, dislipidemia aterogênica, hipertensão e fibrose no tecido cardiaco (Jacobsen et al. 2017; Araujo, 2022). Logo, o desenvolvimento deste estudo contribuiu para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvendo o sedentarismo e o exercício físico, que impactam nas estruturas

morfológicas e parâmetros oxidativos no tecido cardíaco em um modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o impacto do exercício físico nas alterações morfológicas e oxidativas no perfil cardíaco em um modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar os impactos do exercício físico sobre a massa e composição corporal e perfil bioquímico plasmático em ratos Wistar com obesidade induzida por dieta hipercalórica;
- Investigar os efeitos do exercício físico sobre a morfologia do ventrículo e artéria aorta em ratos Wistar com obesidade induzida por dieta hipercalórica;
- Verificar os efeitos do exercício físico sobre o perfil oxidativo no tecido cardíaco de ratos Wistar com obesidade induzida por dieta hipercalórica;



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ANIMAIS E DIETAS

Foram utilizados 24 ratos machos da linhagem *Wistar* com 21 dias de idade, pesando entre 150 e 200g, provenientes do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e mantidos no Biotério do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA), Campus de Vitória da Conquista. O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA/IMS/CAT-UFBA) sob os n° de parecer 053/2017 (Anexo I) e 054/2017 (Anexo II).

Os animais foram mantidos em ambiente com controle de luz (ciclo de 12 horas claro/escuro) e temperatura ( $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ ), com livre acesso à água e à ração e consumiram ração controle comercial por um período de adaptação de 2 semanas. Após este período, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais que, por 8 semanas, receberam dieta controle normocalórica ou dieta hipercalórica para indução da obesidade. A dieta hipercalórica (valor energético de 358,58 kcal/ 100 g de dieta, sendo 51,83% de carboidratos; 15,39% de proteínas e 32,78% de lipídios) constituída por ração comercial (46%), óleo de milho (8%) e leite condensado (46%) (Almeida e Santos, 2015). A contribuição na energia metabolizável (EM) total dos macronutrientes, carboidratos, gorduras e proteínas encontra-se descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Contribuição na energia metabolizável (EM) total dos macronutrientes carboidratos (CHS), gorduras e proteínas (% da EM).

EM%	Dieta Controle	Dieta Hipercalórica
Proteína	29,6	12,9
Gordura	12,5	37,0
EM % CHS	57,9	49,6
EM % CHS COMPLEXOS	52,8	26,2
EM % SACAROSE	5,1	23,4
EM Total Mcal/kg	3,93	4,37

Inicialmente, o procedimento experimental foi conduzido em duas etapas consecutivas no Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia. Na

primeira etapa, os animais experimentais foram submetidos à dieta controle normocalórica (n=10) ou dieta hipercalórica para indução da obesidade (n=14) por 8 semanas. Na segunda etapa, os grupos controle (n=10) e dieta hipercalórica (n=14) foram subdivididos em 2 grupos experimentais cada, sendo:

- Grupo 1: Sedentários submetidos a dieta controle (DCS, n=5);
- Grupo 2: Treinados submetidos a dieta controle (DCT, n=5);
- Grupo 3: Sedentários com obesidade induzida por dieta hipercalórica (DHS, n=7);
- Grupo 4: Treinados com obesidade induzida por dieta hipercalórica (DHT, n=7).

Estes grupos foram mantidos nos tratamentos dietéticos associados ou não a um protocolo de treinamento físico durante 12 semanas, após esse período, todos os animais de cada grupo foram eutanasiados (Figura 1).

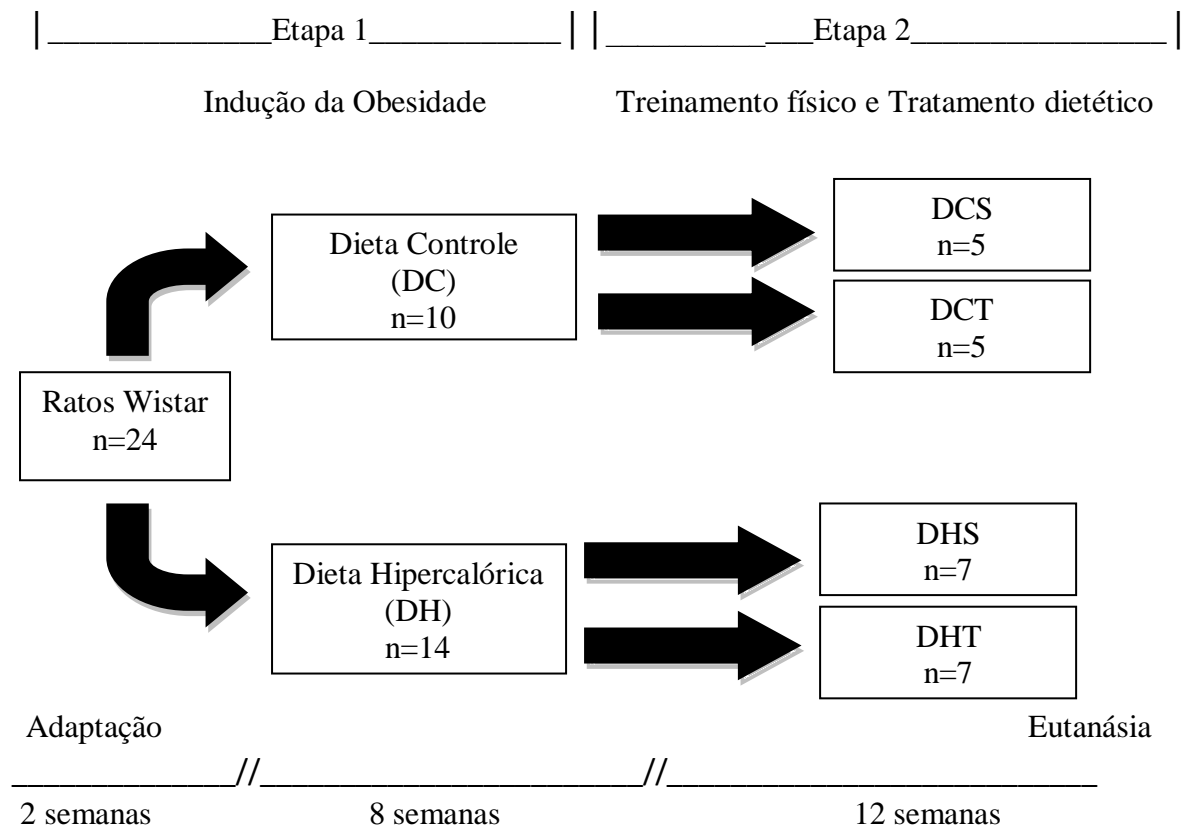


Figura 1. Desenho experimental do estudo. DCS: Dieta controle sedentário, DCT: Dieta controle treinado, DHS: Dieta hipercalórica sedentário, DHT: Dieta hipercalórica treinado.

Durante o período experimental foram realizadas avaliações do peso corporal, consumo alimentar, pressão arterial, perfil bioquímico e hormonal, tolerância à glicose e função cardíaca. Ao final do protocolo experimental, os animais foram eutanasiados por

decapitação e o sangue torácico coletado em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) para obtenção do soro para análises bioquímicas e hormonais. O coração e a aorta foram removidos, pesados, e armazenados em uma solução *Metacarn* constituída de clorofórmio, metanol e ácido acético na proporção de 6: 3: 1, e fixados por 24 horas. Ao final deste período, a solução foi substituída por álcool 70%, onde os tecidos permaneceram armazenados até o início do processamento pelas técnicas histológicas.

## **4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL**

### **4.2.1 AMBIENTAÇÃO E ACLIMATAÇÃO À CORRIDA EM ESTEIRA**

Os animais foram colocados durante dois dias consecutivos em esteira elétrica motorizada de seis baias (AVS Projetos, Brasil) desligada por 5 minutos para ambientação. Após esse período, durante mais cinco dias consecutivos, a esteira foi ligada e a velocidade aumentada, gradualmente, até atingir 10 m/min. Nesta velocidade, os animais correram por cinco minutos. Quando necessário, estímulos mecânicos foram disparados na parte final da esteira para incentivar os animais a correrem. Ao final dos sete dias, os animais que não apresentaram um padrão consistente de corrida (corrida contínua sem interrupções e sem necessidade de estímulos constantes) foram considerados inaptos e excluídos do estudo.

### **4.2.2 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE AERÓBICA**

Antes de iniciar o protocolo de treinamento, os grupos foram submetidos a testes máximos de capacidade aeróbica. A capacidade aeróbica máxima foi avaliada por meio de um teste de esforço incremental na esteira elétrica (Cunha et al., 2012), cuja velocidade inicial foi de 10 m/min, com incrementos de 5 m/min a cada três minutos. O teste foi realizado até a exaustão dos animais, e o critério de fadiga utilizado foi a incapacidade de manter o padrão de corrida. Durante o período de treinamento, a capacidade aeróbica foi reavaliada após oito semanas para reajuste da intensidade do exercício físico.

### **4.2.3 PROTOCOLO DE TREINAMENTO (EXERCÍCIO AERÓBICO DE MODERADA INTENSIDADE)**

Os parâmetros de intensidade, frequência e duração para estabelecimento do protocolo de treinamento (Tabela 2) foram baseados em diretrizes internacionais para prescrição de exercício de *endurance* cardiorrespiratória (Colégio Americano de Medicina do Esporte, 2019), como descrito a seguir:

- Modalidade: exercício aeróbico contínuo em esteira elétrica;
- Intensidade: 60% da capacidade aeróbica máxima (moderado);
- Tempo: 60 minutos contínuos;
- Frequência: dias alternados.

Tabela 2. Protocolo de ajuste progressivo da intensidade e duração do treinamento aeróbico em 10 dias.

Parâmetros	Dias de treinamento									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥ 10
% CA <sub>máx</sub>	30	35	40	45	50	55	60	60	60	60
Tempo (min)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60

CA<sub>máx</sub>, capacidade aeróbica máxima.

Após atingir a intensidade de 60% da capacidade aeróbica máxima no décimo dia de treinamento, os grupos serão mantidos sob este protocolo por seis ou doze semanas experimentais.

#### 4.2.4 PESO CORPORAL E PRESSÃO ARTERIAL

As determinações da pressão arterial e peso corporal foram realizadas semanalmente com os ratos conscientes, em ambiente livre de ruídos para evitar o estresse do animal e interferência nos resultados. Para aferição da pressão arterial, os ratos foram aquecidos a 35°C por 3 minutos pelo método de pletismografia de cauda (Pletismógrafo digital LE5001 – Panlab, Spain). As medidas de peso corporal foram obtidas utilizando-se balança digital (Acculab®).

#### 4.2.5 INGESTÃO ALIMENTAR E CONSUMO CALÓRICO

A avaliação das ingestões alimentar dos animais foi realizada mensalmente. Para isso, os animais foram acondicionados por três dias em gaiolas metabólicas, com livre acesso

à água e à respectiva dieta, em regime de coleta total de fezes e de urina. A ingestão diária de ração em gramas (g) foi obtida pela diferença entre as quantidades de ração ou água fornecidas aos animais e as sobras ao final de 24 horas. A avaliação da ingestão calórica levou em consideração o consumo e as densidades energéticas de cada dieta.

