

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU**

**Efeito dos Exercícios Aeróbico e Resistido sobre Indicadores de Estresse Oxidativo
no Tecido Adiposo de Ratos Obesos**

Beatriz Dias do Couto Carames

BOTUCATU

2022

BEATRIZ DIAS DO COUTO CARAMES

**Efeito dos Exercícios Aeróbico e Resistido sobre Indicadores de Estresse Oxidativo no
Tecido Adiposo de Ratos Obesos**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Estágios do
Curso de Ciências Biomédicas da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do grau de
bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Camila Renata
Correa Camacho

BOTUCATU

2022

C259e Carames, Beatriz Dias do Couto
Efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre indicadores de estresse oxidativo no tecido adiposo de ratos obesos / Beatriz Dias do Couto Carames. -- Botucatu, 2022
36 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientadora: Camila Renata Corrêa Camacho

1. Obesidade. 2. Exercícios aeróbicos. 3. Exercício isométrico. 4. Estresse oxidativo. 5. Tecido adiposo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à instituição, aos colegas do laboratório Redox-Inflamação situado na Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) da FMB-UNESP, e à professora Camila Renata Corrêa Camacho por todo o suporte oferecido para o desenvolvimento desse trabalho, que me proporcionou aprendizados valiosos.

Agradeço à Cristina Schmitt Gregolin, doutoranda do curso de Pós-graduação em Patologia da FMB-UNESP, por todos os ensinamentos, pela paciência, pela excelente didática e pela enorme contribuição para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradeço também aos meus amigos e principalmente aos meus pais, que foram meu porto seguro ao longo dessa trajetória, preenchendo-me de amor, apoio e motivação incondicionais.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease defined by the abnormal or excessive accumulation of body fat. It is considered to be an independent risk factor in the development of several diseases and thus is regarded as a pandemic and public health problem. The pathophysiological processes associated with the instauration and progression of obesity-related comorbidities involve inflammation and oxidative stress. Aerobic and resistance exercises have been studied as non-pharmacological tools to treat obesity and its comorbidities by reducing oxidative stress. That said, the objective of this study is to evaluate the effect of aerobic and resistance exercises on indicators of oxidative stress in the epididimal adipose tissue of obese rats. Male Wistar rats ($n=60$, $\pm 180g$) were divided in 2 groups ($n=30$) to receive control ration + natural water (control group, C) or ration rich in simple carbohydrates and fat + 25% saccharose in water (high sugar-fat group, HSF). After 20 weeks, the animals were evaluated in terms of obesity and redivided into four groups ($n=10$): non-exercised (C and HSF) and exercised (C + aerobic exercise [C+EFA], C + resistance exercise [C+EFR], HSF+ aerobic exercise [HSF+EFA], e HSF + resistance exercise [HSF+EFR]). The resistance exercise happened 5x/week and was comprised of 4 climbs in ladder with gradative increases in weight, 1x50%, 1x75%, 1x90% e 1x100% of the maximal capacity verified in the effort test; 1 min recovery between climbs. The aerobic exercise (1 hour/day; 5 days/week) was comprised of treadmill running for successive periods of 8 min at 80% and 2 min at 20% of the maximal capacity determined by the effort test. The exercise protocols lasted for 8 weeks and the effort tests were applied in the beginning, during the protocol (for weight adjustment) and in the end of the protocols. On the 28th week, nutritional and antropometric (weight, adiposity index, food intake, water and caloric intake) and plasmatic (blood glucose, insulin, triglycerides and HDL cholesterol) evaluations were conducted, as well as HOMA-IR calculation and blood sistolic pressure measurement. The oxidative stress markers, malondialdehyde (MDA) and protein carbonylation were dosed in the epididimal adipose tissue and corrected by the dosage of total proteins. The exercised rats showed better effort tolerance than non-exercised, which proves the effectiveness of the chosen exercise protocol. The high sugar fat diet was able to induce obesity, insulin resistance, hipertriglyceridemia and increased blood pressure, however did not elevate the markers of oxidative stress in the epididimal adipose tissue (TAE), (HSF group). The HSF+EFA group showed body weight reduction, which was not observed in HSF+EFR, whose adiposity index and MDA concentrations were higher. Despite MDA concentrations being higher in HSF+EFR group, (which might indicate an interaction between diet and exercise), the exercises, generally, did not reduce the oxidative stress markers (MDA and protein carbonylation) in the epididimal adipose tissue of obese rats. In conclusion, the chosen model was effective in inducing obesity, however, we did not detect increases in the concentrations of MDA and protein carbonylation in the epididimal depot. The exercise protocols did not revert the insulin resistance, hipertriglyceridemia and increased blood pressure. On the other hand, the aerobic exercise proved to be an efficient tool for reducing body weight, in comparison to the resistance exercise.

Key words: obesity, oxidative stress, exercises, MDA, protein carbonylation, adipose tissue.