#### 4.2.6 PERFIL BIOQUÍMICO PLASMÁTICO

As amostras de sangue e hormonal do tronco foram obtidas após a eutanásia dos animais e centrifugadas (centrífuga HT modelo MCD-2000) para obtenção do soro para determinação de dosagens bioquímicas.

As determinações de concentrações de glicose dos animais foram avaliadas pelo kit comercial (Bioclin®), sendo obtidas as amostras por meio do sangue coletado do tronco dos animais após eutanásia.

A insulina foi avaliada pelo método de ELISA (*tipo sanduíche em fase sólida - Invitrogen®*), que consiste em enzimas ligadas aos anticorpos, caso ocorra a presença do antígeno na amostra, o anticorpo secundário enzimático irá se ligar ao antígeno e a enzima catalisará a reação, sendo produzida pela reação de óxido-redução substratos cores quantificáveis.

HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*), QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), índice HOMA- $\beta$  (*Homeostatic Model Assessment –  $\beta$  cell*).

#### 4.2.7 ÍNDICES HOMA-IR, HOMA- $\beta$ E QUICKI

A resistência e a sensibilidade à insulina foram determinadas pelos índices HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*) e QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), respectivamente, enquanto que a função das células  $\beta$  pancreáticas foi avaliada pelo índice HOMA- $\beta$  (*Homeostatic Model Assessment –  $\beta$  cell*). Os três índices foram calculados a partir de dois constituintes do soro, insulina e glicose de jejum.

O HOMA-IR, descrito por Matthews e colaboradores (1985), foi determinado pela seguinte fórmula:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Insulina de jejum } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose de jejum (mmol/L)}}{22,5}$$

O índice HOMA-β descrito por Matthews e colaboradores (1985) é um método utilizado para avaliar a função das células beta pancreáticas e foi calculado pela fórmula descrita abaixo:

$$HOMA - \beta = 20 \times \frac{\text{Insulina de jejum } (\mu\text{UI/mL})}{\text{Glicose de jejum (mmol/L)}} - 3,5$$

Para a interpretação dos valores de HOMA-IR são indicativos de resistência à insulina em animais  $\geq 3,9$ , enquanto HOMA-β assume-se que na ausência de alterações glicêmicas e de sensibilidade à insulina, o HOMA-β de 100% indica a normalidade funcional das células beta. A função destas células tende a aumentar, levando ao aumento do HOMA-β à medida que a sensibilidade à insulina diminuir (Wallace, Levy e Matthews, 2004).

O QUICKI é uma derivação do HOMA-IR e foi calculado de acordo com a fórmula original descrita por Katz e colaboradores (2000), conforme demonstrada abaixo:

$$QUICKI = \frac{1}{\log [\text{insulina de jejum } (\mu\text{UI/mL})] + \log [\text{glicose de jejum (mmol/L)}]}$$

#### 4.2.8 TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE (TTG)

Os animais em jejum de 12 horas foram submetidos à realização do Teste de Tolerância à Glicose que consiste na dosagem da glicemia de jejum (tempo 0) e nos tempos 15, 30, 60 e 90 minutos após a administração intraperitoneal de solução de glicose 50% (1g/Kg de peso corporal). As dosagens foram realizadas em glicosímetro digital manual (Accu-check Performa) e as amostras de sangue obtidas por secção distal na cauda dos animais. Os resultados foram avaliados por meio da curva glicêmica e do cálculo da área sob a curva.

#### 4.3 ANÁLISE DE INJÚRIA CARDÍACA

A função cardíaca foi avaliada utilizando-se amostras de sangue coletados do tronco após a eutanásia dos animais, sendo utilizada para avaliação da creatina quinase (CK-MB) pelo Kit comercial (Bioclin®).

#### 4.4 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS DOS TECIDOS

Após doze semanas de tratamento os animais foram eutanasiados por decapitação e o sangue torácico coletado em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) para obtenção do plasma para análises bioquímicas e hormonais. O ventrículo e a aorta foram removidos e pesados para a realização de técnicas histológicas e de avaliação oxidativa. Enquanto tecidos adiposos subcutâneos (TASC), tecidos adiposo mesentéricos (TAME), tecidos adiposos retroperitoniais (TAR), tecidos adiposos epididimais (TAE) foram extraídos para determinação dos pesos teciduais dos grupos experimentais, determinação do índice de adiposidade e tecido adiposo abdominal total (TAAT).

#### 4.5 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE CORPORAL

O índice de adiposidade corporal foi calculado pelas somas dos tecidos adiposos epididimal (TAE), retroperitoneal (TAR) e mesentérico (TAME) ( $TAV = TAE + TAR + TAME$ ) (Dobrian et al., 2001);

$$\text{Índice de adiposidade (\%)} = \frac{\text{TAV}}{\text{Peso corporal} - \text{TAV}} \times 100$$

#### 4.6 TECIDO ADIPOSO ABDOMINAL TOTAL (TAAT)

Os tecidos adiposos abdominais totais foram calculados pelo tecido adiposo visceral (TAV) que consiste nas somas dos tecidos adiposos epididimal (TAE), retroperitoneal (TAR) e mesentérico (TAME) ( $TAV = TAE + TAR + TAME$ ) mais (TASC).

#### 4.7 DETERMINAÇÃO DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES E PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E NITRITOS TOTAIS

Após centrifugação do sangue do tronco as amostras de soro e de hemácias obtidas foram utilizadas para determinar as enzimas antioxidantes catalase e glutathiona peroxidase.

A atividade da catalase foi mensurada a partir da taxa de decaimento de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) na absorbância de 240 nm (Aebi, 1984). Resumidamente, o tecido cardíaco

foi homogeneizado em tampão fosfato de potássio 0,1 M (pH 7,2) na proporção de 100 mg/mL, e em seguida centrifugado por 10 minutos a 10.000xg a 4 °C (Z 36 HK, Hermle-Labortechnik, Alemanha). O sobrenadante coletado (100 µL) foi incubado com 900 µL do mix reacional (25 mL de tampão fosfato para 40 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%), e as absorbâncias foram imediatamente determinadas a cada 10 segundos, durante um minuto, a 240 nm em espectrofotômetro (SP 2000 UV, BEL® Photonics, Brasil). O tampão fosfato foi utilizado como branco para zerar o aparelho. A atividade da catalase foi determinada pela diminuição da absorbância em 240 nm causada pelo desaparecimento do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e calculada pela fórmula descrita:

$$\text{Atividade da catalase} = \frac{\Delta A_{240} / \text{min}}{39,4 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}} \times \frac{\text{VR}}{\text{VA}}$$

Onde:

$\Delta A_{240}$  é o delta da absorbância por minuto;

39,4 é o coeficiente de extinção molar do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em unidades de 39,4 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>

VR é o volume de reação em mL;

VA é o volume de amostra em mL.

Quanto atividade enzimática da glutathiona peroxidase foi feita de acordo método proposto por Paglia e Valentine (1967), com adaptações. O método se baseia na oxidação da glutathiona reduzida, catalisada pela GPx, acoplada à reciclagem da glutathiona oxidada através da reação catalisada pela enzima glutathiona redutase que utiliza o fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NADPH) como cofator. O decréscimo na absorbância medida à 340 nm durante a oxidação do NADPH é indicativo da atividade da GPx. O tecido cardíaco foi homogeneizado em tampão Tris HCL 50 mM, pH 7,0 (tampão de ensaio) na proporção de 100 mg/mL. Após centrifugação a 10.000xg por 15 minutos à 4° C (Z 36 HK, Hermle-Labortechnik, Alemanha), o sobrenadante foi removido e utilizado no ensaio. Foram pipetados em cubeta 300 µL de tampão de ensaio, 250 µL de homogenato diluído em tampão de ensaio (1:10) e 400 µL do mix reacional (0,25 mM NADPH, 2,1 mM de GSH, 0,5 U/mL de GR e 1 mM de azida sódica). A azida sódica foi adicionada ao meio para inibir a catalase que também utiliza o peróxido de hidrogênio como substrato. A reação foi iniciada pela adição de 50 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0,2 mM, utilizado como substrato da reação. A decomposição do NADPH foi monitorada em espectrofotômetro (SP 2000 UV, BEL® Photonics, Brasil) a 340 nm. Foram realizadas leituras consecutivas a cada 15 segundos durante 6 minutos. A atividade da GPx foi calculada utilizando a fórmula descrita:



$$\text{Atividade da GPx} = \frac{\Delta A_{340} / \text{min}}{6,22 \mu\text{mol}/\text{min}} \times \frac{\text{VR}}{\text{VA}}$$

Onde:

$\Delta A_{340}$  é o delta da absorvância por minuto;

6,22 é o coeficiente de extinção molar do NADPH em unidades de  $\mu\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ;

VR é o volume de reação em mL;

VA é o volume de amostra em mL.

A peroxidação lípidica do tecido cardíaco foi estimada pelo ensaio thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), que consistiu no ventrículo homogeneizado em tampão RIPA (Sigma-Aldrich, EUA), centrifugado a 1.600xg por 10 minutos a 4°C (Z 36 HK, Hermle-Labortechnik, Alemanha) e o sobrenadante coletado para uso nas análises. A peroxidação lípidica será avaliada por meio da mensuração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no homogenato do tecido cardíaco, utilizando o método descrito por Draper e Hadley (1990) com adaptações, e seguindo as orientações do kit comercial TBARS (TCA Method) Assay (Cayman Chemical, EUA). Resumidamente, 100  $\mu\text{L}$  do homogenato foram misturados a 100  $\mu\text{L}$  de ácido tricloroacético 10%, e 800  $\mu\text{L}$  de ácido tiobarbitúrico (53 mg dissolvidos em 100 mL de ácido acético 20%). A mistura reacional foi incubada por uma hora em água fervente. Em seguida, os tubos foram transferidos para um banho de gelo a fim de interromper a reação. Após 10 minutos, as amostras foram centrifugadas a 1.600xg por 10 minutos a 4°C (Z 36 HK, Hermle-Labortechnik, Alemanha), e o sobrenadante foi lido em espectrofotômetro (SP 2000 UV, BEL® Photonics, Brasil) no comprimento de onda de 532 nm. Os níveis de TBARS calculados com base na curva feita com o padrão de malondialdeído (Cayman Chemical, EUA). A concentração de TBARS ( $\mu\text{M}$ ) no tecido cardíaco foi normalizada pela concentração de proteínas (mg/mL) e expressa em  $\mu\text{M}/\text{mg}/\text{mL}$  de proteína.

Os níveis de óxido nítrico no homogenato do ventrículo foram mensurados por método indireto através da dosagem de nitritos totais pelo ensaio de Griess (Green et al. 1982). Em uma placa de 96 poços foram pipetados 50  $\mu\text{L}$  do homogenato de ventrículo e 50  $\mu\text{L}$  de naftilenodiamina 0,1% seguido da incubação da placa no escuro e temperatura ambiente por 10 min. Após incubação, foi adicionado 50  $\mu\text{L}$  de sulfanilamida 1% em ácido fosfórico 5% aos poços, seguido de nova incubação por 10 min. A absorvância foi determinada em espectrofotômetro de placas em 540 nm. Os valores de absorvância das

amostras foram interpolados à equação da reta gerada pela curva padrão de nitrito de sódio (0 - 100 mM).

#### 4.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO VENTRÍCULO E DA AORTA

O ventrículo previamente fixado foi parafinado e seccionado transversalmente em secções de 4 µm de espessura coradas com hematoxilina e eosina (HE) para realização de estudos histológicos, enquanto aorta torácica foi cortada seccionada transversalmente em secções de 5 µm e coradas pelos métodos de Tricrômio de Masson e hematoxilina e eosina (HE) (Junqueira Bignolas, Brentani, 1979; Travain et al., 2015).

#### 4.9 MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO E AORTA

Para análise morfométrica do ventrículo os cortes corados com HE foram utilizados para análise da área seccional transversa, contemplando 50-100 cardiomiócitos por animal (Zornoff et al., 2006; Martins et al., 2015). Para morfometria da parede da aorta torácica, foi feita a medida da íntima-média, onde foram analisadas quatro regiões diferentes de um mesmo corte diametralmente opostas para maior precisão do estudo (Travain et al., 2015), enquanto que a deposição de colágeno avaliada pela porcentagem de área marcada por Tricrômio de Masson. Todos os estudos morfométricos foram conduzidos com auxílio do software ImageJ 1.44P (National Institutes of Health, EUA) a partir de fotomicrografias dos cortes de ventrículo e aorta torácica no aumento de 200x obtidas por meio de câmera (Kontron Eletronic KS-300, Eching, Alemanha) acoplada a um microscópio de luz (BX51, Olympus, Japão).

##### 4.9.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas análises estatísticas através do programa estatístico *GraphPad Prisma*, versão 5.0. Primeiramente, a normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* e a homogeneidade das variâncias pelo teste de *Bartlett*. Para avaliar os efeitos dos tratamentos (dieta e exercício) sobre os parâmetros estudados foi utilizado o teste paramétrico de análise de variância *ANOVA Two Way*, seguido pelas comparações múltiplas realizadas pelo teste *Bonferroni*. Utilizou-se, ainda, o teste *t* de *Student* e o não paramétrico de *Kruskal-Wallis* acompanhado pelo pós-teste de *Dunn* quando os pressupostos de normalidade e homogeneidade das variâncias não forem atendidos. As análises de correlação de *Pearson* foram realizadas para avaliar as possíveis associações. Os

resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média e critério para significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PARÂMETROS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL, DIETÉTICOS E CARDIOVASCULARES

A dieta hipercalórica utilizada para indução da obesidade aumentou o peso dos animais sedentários e o treinamento físico reduziu o peso corporal apenas dos animais submetidos a dieta hipercalórica (Figura 2A). De forma semelhante o índice de adiposidade corporal aumentou nos animais sedentários submetidos à dieta hipercalórica enquanto o treinamento físico reduziu o índice de adiposidade corporal dos animais submetidos a dieta hipercalórica em relação aos sedentários (Figura 2B).

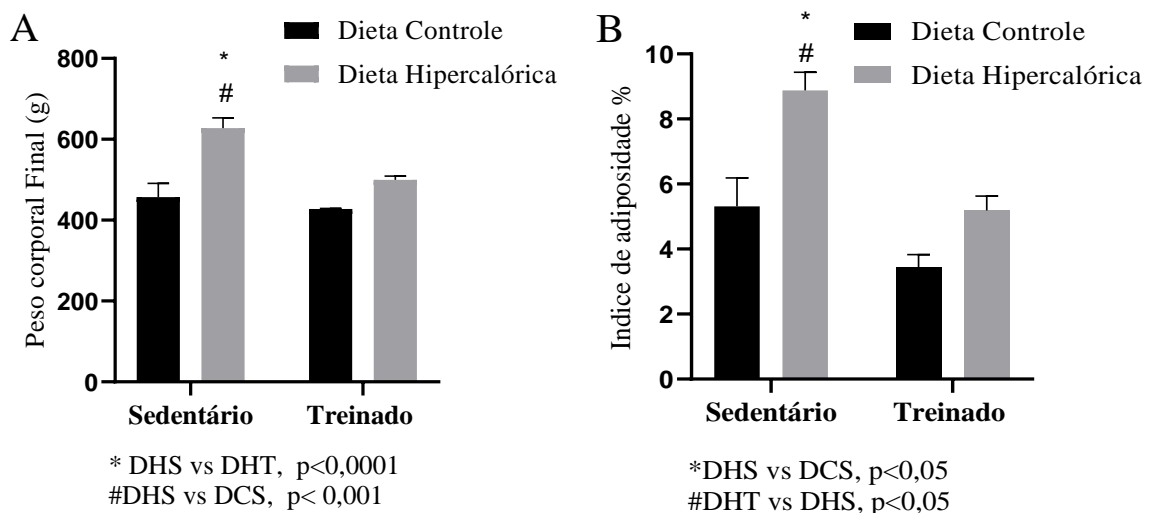


Figura 2: Peso corporal final (A) e índice de adiposidade (B) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.

A deposição de gordura abdominal total (TAAT) foi aumentada pela dieta hipercalórica devido aos aumentos no TASC, TAME, TAR, TAE sendo reduzida pelo treinamento físico em todos estes depósitos (TABELA 3).

Tabela 3. Pesos dos depósitos de tecidos adiposos abdominais dos grupos experimentais após 12 semanas.

Variável	DCS	DHS	DCT	DHT	P-valor
TASC	1,770±0,35	3,594±0,51*#	1,539±0,13	2,091±0,23	=0,0047
TAME	1,102±0,15	1,763±0,13*#	0,807±0,07	1,011±0,15	=0,0014
TAR	1,941±0,37	3,830±0,24*#	1,309±0,22	2,351±0,24	<0,0001
TAE	1,975±0,32	3,594±0,51*#	1,195±0,09	2,091±0,23	=0,0026
TAAT	6,789±1,0	12,78±1,34*#	4,850±0,48	7,544±0,7	=0,0004

TASC, tecido adiposo subcutâneo; TAME, tecido adiposo mesentérico; TAR, tecido adiposo retroperitoneal; TAE, tecido adiposo epididimal; TAAT, tecido adiposo abdominal total. ANOVA *two-way* (comparações múltiplas pelo teste de Tukey); \* e # indicam diferença estatística entre os grupos. \*DHS vs DCS; #DHS vs DHT. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média.

A dieta hipercalórica utilizada para indução da obesidade aumentou o consumo alimentar e a ingestão calórica apenas nos animais mantidos sedentários, e o treinamento físico teve os mesmos efeitos de aumentos do consumo alimentar e ingestão calórica só que apenas nos animais sob dieta controle (Figura 3).

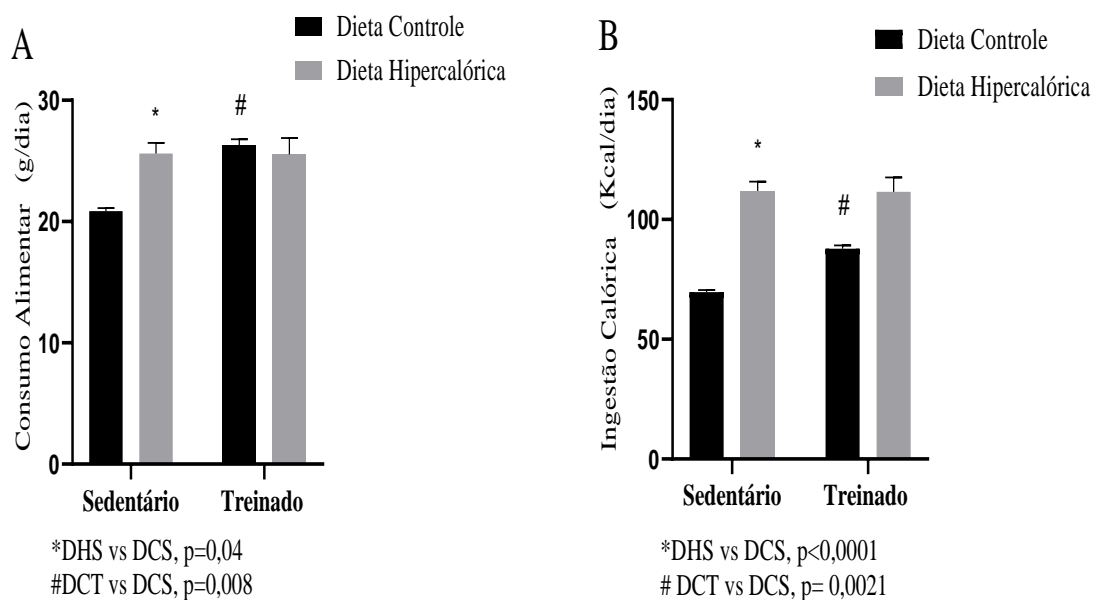


Figura 3: Ingestão calórica (A) e Consumo alimentar (B) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). Dados apresentados como média ± erro padrão da média.

O protocolo de treinamento físico moderado e a dieta hipercalórica não alteraram os pesos do coração (Figura 4A), ventrículo (Figura 4B) e aorta (Figura 4C). A pressão arterial sistólica e CKMB aumentaram nos animais sedentários alimentados com a dieta hipercalórica fato este revertido pelo treinamento físico (Figura 4D) e (Figura 5E).

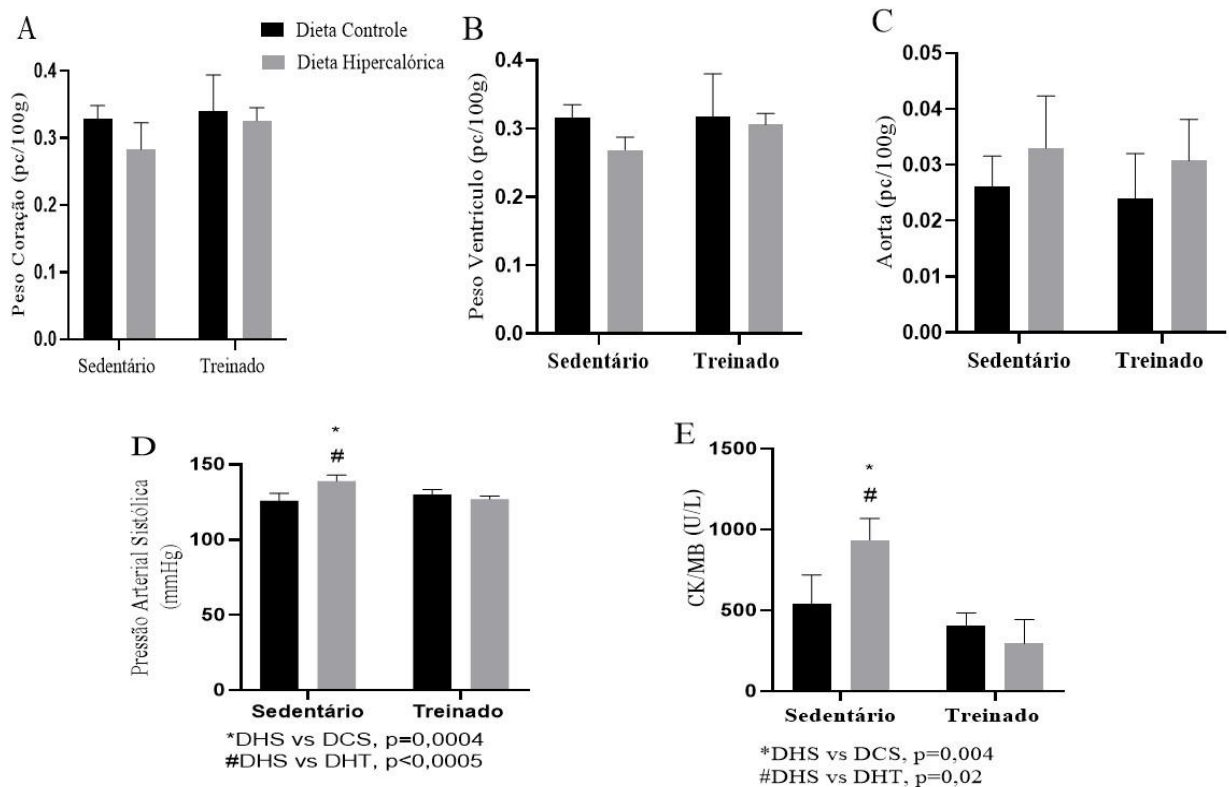


Figura 4: Peso do coração (A); peso do ventrículo (B); peso da aorta (C); pressão arterial sistólica (D); creatina kinase-MB (E) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hipercalórica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.