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, a qual se torna um fator de risco independente para o desenvolvimento de diversas doenças. É considerada uma pandemia e um problema de saúde pública. Os processos fisiopatológicos associados à instauração e progressão das comorbidades associadas à obesidade envolvem inflamação e estresse oxidativo. Os exercícios físicos aeróbico e resistido têm sido estudados como ferramenta não farmacológica para tratar a obesidade e suas comorbidades por meio da redução do estresse oxidativo. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre indicadores de estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal de ratos obesos. Foram utilizados ratos *Wistar* ($n=60$, $\pm 180g$) distribuídos em 2 grupos ($n=30$) para receberem ração controle + água natural (grupo controle, C) ou ração rica em carboidratos simples e gordura + 25% de sacarose na água (grupo high sugar-fat, HSF). Após 20 semanas, os animais foram avaliados quanto à presença de obesidade e redistribuídos em quatro grupos ($n=10$): não exercitados (C e HSF) e exercitados (C + exercício físico aeróbico [C+EFA], C + exercício físico resistido [C+EFR], HSF+ exercício físico aeróbico [HSF+EFA], e HSF + exercício físico resistido [HSF+EFR]). O exercício físico resistido foi realizado 5x/semana, constituiu-se de 4 subidas de escada com aumento gradativo de carga, 1x50%, 1x75%, 1x90% e 1x100% da capacidade máxima verificada no teste de esforço; recuperação entre cada subida de 1 min. O exercício físico aeróbico foi realizado em esteira (1h/dia, 5 dias/semana), consistindo em corrida por períodos sucessivos de 8 min a 80% e 2 min a 20% da capacidade máxima determinada previamente por teste de esforço. Os protocolos de exercício físico tiveram duração de 8 semanas e os testes de esforço foram realizados no início, durante o protocolo (para ajuste das cargas) e final do protocolo de exercício. Na 28ª semana foram realizadas as avaliações nutricionais e antropométricas (peso, índice de adiposidade, consumo de ração, água e calórico), plasmáticas (glicemia, insulina, triglicerídeos e colesterol HDL), bem como cálculo do HOMA-IR e aferição da pressão arterial sistólica caudal. Os marcadores de estresse oxidativo, malondialdeído (MDA) e carbonilação proteica foram dosados no tecido adiposo epididimal e corrigidos pelas proteínas totais. Os animais exercitados apresentaram melhor tolerância ao esforço que os animais não exercitados, demonstrando a efetividade do protocolo de exercício utilizado. A dieta rica em carboidratos simples e gordura foi efetiva em induzir a obesidade, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e aumento da pressão arterial, no entanto não promoveu elevação dos marcadores de estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal (TAE), (grupo HSF). O grupo HSF+EFA apresentou redução do peso corporal, o que não foi observado no grupo HSF+EFR, que apresentou maior índice de adiposidade e maiores concentrações de MDA no TAE. Apesar de as concentrações de MDA estarem mais elevadas no grupo HSF+EFR, (o que pode indicar uma interação entre dieta e exercício) os exercícios, de modo geral, não exerceram efeitos redutores sobre os marcadores de estresse oxidativo (MDA e carbonilação proteica) no tecido adiposo epididimal dos ratos obesos. Conclui-se que o modelo utilizado foi efetivo em induzir a obesidade, no entanto, não conseguimos detectar elevação das concentrações de MDA e carbonilação proteica no TAE. Os protocolos de exercícios não foram capazes de reverter a resistência à insulina, hipertrigliceridemia e o aumento da pressão arterial. Por outro lado, o exercício aeróbico se demonstrou uma ferramenta eficaz na redução do peso corporal em relação ao exercício resistido.

Palavras-chave: obesidade, estresse oxidativo, exercícios, MDA, carbonilação proteica, tecido adiposo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo geral.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.1. Animais e delineamento experimental	14
3.2. Protocolo de Treinamento Físico	15
3.2.1. Adaptação ao ambiente de treinamento dos exercícios aeróbico e resistido	15
3.2.2. Teste de esforço do treinamento dos exercícios aeróbico e resistido	16
3.2.3. Descrição do Exercício Aeróbico e Resistido	17
3.3. Composição de dietas.....	18
3.4. Caracterização do estado nutricional.....	19
3.5. Marcadores Bioquímicos.....	19
3.6. Pressão arterial sistólica	20
3.7. Avaliação de marcadores do estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal	20
3.7.1. Malondialdeído (MDA).....	20
3.7.2. Carbonilação de proteínas	21
3.7.3. Dosagem de proteínas totais.....	21
4. RESULTADOS.....	22
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, que afeta a qualidade de vida em termos fisiológicos, econômicos e psicológicos, independente de características culturais, financeiras ou étnicas (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015; MANNA; JAIN, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION). A etiologia da obesidade envolve fatores genéticos, comportamentais, ambientais, psicológicos, sociais e culturais. No entanto, tem se estabelecido que a obesidade é decorrente principalmente de condições ambientais e comportamentais (alta ingestão calórica associada ao estilo de vida sedentário) que levam ao desbalanço energético, estabelecido quando a ingestão excede o gasto calórico e leva ao acúmulo excessivo de gordura (RACETTE; DEUSINGER; DEUSINGER, 2003).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas obesas no mundo quase triplicou desde 1975 até 2016. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos, de 18 anos ou mais, estavam acima do peso. Dentre esses, 650 milhões eram obesos. Nesse mesmo ano, observou-se que mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos estavam acima do peso ou eram obesos. Em 2020, 39 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade estavam acima do peso ou eram obesas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões desses indivíduos obesos. Essa situação também é observada no Brasil, sendo que dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica apontam que a doença aumentou 72% de 2006 a 2019, tendo sua prevalência aumentada de 11,8% para 20,3%. Em relação à obesidade infantil, o Ministério da Saúde e a Organização Panamericana de Saúde apontam que, em 2019, 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade eram obesas, assim como 7% dos adolescentes entre 12 a 17 anos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA, 2019). Dessa forma, a obesidade é atualmente considerada uma pandemia.