## 5.2 PERFIL BIOQUÍMICO PLASMÁTICO

A glicemia e a insulina de jejum, bem como os índices HOMA-IR, HOMA- $\beta$  e QUIKI que utilizam estes parâmetros não variaram por efeitos da dieta hipercalórica e/ou do treinamento. (Figuras 5A; 5B; 5C; 5D; 5E). No teste de tolerância a glicose foram identificados valores glicêmicos superiores no tempo de 30'' para os animais submetidos a dieta hipercalórica (DHS e DHT) em comparação aos grupos controles. Nos tempos de 60' e 90'' a glicemia persistiu elevada nos animais DHS em relação ao grupo DCS (FIGURA 5F). A área sob a curva do teste de tolerância a glicose foi maior no grupo sedentário sob dieta hipercalórica do que no grupo sedentário sob dieta controle (FIGURA 5G).

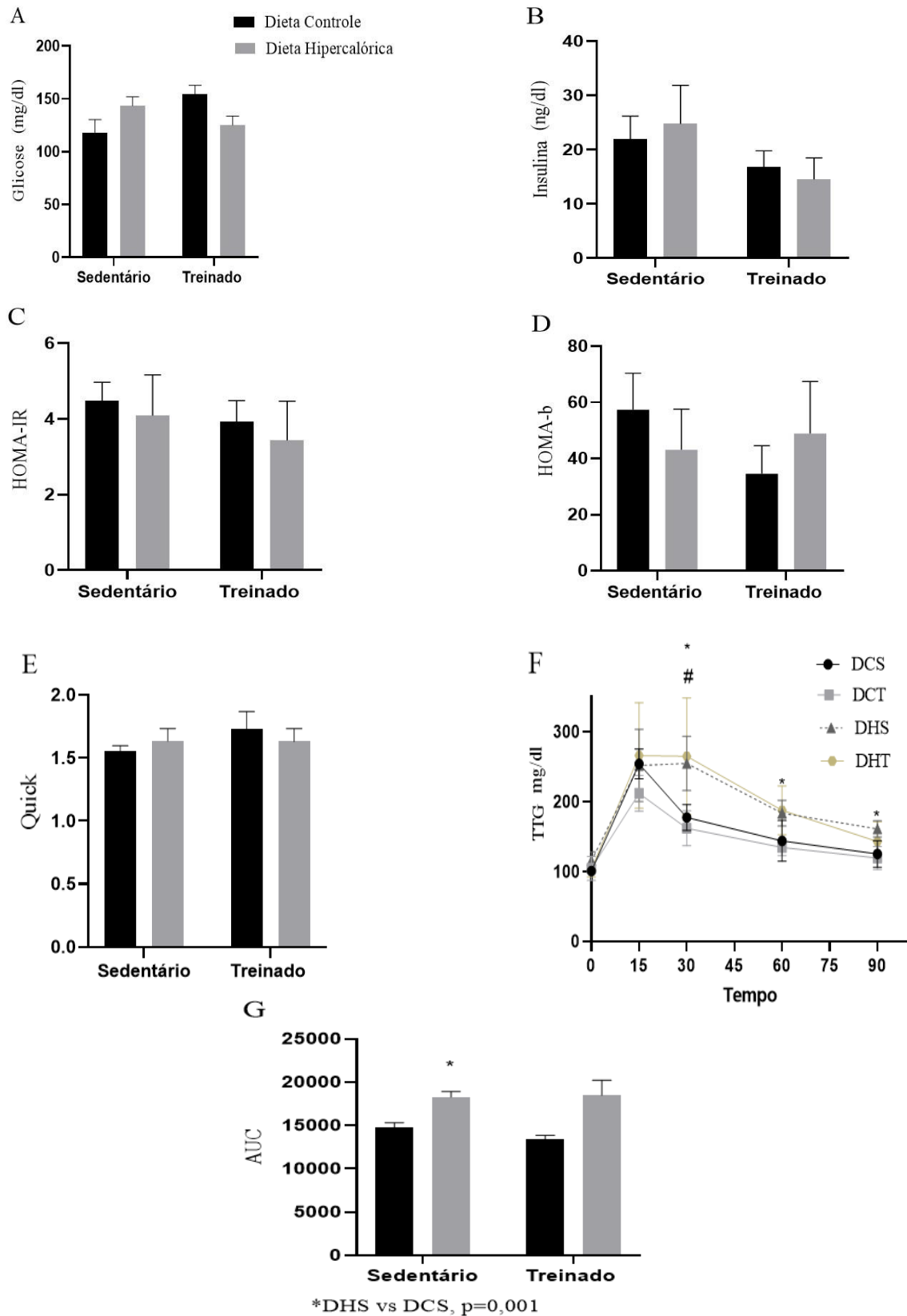


Figura 5: Índices glicêmicos (A); Índices de insulina (B); Índices de Homa-IR (C); Índices de Homa- $\beta$  (D); Índices do Quick (E); Índices teste tolerância glicose (F); Área sob a curva do teste de tolerância a glicose (G) dos animais com dieta controle sedentário (DCS) e treinados (DCT); sedentários com dieta hipercalórica (DHS) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.

### 5.3 ANÁLISE MORFOLÓGICA DO VENTRÍCULO E AORTA

A dieta hipercalórica aumentou a espessura da túnica íntima média da aorta (Figura 6I) dos animais sedentários e reduziu o lúmen da aorta (Figura 6II). O protocolo de treinamento físico aplicado aos animais submetidos a dieta hipercalórica (Figura 6I) diminuiu os valores da espessura da túnica média da aorta, como também aumentou o lúmen aórtico (Figura 6II). As fotomicrografias representativas da espessura da túnica íntima/ média da aorta estão apresentadas nas figuras (6A; 6C; 6E e 6G) e do lúmen aórtico nas figuras (6B; 6D; 6F; 6H).

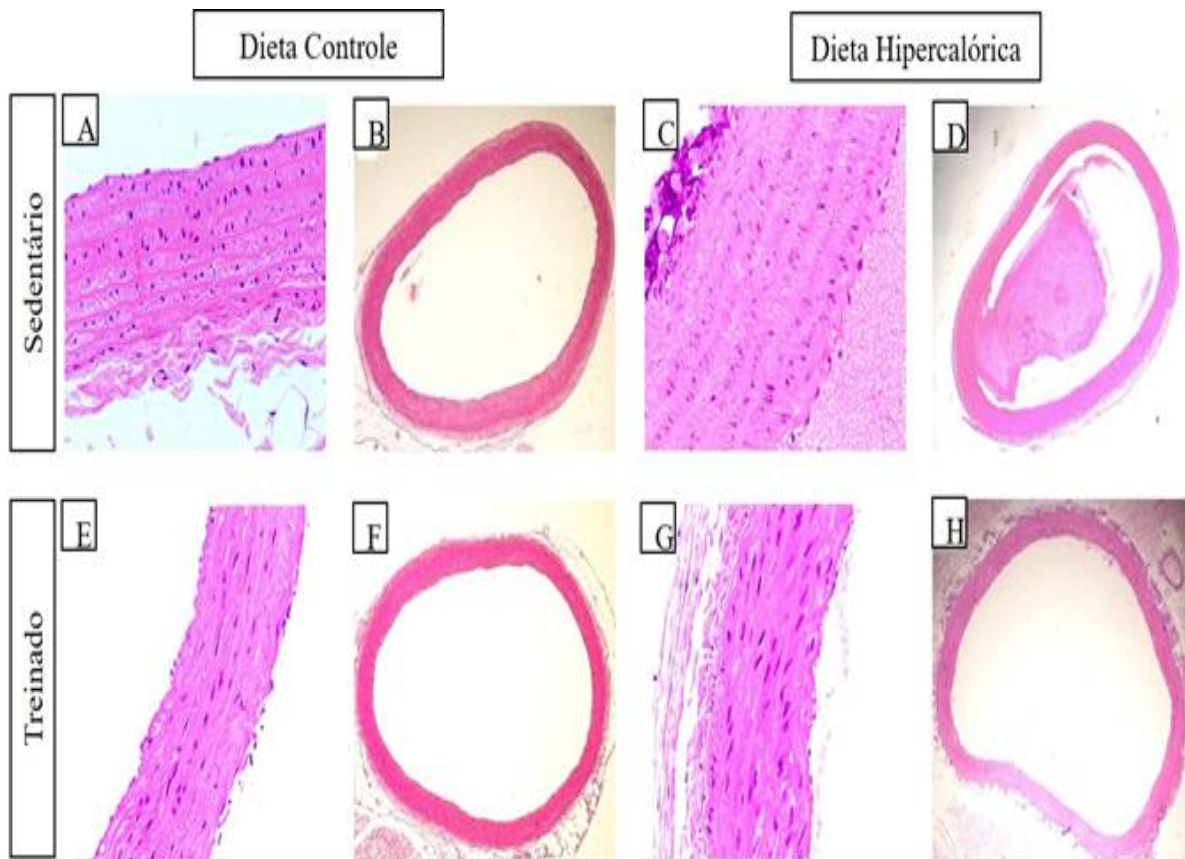
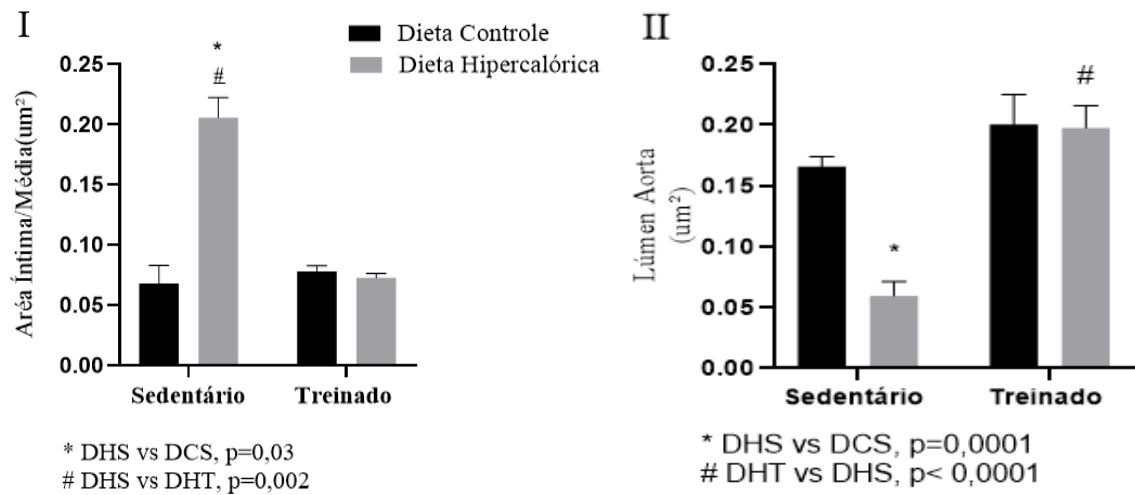


Figura 6: Espessura da Aorta (I); lúmen da Aorta (II); Fotomicrografia de (HE) da área da íntima média da aorta de animais com dieta controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (C), dieta controle treinado (E) e dieta hipercalórica treinado (G). Fotomicrografia do lúmen aórtico de animais com dieta controle sedentário (B), dieta hipercalórica sedentário (D), dieta controle de treinamento (F) e dieta hipercalórica treinado (H).



A dieta hipercalórica aumentou a área de cardiomiócitos (fibra) dos animais sedentários enquanto o treinamento aumentou área dos cardiomiócitos nos animais submetidos a dieta controle (Figura 7I). Os números de capilares foram aumentados nos animais submetidos ao treinamento seja por dieta hipercalórica ou dieta controle (Figura 7II). Foi observado que o treinamento aumentou razão capilar/fibra apenas nos animais submetidos a dieta hipercalórica (Figura 7III). Fotomicrografia representativa dos cardiomiócitos nas figuras (7A; 7B; 7C; 7D).

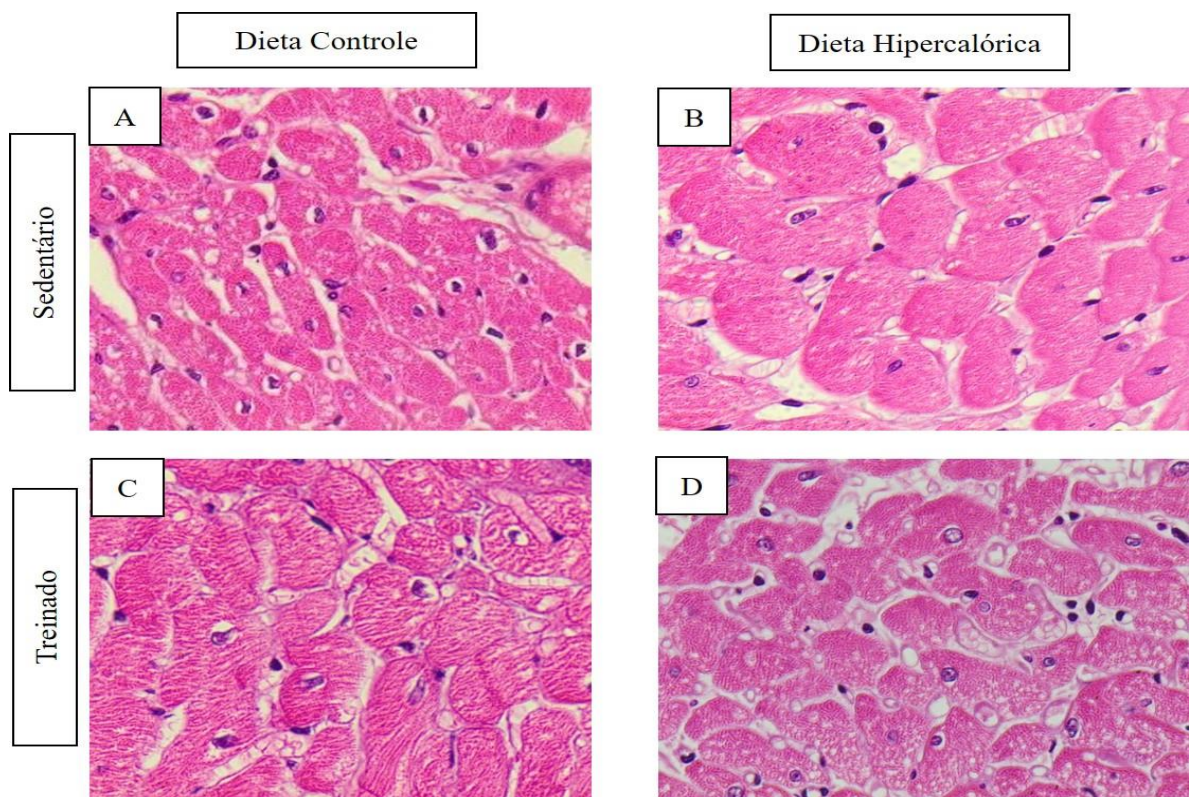
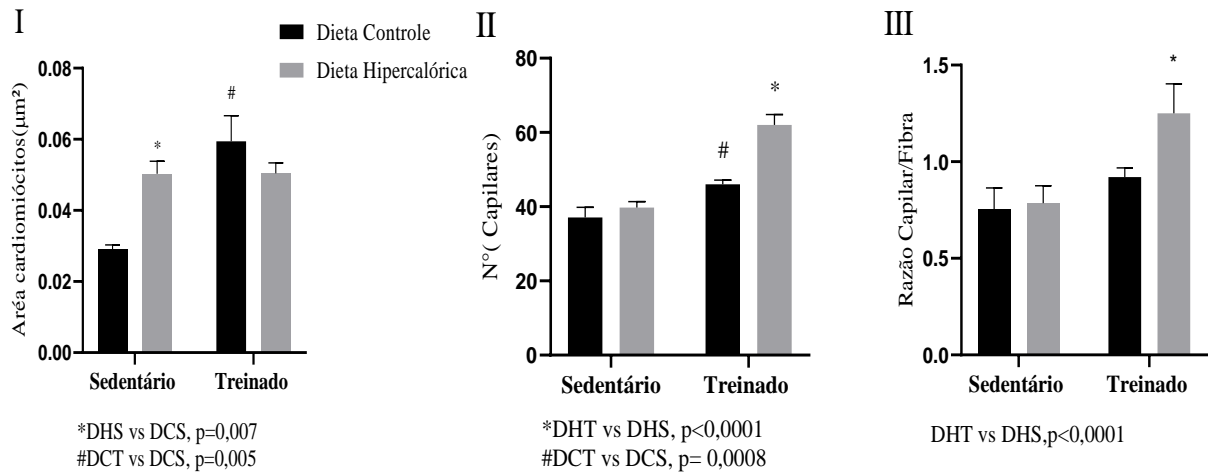


Figura 7: Área dos cardiomiócitos (I); números de capilares (II); razão capilar e fibra (III). Fotomicrografia (aumento de 40x) de cardiomiócitos corados com (HE) de animais com dieta controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (B), dieta controle treinado (C) e dieta hipercalórica treinado (D).

### 5.3.1 ANÁLISE FIBROSE VENTRICULAR

A dieta hipercalórica aumentou a área de fibrose nos animais sedentários (Figura 8I), enquanto o treinamento determinou menores áreas marcadas com fibrose apenas nos animais submetidos a dieta hipercalórica (Figura 8I). As fotomicrografias representativas da quantificação da fibrose no ventrículo são apresentadas nas Figuras 8A a 8D.

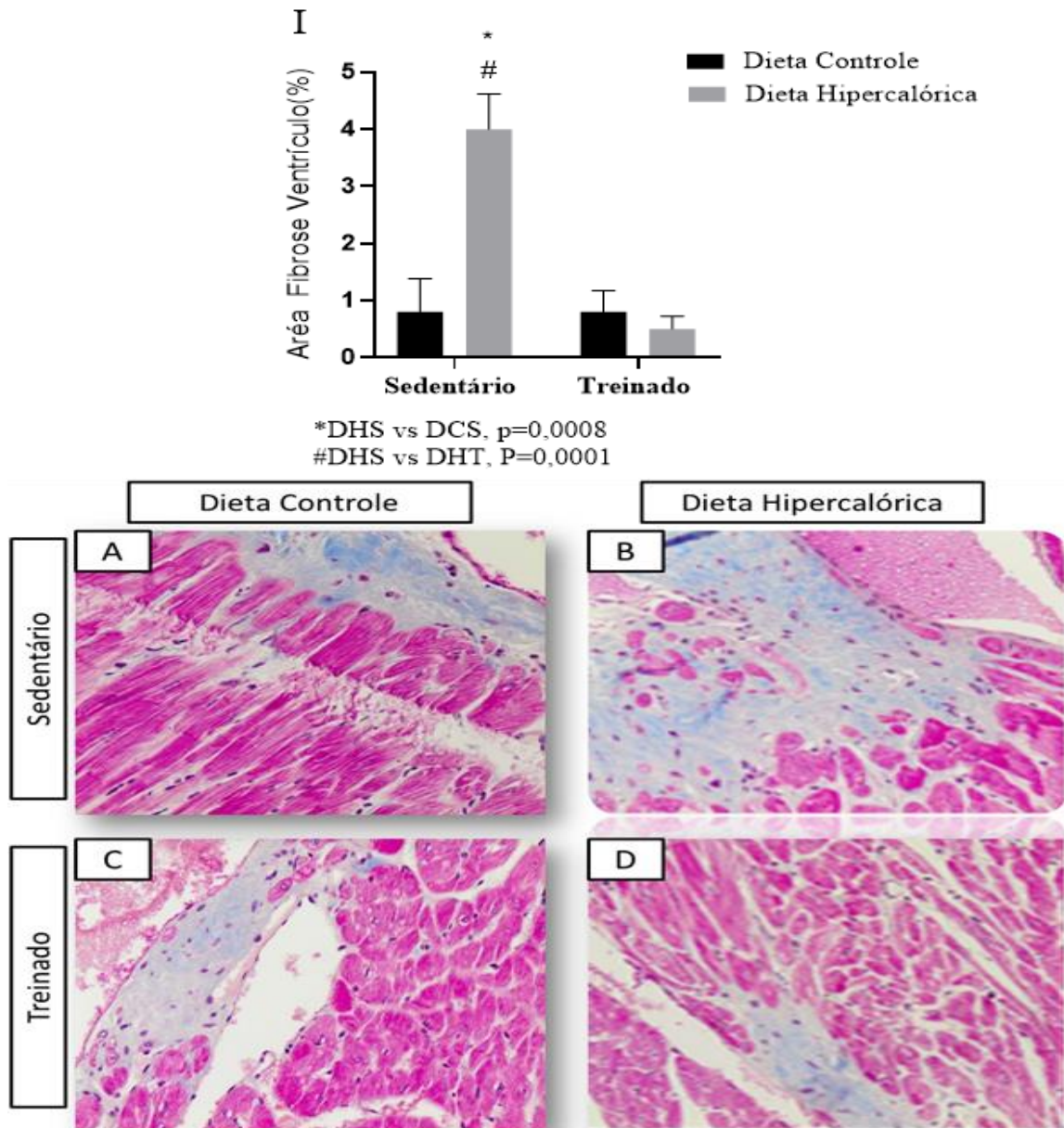


Figura 8: Área de Fibrose ventrículo (I). Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. Fotomicrografias (aumento de 40x) do ventrículo corado com Tricrômio de Masson de animais com dieta de controle sedentário (A), dieta hipercalórica sedentário (B), dieta controle treinado (C) e dieta hipercalórica treinado (D).