O Índice de Massa Corporal (IMC) é o método mais comumente utilizado para classificar o sobrepeso e a obesidade. Ele é calculado a partir da divisão do peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura do indivíduo em metros (kg/m^2). Assim, indivíduos adultos com IMC de 25 a 29 kg/m^2 e IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 são classificados com sobrepeso e obesidade, respectivamente (SIKARIS, 2004).

A obesidade é fator de risco independente para o desenvolvimento de diversas comorbidades (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015). Dentre elas, encontram-

se hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, complicações cardiovasculares, distúrbios do sono, asma, alguns tipos de cânceres, doença hepática, problemas reprodutivos e reumatológicos (JUNG, 1997; PI-SUNYER, 1991). Assim, é considerada um importante problema de saúde pública.

A principal função do tecido adiposo (TA) é estocar o excesso de energia consumida e mobilizá-la quando necessário. Além de representar um local de depósito de gordura, o TA também secreta adipocinas de maneira sistêmica, atuando como um órgão endócrino (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021). As adipocinas estão envolvidas em várias cascatas de sinalização fisiológicas e metabólicas, atuando na regulação de sinalização de insulina, consumo de glicose, oxidação de ácidos graxos e outros processos metabólicos relacionados à produção energética (AHIMA; LAZAR, 2008). Além disso, estão envolvidas na regulação do processo inflamatório e sua resolução, além da angiogênese adaptativa e reparativa (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021). Na situação de balanço energético positivo, o tecido adiposo armazena o excesso de energia na forma de triacilglicerol (TG) (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Contudo, uma vez que a capacidade de armazenagem é ultrapassada, ocorre uma mudança fenotípica do tecido adiposo, a qual é caracterizada pela presença de adipócitos inflamados e disfuncionais em conjunto com a infiltração de células do sistema imune na fração vascular do estroma (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015; KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021). Uma vez que a natureza da resposta inflamatória encontrada na obesidade é de origem metabólica – e não infecciosa ou patogênica – o estado inflamatório que acomete indivíduos obesos é chamado de inflamação metabólica ou metainflamação (OUCHI et al., 2011). Nesse cenário, os adipócitos inflamados exibem alteração na secreção das adipocinas e secretam, tanto local quanto sistemicamente, citocinas pró-inflamatórias, que desregulam o funcionamento não só do próprio tecido adiposo, mas também de outros órgãos distantes (HOTAMISLIGIL, 2017). Acredita-se que a secreção aumentada de adipocinas potencialmente prejudiciais, como inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) ou visfatina, em conjunto com a secreção diminuída de adipocinas potencialmente benéficas, como a adiponectina, estejam relacionadas aos mecanismos envolvidos em doenças que representam comorbidades da obesidade (GRAY; VIDAL-PUIG, 2008; PAUSOVA, 2006). As citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e MCP-1 (que exerce quimiotaxia para monócitos) são majoritariamente secretadas por macrófagos residentes do tecido adiposo, os quais exibem papel central na metainflamação (WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003). É importante ressaltar que essa reação inflamatória é mais complexa e intensa no tecido adiposo visceral do que no tecido adiposo subcutâneo. De fato, o tecido adiposo visceral contém mais macrófagos residentes do que o subcutâneo, tanto

em ratos quanto em humanos obesos (ALTINTAS et al., 2011; CANCELLO et al., 2006; HARMAN-BOEHM et al., 2007; OKAMOTO et al., 2007).

A disfunção do tecido adiposo, observada na obesidade, também está intimamente relacionada a outra condição ligada à metainflamação e que contribui diretamente para o desenvolvimento das comorbidades: o estresse oxidativo. Resultante do desbalanço entre substâncias oxidantes e antioxidantes, o estresse oxidativo leva à geração excessiva de radicais livres, que incluem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, as quais realizam a oxidação de biomoléculas que são encontradas em excesso na obesidade (FERREIRA et al., 2007; YEUM et al., 2004).

A sobrecarga de lipídeos e carboidratos na obesidade leva a um aumento do metabolismo celular. Assim, o aumento expressivo de algum desses substratos faz com que haja maior fluxo de elétrons na cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria. Em virtude disso, se estabelece uma hipóxia (diminuição no aporte de oxigênio) relativa por conta da maior necessidade de oxidação de nutrientes, que culmina na geração de uma quantidade anormal de espécies reativas de oxigênio, levando ao estado de estresse oxidativo e potencializando a produção de citocinas inflamatórias (QATANANI; LAZAR, 2007). Ademais, os sistemas celulares – como os antioxidantes mitocondriais - que mantêm a homeostasia das espécies reativas encontram-se down-regulados na obesidade em virtude da sobrecarga nutricional e pressão inflamatória exercida pelas citocinas, o que leva à acumulação de biomoléculas oxidadas (HAUCK et al., 2019).

Dentre as biomoléculas oxidadas pelo estresse oxidativo encontram-se moléculas de DNA, açúcares, lipídeos e proteínas (FRANCISQUETI et al., 2017b). O efeito do excesso das espécies reativas de oxigênio sobre as moléculas de DNA se traduz em instabilidade genômica, gerada tanto por danos em bases nitrogenadas e/ou nucleotídeos quanto por quebras nas fitas que compõem a molécula (RANI et al., 2016). A oxidação de açúcares, denominada glicoxidação, gera produtos como o glioxal (GO) e o metilglioxal (MGO) (FRANCISQUETI et al., 2017b; RANI et al., 2016). Ainda neste contexto, a oxidação de lipídeos, denominada peroxidação lipídica, gera produtos como glioxal (GO), acroleína (ACR), 4- hidroxí-nonenal (HNE) e o malondialdeído (MDA) (FRANCISQUETI et al., 2017b). Esses produtos podem interagir com proteínas, ligando-se a aminoácidos como prolina, arginina, lisina, histidina, cisteína e formando grupos carbonila. À formação desses adutos lipídeo-proteicos denomina-se carbonilação proteica, a qual se trata de uma reação irreversível que leva a mudanças

estruturais e funcionais nas proteínas, comprometendo suas funções biológicas (ALDINI et al., 2007).

Diante do exposto, torna-se relevante estudar intervenções farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da obesidade – e consequentemente da metainflamação e estresse oxidativo a ela relacionados. Dentre as ferramentas não farmacológicas estudadas, destaca-se o exercício físico.

Dentre os efeitos benéficos que a prática de exercícios físicos promove está a biogênese mitocondrial, que possibilita um maior consumo de ácidos graxos e evita a sobrecarga metabólica que exacerba a produção de espécies reativas de oxigênio na obesidade (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; ROBERTS et al., 2006). Assim, o exercício pode atenuar a obesidade ao aumentar o gasto calórico total, promovendo um balanço energético negativo associado à menor ingestão e maior gasto calórico (SWIFT et al., 2018).

Um estudo conduzido por Petersen et al. (2005) concluiu que a prática regular de exercícios protege contra doenças associadas com inflamação crônica sistêmica de baixo grau. Esse efeito a longo prazo do exercício pode ser atribuído à resposta anti-inflamatória induzida por um período de exercício agudo, que é parcialmente mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético. As concentrações fisiológicas de IL-6 estimulam a produção das citocinas anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e inibem a produção da citocina pró-inflamatória TNF- α . Ademais, a IL-6 estimula a lipólise e a oxidação de gordura e os efeitos anti-inflamatórios do exercício podem, ainda, oferecer proteção contra a resistência à insulina induzida por TNF- α (PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Um outro benefício dos exercícios físicos diz respeito à capacidade antioxidante exercida por eles. Os antioxidantes são substâncias capazes de interceptar radicais livres – através da doação de átomos de hidrogênio - gerados tanto pelo metabolismo celular quanto por fontes exógenas, impedindo assim a oxidação de biomoléculas e a perda da integridade celular (SIES, 1993). Durante a prática de exercícios, há um aumento agudo na geração de espécies reativas de oxigênio e, como resposta fisiológica adaptativa, há a maior transcrição dos fatores Nrf1 e Nrf2 (nuclear respiratory factor -1 and -2) que, uma vez ativados, promovem a produção de enzimas antioxidantes mitocondriais, protegendo o indivíduo dos potenciais desfechos patológicos do estresse oxidativo (MUTHUSAMY et al., 2012; OH et al., 2013; OKADA et al., 2008).

Os efeitos terapêuticos dos exercícios sobre o estresse oxidativo na obesidade são bem estabelecidos em diversos estudos que envolvem plasma, coração, fígado e músculos

esqueléticos, como o sóleo (AZIZBEIGI et al., 2015; EFFTING et al., 2019; FARZANEGI et al., 2019; KRAUSE et al., 2014; LI et al., 2015). No entanto, existem lacunas a respeito dos efeitos do exercício sobre o estresse oxidativo no tecido adiposo, o que é contraintuitivo, uma vez que o tecido adiposo, principalmente visceral, se encontra no cerne da obesidade.