## 5.4 ANÁLISE OXIDATIVA CARDÍACA

A dieta hipercalórica diminuiu os níveis de catalase no ventrículo dos animais sedentários, enquanto o protocolo de treinamento aumentou os níveis de catalase nos animais de forma independente da dieta (Figura 9A). A enzima glutathiona peroxidase aumentou apenas nos animais submetidos ao treinamento que consumiram dieta hipercalórica (Figura 9B). A dieta hipercalórica aumentou os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no ventrículo dos animais sedentários, já o treinamento reduziu essas substâncias apenas nos animais treinados submetidos a dieta hipercalórica (Figura 9C). A dieta hipercalórica aumentou a concentração de nitritos totais no ventrículo dos animais sedentários. Esse efeito foi observado nos animais submetidos ao treinamento seja por dieta controle ou dieta hipercalórica (Figura 9D).

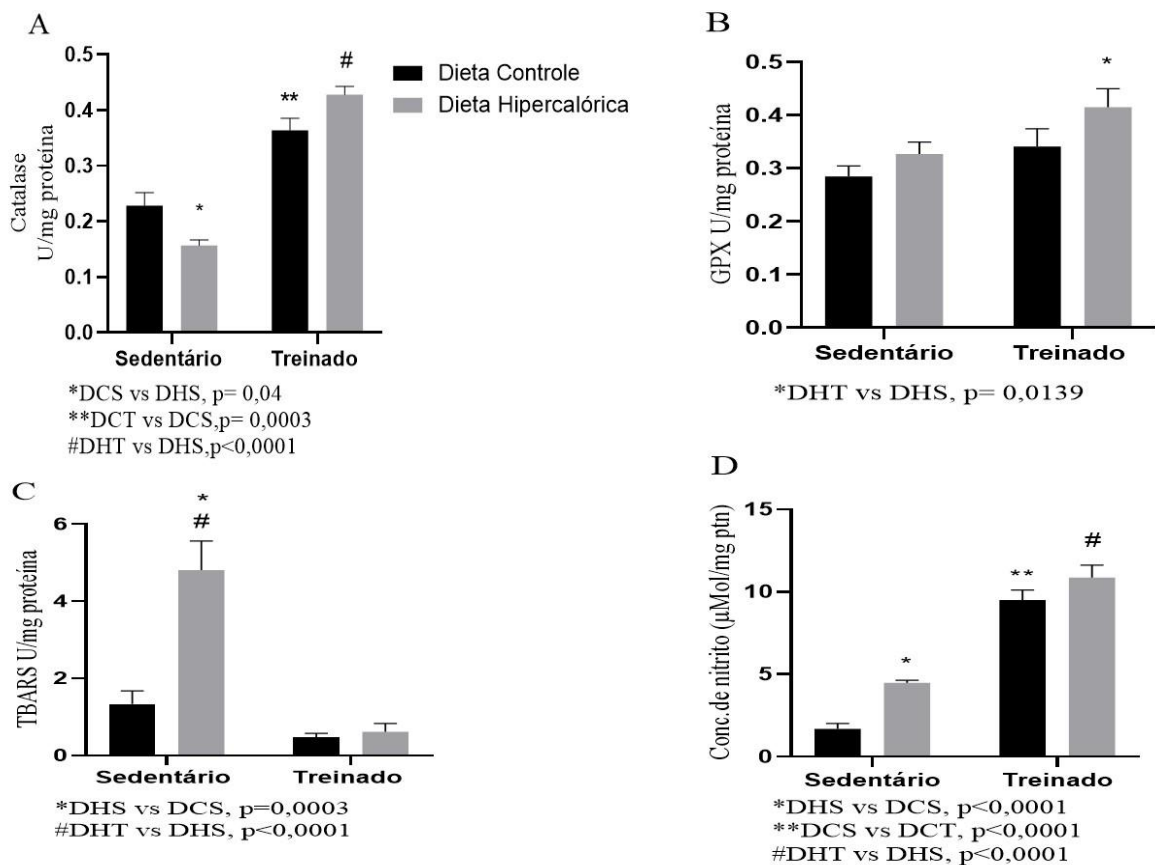


Figura 9: Catalase (A); GPX (B); TBARS (C); Nitritos totais (D) dos animais sedentários alimentados com dieta controle (DCS), sedentários com dieta hiperlipídica (DHS), treinados alimentados com dieta controle (DCT) e treinados com dieta hipercalórica (DHT). Dados apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média.

## 6 DISCUSSÃO

No modelo animal estudado, o consumo da dieta hipercalórica determinou aumento do consumo alimentar e calórico, do peso e da adiposidade corporal e alterou a tolerância a glicose. Na artéria aorta, a obesidade induzida pela dieta hipercalórica determinou aumento da espessura das túnica média/íntima e redução do lúmen e no ventrículo cardíaco, aumentou a área dos cardiomiócitos, a marcação para fibrose, a peroxidação lipídica e os nitritos totais, bem como reduziu a atividade antioxidante da enzima catalase. O protocolo de treinamento aeróbico de intensidade moderada realizado por 12 semanas reduziu o peso e a adiposidade corporal dos animais submetidos a dieta hipercalórica e aumentou o consumo alimentar e calórico nos animais treinados sob dieta controle. O treinamento reduziu a espessura da aorta e aumentou o lúmen arterial nos animais submetidos a dieta hipercalórica. No ventrículo cardíaco esquerdo, o treinamento reduziu a fibrose e a peroxidação lipídica, aumentou nitritos totais e a atividade da enzima catalase, bem como, a área de cardiomiócitos e a capilarização.

O protocolo de treinamento alterou benéficamente a composição corporal no período da aplicação do experimento, reduzindo o peso corporal e a adiposidade corporal total e todos os depósitos de gordura corporal abdominais (TASC, TAM, TAR e TAME) mesmo sob a continuidade da ingestão da dieta hipercalórica. Resultados semelhantes com protocolos moderados de exercício em esteira realizados por nosso grupo, também observaram redução de índices de adiposidade e dos depósitos de gordura abdominais em ratos envelhecidos e submetidos a dieta hiperlipídica (Coqueiro et al., 2019, Dias et al., 2023).

Os resultados do nosso estudo quanto aos parâmetros dietéticos indicaram que a dieta hipercalórica aumentou tanto a ingestão alimentar como o consumo calórico no grupo sedentário e que o treinamento determinou aumento do consumo alimentar e calórico apenas nos animais que consumiram a dieta controle. A redução do peso e da adiposidade corporal nos animais submetidos à dieta hipercalórica e ao protocolo de exercício aeróbico moderado ocorreu mesmo tendo sido observado aumento da ingestão alimentar e calórica por estes animais sendo o aumento do gasto energético associado ao treinamento, o provável fator determinante do balanço energético negativo. No estudo de Coqueiro e colaboradores em (2019), que avaliou modalidades de exercício terapêutico e preventivo também se observou maior consumo alimentar e ingestão energética nos animais treinados em relação ao grupo sedentários.

A redução da obesidade abdominal é um importante alvo terapêutico para diminuição do risco de doenças cardiovasculares por ser considerado fator de risco independente do índice de massa corporal segundo a American Heart Society (Powell-Wiley et al., 2021). No nosso estudo, a injúria do miocárdio foi avaliada por meio da enzima Creatina Kinase-MB (CKMB) no plasma e observou-se que os animais submetidos ao protocolo de treinamento moderado com a dieta hipercalórica apresentaram menores concentrações plasmáticas de CKMB que sugere menores lesões do miocárdio comparado ao grupo hipercalórico sedentário. Resultados conflitantes quanto aos efeitos do exercício sobre a CKMB podem estar relacionados a variações na intensidade do treinamento aplicado, como o observado por Santos (2019) onde o protocolo de treinamento de alta intensidade apresentou maiores níveis de injúria cardíaca avaliada pela CKMB.

A pressão arterial sistólica aumentou nos animais sedentários que consumiram a dieta hipercalórica e foi reduzida pelo protocolo de treinamento físico em média 12%, mesmo estando os animais sob continuidade do consumo da dieta hipercalórica. A hipertensão arterial é considerada um robusto fator de risco para diferentes tipos de doenças cardiovasculares, tais como doenças coronarianas, hipertrofia ventricular esquerda, doenças valvulares cardíacas, arritmias, fibrilação atrial, acidentes vasculares cerebrais e falência renal (Kjeldsen, 2018). Diferentes protocolos de exercícios físicos em ratos com obesidade e síndrome metabólica demonstraram o potencial efeito do exercício aeróbico moderado em melhorar parâmetros microcirculatórios e hemodinâmicos, sendo neste estudo os parâmetros de frequência e duração mais correlacionados com os benefícios que o aumento da intensidade (Machado et al., 2017).

A homeostase glicêmica foi avaliada pelos parâmetros de glicemia e insulina em jejum e pelos índices HOMA-IR, HOMA- $\beta$  e Quick que não sofreram alterações significativas por efeito da dieta hipercalórica e do treinamento aeróbico por 12 semanas. Em outros experimentos também não foram encontradas melhorias nas variáveis glicêmicas após submissão aos protocolos de treinamento aeróbico (Krause et al., 2014; Morrison et al., 2014; Scheede-Bergdahl et al., 2014; Yan et al., 2014; El-Kader et al., 2014; Al Jiffri; Al-Shreef, 2015; Jung, Lee, Park 2015; Lee et al., 2015). Os índices HOMA-IR, HOMA- $\beta$  e QUICK são calculados com base nos dados da glicemia e insulina de jejum que não sofreram alterações significativas.

Estágios de tolerância a glicose diminuída ou intolerância a glicose parecem intermediar quadros metabólicos de homeostase glicêmica normal e o diabetes. No teste de



tolerância a glicose foram observados valores glicêmicos superiores nos tempos 30' (DHS, DHT vs DCS, DCT) e 60' e 90' (DHS vs DCS) sinalizando um prejuízo na tolerância a glicose. A área sob a curva do teste de tolerância a glicose nos animais submetidos à dieta hipercalórica apresentou-se aumentada em relação aos grupos controles independentemente do exercício. Em animais envelhecidos e com obesidade induzida por dieta hiperlipídica o protocolo moderado de exercício melhorou a tolerância a glicose em relação aos sedentários, Coqueiro et al., (2019), já no estudo de Tavassoli et al., (2022) a intervenção do protocolo de treinamento resistido em animais diabéticos tipo 2 observou-se melhores tolerâncias a glicose em relação ao grupo diabético não realizou o treinamento.

As estruturas morfológicas vasculares da aorta em nosso experimento demonstraram adaptações vasculares aórticas provocadas pela indução da obesidade por dieta hipercalórica, e efeitos gerados pela aplicação do protocolo de treinamento no remodelamento aórtico; sendo observado que os animais submetidos a dieta hipercalórica apresentaram maiores áreas na espessura da túnica íntima da aorta, conseqüentemente, esses animais tiveram menores lúmens aórticos; e o exercício reverteu estas alterações no grupo treinado e submetido a dieta hipercalórica. No estudo de Oishi et al., (2018), os animais induzidos a obesidade por dieta hiperlipídica apresentaram alterações morfológicas na aorta com aumento de sua espessura de parede e diminuição do lúmen em 6 semanas de protocolo dietético, aspectos também observados em nosso estudo só que em 20 semanas de consumo de dieta hipercalórica. Outro estudo, evidenciou menores espessuras das túnicas íntima da aorta e da carótida e menor formação de colágeno nessas respectivas estruturas, devido aos efeitos benéficos do treinamento físico aplicados nos animais envelhecidos (Nicoletti, 2022), resultados semelhantes encontrados nosso estudo quanto ao remodelamento vascular aórtico.