Embora a maioria dos trabalhos utilize protocolos de exercícios aeróbicos, é possível observar um aumento no número de estudos que empregam protocolos de exercícios resistidos. Contudo, não existem muitos trabalhos que empreguem ambos os protocolos, comparem e elucidem seus efeitos no tecido adiposo, o que representa mais uma lacuna e evidencia a necessidade de estudos a esse respeito, para que se desenvolvam estratégias terapêuticas mais assertivas e holísticas. Uma forma de se estudar o efeito do exercício sobre o TA é através da dosagem dos marcadores de estresse oxidativo. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é avaliar o efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre indicadores do estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal de ratos obesos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre indicadores de estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal de ratos obesos.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a obesidade em modelo animal;
- Avaliar os efeitos dos diferentes modelos de exercício físico nos parâmetros relacionados ao status nutricional e composição corporal;
- Descrever a presença das comorbidades da obesidade e verificar se os exercícios aeróbico e resistido tiveram efeito na redução destas;
- Mensurar os efeitos dos exercícios aeróbico e resistido na peroxidação lipídica (MDA) e carbonilação de proteína no tecido adiposo epididimal em modelo animal de obesidade.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais e delineamento experimental

Foram utilizados ratos Wistar machos (n=60), com 21 dias de idade, provenientes do Biotério da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais com enriquecimento do ambiente - proporcionado através do acréscimo de duas folhas de papel toalha amassada - com a finalidade de promover qualidade de vida dos animais e estimulação de atividade - e sob temperatura ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade controladas ($55\pm 5\%$), em ciclo de iluminação claro-escuro (12-12hs), seguindo as recomendações do *Guide to the Care and Use of Experimental Animals* (CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. et al., 1993). As ofertas de ração e água foram *ad libitum*. O estudo foi submetido para aprovação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP, São Paulo, Brasil, protocolo nº 1333/2019.

Após a aclimatização - até atingirem peso de aproximadamente 180 gramas recebendo dieta e água padrão do biotério - os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=30 animais/grupo) para receberem ração controle + água natural (dieta controle) ou ração rica em carboidratos simples e gordura + água de beber acrescida de 25% de sacarose (dieta High Sugar-Fat), compondo os grupos controle (C) e High Sugar-Fat (HSF), respectivamente (FRANCISQUETI et al., 2017).

Os animais receberam as dietas durante todo o período experimental. Na 20ª semana foram avaliados quanto à obesidade, caracterizada pelo aumento do peso corporal. Confirmada a obesidade, os animais foram redistribuídos em seis grupos experimentais (n=10 animais/grupo), respeitando a homogeneidade entre os grupos que receberam a dieta controle e os grupos que receberam a dieta HSF, formando então, os grupos controle (C), controle + exercício físico aeróbico (C+EFA), controle + exercício físico resistido (C+EFR), high-sugar-sat (HSF), HSF+ exercício físico aeróbico (HSF+EFA) e HSF+ exercício físico resistido (HSF+EFR). Os animais dos grupos C+EFA e HSF+EFA foram submetidos ao exercício físico aeróbico e os animais dos grupos C+EFR e HSF+EFR ao exercício físico resistido, ambos por 8 semanas. A representação esquemática do delineamento experimental é apresentada na Figura 1. No fim do experimento (28ª semana), foram realizadas as avaliações *in vivo* e, em seguida, os animais foram eutanasiados para a coleta do sangue total e dos depósitos de gordura, o material que foi aliquotado e armazenado em freezer -80°C para realização de análises.

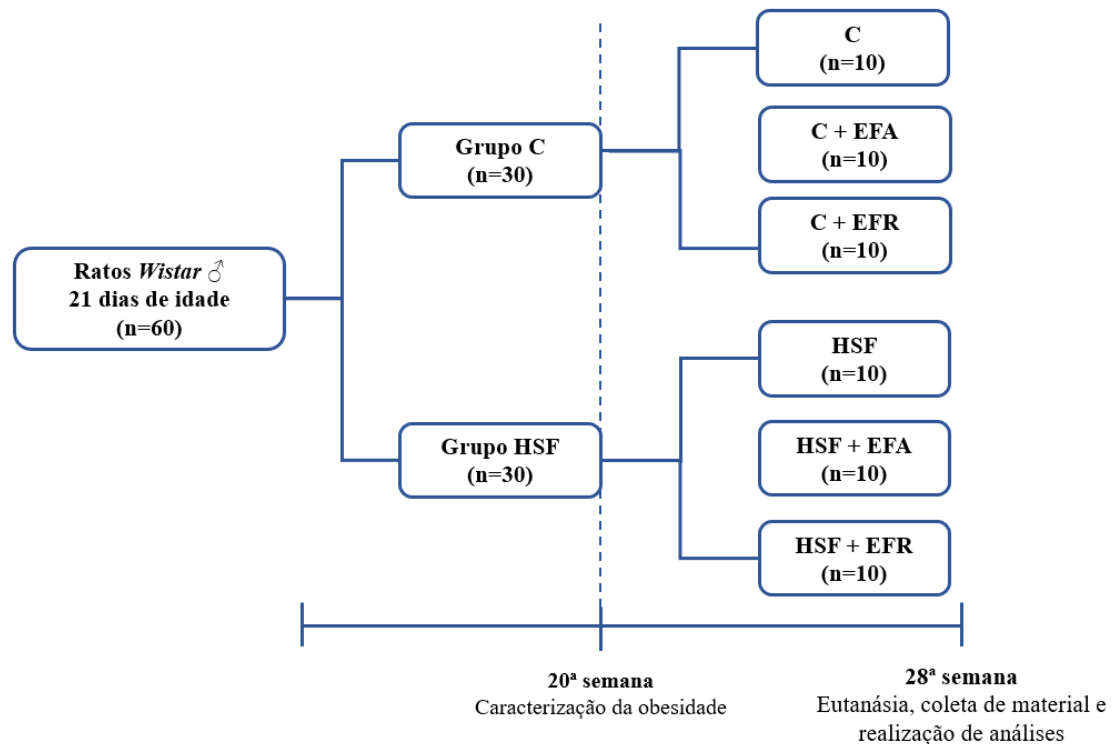


Figura 1. Representação esquemática do delineamento experimental.

3.2. Protocolo de Treinamento Físico

3.2.1. Adaptação ao ambiente de treinamento dos exercícios aeróbico e resistido

A fase de adaptação tem como finalidade fazer com que o animal se familiarize ao ambiente de treino e, conseqüentemente, minimizar o estresse dos roedores.

Para a adaptação ao ambiente de treinamento do exercício aeróbico, o rato foi colocado para correr em esteira ergométrica (Modelo 2506 - AVS Projetos – São Carlos, São Paulo, Brasil) por três dias na velocidade de 5m/min com incremento gradual do tempo de corrida, começando em 5 minutos, seguidos de 10 minutos e por fim 15 minutos.

Para a familiarização ao ambiente de treino resistido, o animal foi estimulado a subir a escada (1,00 X 0,20m, grade de 0,5cm e 80° de inclinação) de forma gradual. Inicialmente, o rato foi colocado na câmara localizada no topo da escada (20x20x20 cm) onde permaneceu por 60 segundos, para perceber que o ambiente não representava ameaça. Na primeira tentativa de subida, o animal foi posicionado na porção mais alta da escada, próximo à porta da câmara. Na segunda tentativa, o animal foi posicionado no meio da escada, e na terceira tentativa, colocado na base da escada - esse processo foi repetido 3 vezes. No terceiro e quarto dias de adaptação, o animal passou a realizar 4 subidas de escada, sendo que nas duas últimas subidas foi colocado

na base da escada e estimulado a subir a escada em sua totalidade. Ainda no quarto dia foi colocado o aparato de carga no rabo do animal (GOMES et al., 2020; LEITE et al., 2013).

3.2.2. Teste de esforço do treinamento dos exercícios aeróbico e resistido

O teste de esforço aeróbico consistiu em corrida em esteira ergométrica, sendo iniciado na velocidade de 6 m/min, com incrementos de 3 m/min a cada três minutos, até a exaustão do animal. A velocidade de exaustão foi então registrada. A Figura 2 mostra a representação esquemática do teste de esforço aeróbico. O teste de esforço aeróbico foi realizado no início e no final do protocolo de exercício, a fim de verificar a efetividade do protocolo de treinamento, bem como ao final da terceira e quinta semana para ajuste da intensidade do treino.

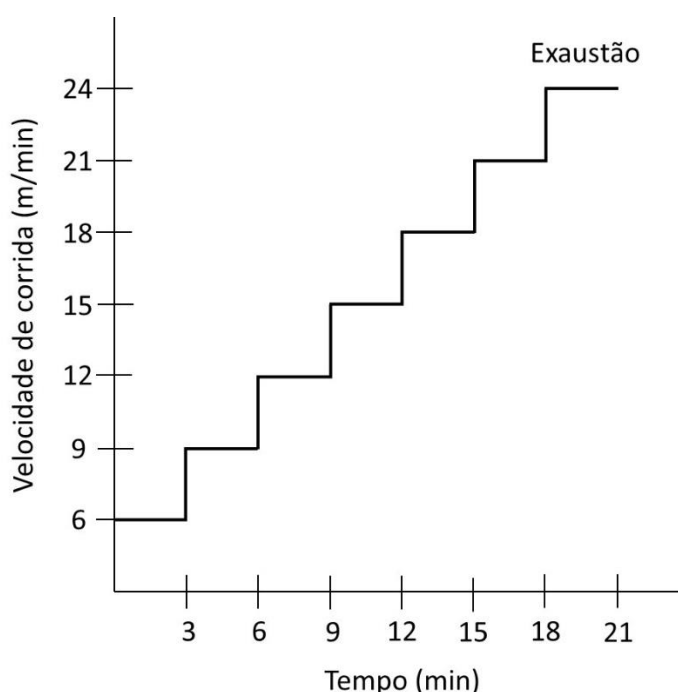


Figura 2- Representação esquemática do teste de esforço aeróbico.