A área dos cardiomiócitos foi aumentada pela dieta hipercalórica entre os animais sedentários e pelo treinamento entre os animais submetidos a dieta controle. A capilarização no tecido cardíaco apresentou-se maior nos grupos submetidos ao treinamento independente da dieta, sinalizando diferentes adaptações nos tecidos cardíacos avaliados, como possíveis hipertrofias cardíacas patológicas nos animais sedentários que consumiram dieta hipercalórica, e hipertrofias cardíacas fisiológicas nos animais submetidos ao protocolo de treinamento com as dietas controle e hipercalórica. A hipertrofia cardíaca em resposta a adaptações fisiológicas ao crescimento, gestação e exercício não está associada a alterações funcionais cardíacas enquanto que a resultantes de estresse hemodinâmico, hipertensão,

fibrose e rarefação capilar podem incorrer em prejuízos a função cardíaca por isso são consideradas como remodelações hipertróficas patológicas (Shimizu, Inamino, 2016).

A capilarização foi aumentada nos animais submetidos ao protocolo de treinamento independente da dieta, sinalizando efeitos de angiogênese miocárdica pelo treinamento. No estudo de Bellafiore et al., (2019), utilizando protocolo de treinamento resistido em camundongos, observou-se que o exercício promoveu maior neocapilarização cardíaca nos animais treinados comparados aos grupos controles, como também maior estimulação da via do fator de crescimento endotelial vascular que parece estar envolvida na angiogênese do tecido cardíaco.

Efeitos do treinamento aeróbico em modelos animais sobre a remodelação do miocárdio já foram relatados como aumento da deposição de colágeno (Basílio, 2016) aumento de largura e volume de cardiomiócitos pela natação (Silva, 2010) e em protocolos de natação realizados em animais submetidos a dieta hiperlipídica onde observou-se atenuação das principais alterações morfológicas em cardiomiócitos e interstício observadas no grupo sedentário (Elmas et al., 2019).

A dieta hipercalórica aumentou a área de fibrose cardíaca e o treinamento reverteu este remodelamento patológico do ventrículo cardíaco. No estudo de Chao-Hung Lai et al., (2016), aplicando protocolo semelhante de indução da obesidade e marcação de fibrose no tecido cardíaco; observou-se nos animais obesos um maior arranjo das células cardíacas desordenadas com alto acúmulo de colágeno pelo tricrômio de Masson. Efeitos redutores da fibrose cardíaca e melhora de perfil oxidativo e da função cardíaca pelo exercício também foram observados em diferentes protocolos de exercício (aeróbico e resistência) em modelo animal em camundongos de infarto miocárdico (Yixuan et al., 2021).

No nosso estudo foram demonstrados efeitos positivos do protocolo de treinamento relacionados a regulação do perfil oxidativo cardíaco; sendo observados efeitos antioxidantes nos animais que foram submetidos ao treinamento tendo níveis elevados da enzima catalase independente da dieta consumida e GPX apenas no grupo dieta hipercalórica. Além disso, no experimento de Silva et al., (2019) foi aplicado protocolo de treinamento semelhante ao nosso estudo, sendo observado melhora nos marcadores catalase e GPX no tecido cardíaco dos animais submetidos ao exercício; achados que corroboram com nosso estudo.

A peroxidação lipídica nos animais sedentários submetidos à dieta hipercalórica apresentou-se aumentada e o treinamento reduziu TBARS mesmo sob continuidade do consumo desta dieta. Desta forma, os resultados do exercício sinalizam efeitos moduladores do equilíbrio oxidante/antioxidante no músculo cardíaco. A melhora da morfologia e função cardíaca observada pelo treinamento físico em animais com obesidade induzida por dieta hipercalórica foi associada a melhora no perfil oxidativo no ventrículo (Elmas et al., 2019).

As concentrações nitritos totais aumentaram nos animais sedentários que consumiram dieta hipercalórica, sugerindo uma possível ativação da enzima óxido nítrico indutível (iNOS) por fatores inflamatórios. Os efeitos de elevação dos nitritos pelo treinamento independente da dieta podem sinalizar a ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) responsável pela síntese do NO na circulação sanguínea, com capacidade vasoprotetora e vasodilatadora. No estudo recente de Reginato et al., (2023), observou-se no tecido cardíaco maiores concentração de nitritos nos grupos que passaram pelo protocolo de treinamento, e no estudo de Elmas et al., (2019), observou-se aumento de nitritos pelo treinamento apenas nos grupos tratados com a dieta hiperlipídica.



## **7 CONCLUSÃO**

O protocolo de treinamento físico promoveu melhora na composição corporal com redução do peso e da adiposidade abdominal. Além disso, melhorou parâmetros pressóricos, de morfologia da aorta, e no ventrículo cardíaco aumentou a área de cardiomiócitos, a neocapilarização e reduziu a fibrose e o estresse oxidativo. Os benefícios metabólicos e morfofuncionais cardiovasculares observados pelo treinamento aeróbico moderado aplicado por doze semanas no modelo animal de obesidade induzida por dieta hipercalórica reforçam o potencial terapêutico e preventivo do exercício, mesmo quando associado a um padrão alimentar não saudável.

## 8 REFÊRENCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro Methods Enzymol, 1984.

ALENCAR, et al. Relações entre a redução de estrogênio, obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 1191-1201, 2021.

ALMEIDA, M. E. F. e SANTOS, V. S. Dieta de cafeteria com chocolate, amendoim e biscoito: eficácia na indução do excess de peso e da dislipidemia em ratos. **Revista Saúde e Biologia**, v. 10, n. 3, p. 15-24, 2015.

ALVES, J. M. **Efeitos do treinamento físico na adiposidade visceral, tecido adiposo marrom e parâmetros metabólicos de ratos Wistar alimentados com dieta hiperlipídica.** (Dissertação de Mestrado) - Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de São Carlos, p.95, 2020.

ARAÚJO, N. F. et al. **Obesidade induzida por dieta de cafeteria e suas implicações cardiovasculares em camundongos sobreviventes à sepse: o envolvimento de NOS, NO e COX.** (Tese Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais, p. 170, 2022.

AZEVEDO et al. **Efeitos da cronicidade da dieta hiperlipídica no remodelamento do tecido adiposo marrom.** (Dissertação Mestrado) - Programa de Pós – Graduação em Biologia Humana experimental, da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. p.82, 2021.

BASILIO, P G. **Análise da capacidade funcional, perfil metabólico e morfologia do miocárdio de ratos submetidos a dieta intermitente e exercício físico.**(Dissertação Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Mato Grosso, p.67, 2016.

BELAFIORE, M et al. Expression pattern of angiogenic factors in healthy heart in response to physical exercise intensity. **Frontiers in physiology**, v. 10. 238-, 2019.

CAO, S et al. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e51709, 2012.

CAVALERA, M; WANG, J; FRANGOGIANNIS, N.G. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. **Translational Research**, v. 164, n. 4, p. 323-335, 2014.

ČOLAK, E; PAP, D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 40, n. 1, p. 1, 2021.

COQUEIRO, R. S. et al. Therapeutic and preventive effects of exercise on cardiometabolic parameters in aging and obese rats. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 29, p. 203-212, 2019.

CUNHA M. J. et al. Physical exercise reverses glutamate uptake and oxidative stress effects of chronic homocysteine administration in the rat. **Int J Dev I Neuroscience**, v. 30, p. 69-74, 2012.

CUNHA, F et al. Concurrent exercise circuit protocol performed in public fitness facilities meets the American College of Sports Medicine guidelines for energy cost and metabolic intensity among older adults in Rio de Janeiro City. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 44, n. 5, p. 477-484, 2019.

- DENHAM, et al. Telomere length maintenance and cardio-metabolic disease prevention through exercise training. **Sports medicine**, v. 46, n. 9, p. 1213-1237, 2016.
- DIAS, D. S. et al. Exercise training initiated at old stage of lifespan attenuates aging-and ovariectomy-induced cardiac and renal oxidative stress: role of baroreflex. **Experimental gerontology**, v. 124, p. 110635, 2019.
- DIAS, M. R. et al. Therapeutic or lifelong training effects on pancreatic morphological and functional parameters in an animal model of aging and obesity. **Experimental Gerontology**, v. 175, p. 112144, 2023.
- EFFTING, et al. Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- $\alpha$  no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, p. 545-552, 2019.
- ELMAS, Merve Acikel et al. Protective effects of exercise on heart and aorta in high-fat diet-induced obese rats. **Tissue and Cell**, v. 57, p. 57-65, 2019.
- EMAMI, Seyed Reza et al. Ameliorative effect of sixteen weeks endurance training on biochemical and oxidative damage in high fat diet induced obese rats. **Indian Journal of Experimental Biology (IJEB)**, v. 61, n. 02, p. 107-115, 2023.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011.
- FERRUZZI, A. C. S. Contribuições de animais de laboratório no contexto da Covid-19: terapêuticas e vacinas. 2023.
- FLANDERS, K. C. et al. Transforming growth factor beta 1: histochemical localization with antibodies to different epitopes. **Journal Cellular Biology**, v. 108, p. 653-660, 1989.
- FOSSATI P.; PRENCIPE L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. **Clinic Chem**, v. 28, p. 2077-80, 1982.
- FRANCKHAUSER, S. et al. Overexpression of Il6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. **Diabetologia**, v. 51, n. 7, p. 1306, 2008.
- FRANCO, F. S. C, et al. Efeitos da suplementação de creatina e do treinamento de potência sobre a performance e a massa corporal magra de ratos. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 5, p. 297-302, 2007.
- FREITAS, M.C; CESCHINI, F.L; RAMALLO, B.T. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.
- FURUKAWA, S et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Investig** 2004, 114:1752-1761.
- GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, p. 1334-1359, 2011.

- GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009.
- GHORBANZADEH, V. et al. Protective effect of crocin and voluntary exercise against oxidative stress in the heart of high-fat diet-induced type 2 diabetic rats. **Physiology international**, v. 103, n. 4, p. 459-468, 2016.
- GOLBIDI, S; BADRAN, M; LAHER, I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. **Experimental diabetes research**, v. 2012, 2011.
- GREEN, Laura C. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. **Analytical biochemistry**, v. 126, n. 1, p. 131-138, 1982.
- GREGOR, M.F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-445, 2011.
- GUSTAFSON, B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 17, n. 4, p. 332-341, 2010.
- GUTIÉRREZ-CUEVAS, et al., Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 629, 2021.
- GUZIK, T. J. et al. Systemic regulation of vascular NAD (P) H oxidase activity and nox isoform expression in human arteries and veins. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 24, n. 9, p. 1614-1620, 2004.
- HEDLEY, A.A. et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. **Jama**, v. 291, n. 23, p. 2847-2850, 2004.
- HOLLANDER, J. et al. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 277, n. 3, p. R856-R862, 1999.
- HOWARD, C. V.; REED, M. G. **Unbiased stereology: three-dimensional measurement in microscopy**. 2<sup>nd</sup> ed. Abingdon: Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005, 277 p. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
- HU, F. B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 9, p. 875-876, 2007.
- IGNARRO, L.J.; BALESTRIERI, M.L; NAPOLI, C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. **Cardiovascular research**, v. 73, n. 2, p. 326-340, 2007.
- JACOBSEN, et al. Perfis cardíaco, metabólico e molecular de ratos sedentários no momento inicial da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 432-439, 2017.
- JAKICIC, J.M. et al. Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. **Clinical chemistry**, v. 64, n. 1, p. 99-107, 2018.
- JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, et al. The crosstalk between cardiac lipotoxicity and mitochondrial oxidative stress in the cardiac alterations in diet-induced obesity in rats. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 451, 2020.
- JUNQUEIRA, L. Cx' U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R. R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **The Histochemical journal**, v. 11, n. 4, p. 447-455, 1979.