O teste de esforço do treinamento resistido constituiu-se da avaliação da capacidade de carga máxima. A capacidade de carga máxima foi avaliada para cada rato por meio de subidas em escada com aumento progressivo da carga. Inicialmente, foi colocado peso correspondente a 75% do peso corporal do animal e, progressivamente, foi acrescido um peso adicional de 15% do peso corporal até que o rato não conseguisse subir todos os degraus. Quando o rato não foi capaz de subir todos os degraus com a carga inicial de 75% do peso corporal, essa foi reduzida em 15%. A falha foi determinada quando o rato não conseguiu progredir na escada após três estímulos sucessivos para a cauda. A maior carga com a qual o rato foi capaz de subir o

comprimento total da escada foi considerada sua capacidade máxima de carga (GOMES et al., 2020; LEITE et al., 2013). O teste de esforço resistido foi realizado no início e no final do protocolo de treinamento, a fim de verificar a efetividade do protocolo de exercício e ao final da segunda, quarta e sexta semanas de treinamento para ajuste da carga.

3.2.3. Descrição do Exercício Aeróbico e Resistido

Para o exercício aeróbico foi utilizado o protocolo de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), que consistiu em corrida em esteira ergométrica, com sessões de treinamento de 60 minutos fracionados em 2 intensidades: 8 min a uma velocidade correspondente a 80% da velocidade de exaustão (obtida no teste de esforço) e 2 min a uma velocidade correspondente a 20% da velocidade de exaustão. O protocolo foi realizado cinco vezes na semana (segunda, terça, quarta, quinta e sexta-feira), no período matutino, e teve duração de oito semanas. (NEVES et al., 2017). A Tabela 1 mostra o protocolo de treinamento aeróbico.

Tabela 1 - Protocolo de treinamento aeróbico

Teste de esforço inicial		
Semanas	Velocidade (m/min)	Tempo (min)
1 ^a	80% 8' e 20% 2'	30
2 ^a	80% 8' e 20% 2'	40
3 ^a	80% 8' e 20% 2'	50
Teste de esforço		
4 ^a	80% 8' e 20% 2'	60
5 ^a	80% 8' e 20% 2'	60
Teste de esforço		
6 ^a	80% 8' e 20% 2'	60
7 ^a	80% 8' e 20% 2'	60
8 ^a	80% 8' e 20% 2'	60
Teste de esforço final		

O protocolo de treinamento resistido foi realizado cinco vezes na semana (segunda, terça, quarta, quinta e sexta-feira), e as sessões de treinamento consistiram em quatro subidas na escada, com aumento gradativo da carga, correspondente a 50%, 75%, 90% e 100% da carga

máxima, previamente estabelecida para cada rato pelo teste de esforço. Entre cada subida de escada houve um período de recuperação de sessenta segundos, durante o qual o rato foi mantido na câmara localizada no topo da escada. Na Tabela 2 é apresentado o protocolo de treinamento resistido.

Tabela 2 – Protocolo de treinamento resistido

Teste de esforço		
Semanas	Carga (g)	Número de subidas
1 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
2 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
Teste de esforço		
3 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
4 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
Teste de esforço		
5 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
6 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
Teste de esforço		
7 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
8 ^a	50%, 75%, 90% e 100% cap. máx.	4
Teste de esforço		

3.3. Composição de dietas

O presente trabalho utilizou o modelo animal de obesidade induzida por dieta. A dieta utilizada foi desenvolvida pelo nosso grupo de estudo e está descrita a seguir (Tabela 3) (FRANCISQUETI et al., 2017a, 2017c; FRANCISQUETI-FERRON et al., 2021).

Tabela 3 – Composição das dietas controle (C) e High-Sugar-Fat (HSF)¹.

Ingredientes	Dietas	
	Controle	HSF
Farelo de soja (g/kg)	335	340
Sorgo (g/kg)	278	80
Casca de soja (g/kg)	188,5	116,7
Dextrina (g/kg)	146,5	20
Sacarose (g/kg)	-	80
Frutose (g/kg)	-	180
Óleo de soja (g/kg)	24	-

Banha (g/kg)	-	154,3
Minerais (g/kg)	25	25
Sal (g/kg)	4	8
Componentes		
Proteína (%)	20	16
Carboidrato (%)	60	70
Gordura (%)	4	14,6
% Energia de proteínas	22,85	13,45
% Energia de carboidratos	66,78	58,69
% Energia de gordura	10,37	27,8
Energia (kcal/g)	3,59	4,35

¹Aos animais do grupo HSF foi acrescido 25% de sacarose na água de beber.