- KAHAN, S; & Z, T. Obesity as a disease: current policies and implications for the future. **Current obesity reports**, v. 5, n. 2, p. 291-297, 2016.
- KAHN, C. Ronald et al. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 10, p. 3990-4000, 2019.
- KANASAKI, K; K, D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. **BioMed Research International**, v. 2011, 2011.
- KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMAN, D. A.; SULLIVAN, G.; QUON, M. J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2404-2410, 2000.
- KEATING, Shelley E. et al. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. **Obesity reviews**, v. 18, n. 8, p. 943-964, 2017.
- KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.
- KOLIAKI, C et al. Obesidade e doenças cardiovasculares: revisitando uma antiga relação. **Metabolismo**, v. 98-107, 2019.
- KRAUSE, Mauricio et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. **European journal of applied physiology**, v. 114, p. 251-260, 2014. KWAK, H-B et al. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. **The FASEB Journal**, v. 25, n. 3, p. 1106-1117, 2011.
- LAGERROS, Y.T; RÖSSNER, S. Obesity management: what brings success. **Therapeutic advances in gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 77-88, 2013.
- LAI, Chao-Hung et al. Multi-strain probiotics inhibit cardiac myopathies and autophagy to prevent heart injury in high-fat diet-fed rats. **International journal of medical sciences**, v. 13, n. 4, p. 277, 2016.
- LAU, D.C. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 2005.
- LAURENS, C et al. Influence of Acute and Chronic Exercise on Abdominal Fat Lipolysis: An Update. **Frontiers in Physiology**, v 11, article 575363, 2020.
- LEE, R. et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 16, p. 2504-2520, 2012.
- LEOPOLDO, André Soares et al. Cardiac remodeling in a rat model of diet-induced obesity. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 26, n. 8, p. 423-429, 2010.
- LIN, Xihua; LI, Hong. Obesity: **Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics**. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 12, n. September, p. 1–9, 2021. Disponível em:
- LUMENG, C. N.; B, J. L.; S, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007.

- LYON, C.J.; LAW, R.E.; HSUEH, W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2195-2200, 2003.
- MA, Yixuan et al. Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF- $\beta$ 1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 22, p. 12341, 2021.
- MACEDO, et al. Inflamação crônica decorrente da obesidade e comorbidades relacionadas. **Estudos avançados sobre saúde e natureza**, [s. L.], v. 1, 2021. Disponível em: <https://www.periodicojs.com.br/index.php/easn/article/view/365>. Acesso em: 14 set. 2022.
- MACHADO, M. V et al. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. **Experimental physiology**, v. 102, n. 12, p. 1716-1728, 2017.
- MAINARDES, et al.,. Prevalência da obesidade e fatores associados na população brasileira. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e28312240176-e28312240176, 2023.
- MANDARIM-DE-LACERDA, C.A; FERNANDES-SANTOS, C; AGUILA, M.B. Image analysis and quantitative morphology. In: **Histology Protocols**. Humana Press, Totowa, NJ, 2010. p. 211-225.
- MANDVIWALA, T; K, U; D, A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? **Current atherosclerosis reports**, v. 18, n. 5, p. 21, 2016.
- MARIAPPAN, N et al. NF- $\kappa$ B-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes. **Cardiovascular research**, v. 85, n. 3, p. 473-483, 2009.
- MARTINS, F et al. Dieta hiperlipídica promove remodelação cardíaca em modelo experimental de obesidade. **Arq Bras Cardiol**, v. 105, n. 5, p. 479-486, 2015.
- MATHIEU, P et al. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 53, n. 4, p. 577-584, 2009.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.
- MENDES, et al. Fatores de risco associados à obesidade e sobrepeso em cães. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 17, n. 1, p. 11-26, 2023.
- MORRISON, Steven et al. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 5, p. 715-722, 2014.
- NASCIMENTO, O.V., ALMEIDA, S. C. Estresse oxidativo e sinalizadores inflamatórios como marcadores do quadro de obesidade: uma breve revisão narrativa. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 8, p. e381746-e381746, 2022.
- NICOLETTI, R. A. **Efeitos do exercício físico no controle vascular de ratos envelhecidos**. (Dissertação Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento, Universidade Estadual Paulista, p.38, 2022.

- NIELSEN, A. R et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle—effect of exercise and muscle fibre type composition. **The Journal of physiology**, v. 584, n. 1, p. 305-312, 2007.
- NOVAIS, et al. Effect of aerobic exercise training on cGMP levels and blood pressure in treated hypertensive postmenopausal women. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 23, p. 1-6, 2017.
- OISHI, Jorge Camargo et al. Disfunção Endotelial e Inflamação Precedem a Elevação da Pressão Arterial Induzida por Dieta Hiperlipídica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, p. 558-567, 2018.
- OLIVEIRA, A.G. et al. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 784-796, 2011.
- OLIVEIRA, M. C de; S, J. P. F. Oxidative stress action in cellular aging. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 53, n. 6, p. 1333-1342, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesidade e sobrepeso. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- PACHER, Pal et al. The role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 2, p. 514-521, 2002.
- PAGLIA, D.E.; VALENTINE, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 70, n. 1, p. 158-169, 1967.
- PANCHAL, Sunil K. et al. High-carbohydrate, high-fat diet–induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 611-624, 2011.
- PECORARO, N. et al. Chronic Stress Promotes Palatable Feeding, which Reduces Signs of Stress: Feedforward and Feedback Effects of Chronic Stress. **Endocrinology**, v. 145, n. 8, p. 3754–3762, 2004.
- PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. **Essays in biochemistry**, v. 42, p. 105-117, 2006.
- PEDERSEN, B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European journal of clinical investigation**, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017.
- PEDERSEN, B.K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. **Brain, behavior, and immunity**, v. 25, n. 5, p. 811-816, 2011.
- PITTS, G. C; USHAKOV, A. S.; PACE, N.; SMITH, A. H.; RAHLMANN, D. F.; SMIRNOVA, T. A. Effects of weightlessness on body composition in the rat. **Am J Physiol.**, v. 244, n. 3, 1983.
- PORET, et al., The prevalence of cardio-metabolic risk factors is differentially elevated in obesity-prone Osborne-Mendel and obesity-resistant S5B/Pl rats. **Life sciences**, v. 223, p. 95-101, 2019.
- POWELL-WILEY et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v.143, e984–e1010, 2021.

POWELL-WILEY, T M. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, n. 21, p. e984-e1010, 2021.

RAT GENOME SEQUENCING PROJECT CONSORTIUM et al. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 493, 2004.

REGINATO, G. S et al. Differential benefits of physical training associated or not with L-arginine supplementation in rats with metabolic syndrome: evaluation of cardiovascular, autonomic and metabolic parameters. **Physiology & Behavior**, p. 114251, 2023.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H et al. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **International journal of endocrinology**, v. 2013, 2013.

ROSINI, T. C; DA S, A. S. R; DE M, C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. **Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)**, v. 58, n. 3, p. 383-387, 2012.

RUIZ-ORTEGA, M et al. TGF- $\beta$  signaling in vascular fibrosis. **Cardiovascular research**, v. 74, n. 2, p. 196-206, 2007.

RUSH, J.W.E; DENNIS, S.G.; GRAHAM, D.A. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. **Canadian journal of applied physiology**, v. 30, n. 4, p. 442-474, 2005.

SABAG, A; CHANG, D; JOHNSON, N. Growth Hormone as a Potential Mediator of Aerobic Exercise-Induced Reductions in Visceral Adipose Tissue. **Frontiers in Physiology**, v.12, article 623570, 2021

SALTIEL, A R.; OLEFSKY, J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 1, p. 1-4, 2017.

SÁNCHEZ-CARRACEDO, D. El estigma de la obesidad y su impacto en la salud: una revisión narrativa. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, v. 69, n. 10, p. 868-877, 2022.

SANTOS, A. B. et al. Critérios para escolha da amostra em experimentos com ratos wistar. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, v. 1, n. 1, p. 121-129, jan., 2012.

SANTOS, W. **Análise das respostas fisiológicas e metabólicas entre dois tipos de treinamento em ratos wistar**. (Dissertação Mestrado) - Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Sergipe, p. 50, 2019.

SCHNYDER, S; HANDSCHIN, C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. **Bone**, v. 80, p. 115-125, 2015.

SHIMIZU, I; INAMINO, T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.97, p.245-262, 2016.

SONTA, T et al. Evidence for contribution of vascular NAD(P)H oxidase to increased oxidative stress in animal models of diabetes and obesity. **Free Radic Biol Med** 2004, 37:115-115. 4.

SPERETTA, G. F. F et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. **Clinics**, v. 67, n. 12, p. 1469-1477, 2012.

STEPHENS D. N. Does the Lee obesity index measure general obesity? **Physiology & Behavior**, v. 25, p. 313-315, 1980



- TASCANOV, M. B et al. Relationships between paroxysmal atrial fibrillation, total oxidant status, and DNA damage. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 40, n. 1, p. 5-10, 2021.
- TAVASSOLI, H; et al. The effects of resistance exercise training followed by de-training on irisin and some metabolic parameters in type 2 diabetic rat model. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 128, n. 1, p. 240-247, 2022.
- TOBLLI, J. E. et al. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor  $\beta$ 1 in obese Zucker rats by perindopril. **Heart**, v. 91, n. 1, p. 80-86, 2005.
- TRAVAIN, W et al. Efeito do óleo de coco sobre a morfologia da aorta de ratos obesos. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 1, p. 35-43, 2015.
- UNGER, R. H.; Z, Yan-Ting; O, L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 5, p. 2327-2332, 1999.
- WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1487-1495, 2004.
- WANG, H et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 $\alpha$  and Akt activation. **Cellular physiology and biochemistry**, v. 35, n. 6, p. 2159-2168, 2015.
- WANG, J. et al. Effect of exercise training intensity on murine T-regulatory cells and vaccination response. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 22, n. 5, p. 643-652, 2012.
- WELLY, R. J. et al. Comparison of diet vs. exercise on metabolic function & gut microbiota in obese rats. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 9, p. 1688, 2016.
- WESTERMANN, D et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. **Diabetes**, v. 56, n. 3, p. 641-646, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 2018a.
- WULFSOHN, D.; NYENGAARD, J. R.; TANG, Y. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat. **The Anatomical Record Part A**, v. 277A, p. 236-247, 2004.
- YAN, H et al. Effect of aerobic training on glucose control and blood pressure in T2DDM East African males. **International Scholarly Research Notices**, v. 2014, 2014.
- YUE, Y et al. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. **Diabetes research and clinical practice**, v. 133, p. 124-130, 2017.
- ZANUSO, et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. **Acta diabetologica**, v. 47, p. 15-22, 2010.
- ZANUSO, et al. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. **British journal of sports medicine**, v. 51, n. 21, p. 1533-1538, 2017.

ZORNOFF, L.A.M et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 86, n. 4, p. 276-282, 2006.