3.4. Caracterização do estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado através do consumo de ração, água e calórico, peso corporal e cálculo do índice de adiposidade (IA). Os animais tiveram o peso corporal aferido semanalmente. A ingestão hídrica, o consumo de ração e o consumo calórico foram calculados diariamente. A ingestão calórica foi determinada pela ingestão alimentar multiplicada pelo valor energético de cada dieta ($[g \times kcal]$) e, para o grupo HSF, o cálculo de consumo calórico incluiu a ingestão de água contendo sacarose. Ao final do período experimental, os depósitos de gordura epididimal, visceral e retroperitoneal foram dissecados e pesados. O índice de adiposidade (%) foi calculado pela soma dos depósitos normalizada pelo peso corporal e multiplicada por 100 $[(epididimal+retroperitoneal+visceral) / \text{peso corporal} \times 100]$.

3.5. Marcadores Bioquímicos

Após jejum de 8 horas, amostras de sangue total foram coletadas com anticoagulante EDTA na proporção de 0,1 mL para cada 5 mL de sangue e centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para obtenção do plasma e aferição de concentrações de insulina, triglicerídeos e colesterol HDL. Todas essas mensurações foram realizadas por método enzimático colorimétrico utilizando kits comerciais (BioClin®, Belo Horizonte, MG, Brasil) em equipamento bioquímico automatizado (BS-200 Mindray, China). O modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance - HOMA-IR) foi utilizado como um índice de resistência à insulina, calculado de acordo com a fórmula: $HOMA-IR = (\text{glicose de jejum (mmol/L)} \times \text{insulina de jejum (}\mu\text{U/mL)}) / 22,5$. A glicemia foi aferida *in vivo* em uma amostra de sangue caudal com o auxílio de um glicosímetro portátil (ACCU - CHEK - Active).

3.6. Pressão arterial sistólica

A análise da pressão arterial sistólica caudal foi realizada por meio da técnica de pletismografia de cauda, utilizando-se eletroesfigmomanômetro *Narco Bio-System®* PE 300, modelo 709-0610 (International Biomedical, Inc, Houston, TX, USA). Este método não permite avaliar a pressão arterial diastólica. Os animais foram aquecidos (38°C) durante 5 minutos em uma caixa de madeira (50x40 cm) forrada com maravalha de *Pinus* autoclavada, com a finalidade de causar vasodilatação da artéria caudal. Em seguida, o manguito conectado a transdutor de pulso foi acoplado à cauda do animal, sendo posteriormente insuflado (200 mmHg) e desinsuflado, respectivamente, para registro das pulsações arteriais. Os registros foram coletados em polígrafo Gould RS 3200 (Gould Instrumenta Valley View, Ohio, USA). A média de três leituras de pressão foi registrada e utilizada para cada animal.

3.7. Avaliação de marcadores do estresse oxidativo no tecido adiposo epididimal

Para a realização das análises dos marcadores de estresse oxidativo, aproximadamente 100mg de tecido adiposo epididimal foi homogeneizado com solução de PBS, pH=7.4 (1:10; P/V) usando um homogeneizador Bullet Blender® (Bullet Blender®, Next Advance, Inc., NY, USA). Após a homogeneização, foi realizada centrifugação a 3.000 rpm 4°C por 10 minutos e então foi coletado o sobrenadante para a dosagem da concentração de malondialdeído, carbonilação proteica e proteínas totais.

3.7.1. Malondialdeído (MDA)

Para a quantificação do malondialdeído (MDA), foram utilizados 200 µL de plasma para 750 µL de ácido tricloroacético 10% para precipitação de proteínas. Em seguida, as amostras foram centrifugadas (3000 rpm; por 5 minutos; Eppendorf® Centrifuge 5804-R, Hamburg, Germany) e o sobrenadante retirado. Foi adicionado ao sobrenadante ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67% na proporção (1:1) e, em seguida, as amostras foram aquecidas durante 45 minutos em banho Maria a 100°C. Após esse período, o MDA terá reagido com o TBA na proporção 1:2 MDA-TBA e, após resfriamento, foi realizada a leitura a 535 nm em leitor de microplaca Spectra Max 190 (Molecular Devices®, Sunnyvale, CA, USA). A concentração de MDA foi obtida através do coeficiente de extinção molar ($1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e das absorbâncias das amostras, sendo que o resultado final foi expresso em nmol/g de proteína.

3.7.2. Carbonilação de proteínas

A carbonilação proteica foi quantificada por método adaptado de Mesquita et al. (2014) em 100 μ L de sobrenadante do tecido adiposo para 100 μ L 2,4- dinitrofenilhidrazina (DNPH) (10 mM em HCl 2 M) (MESQUITA et al., 2014). As amostras foram incubadas por 10 minutos em temperatura ambiente e, posteriormente, foi adicionado 50 μ L de NaOH (6 M) e incubadas novamente por 10 minutos em temperatura ambiente. Após esse período, foi realizada a leitura a 450 nm em leitor de microplaca Spectra Max 190 (Molecular Devices®, Sunnyvale, CA, USA) e o resultado foi obtido em nmol/mg de proteínas, a partir da absorbância das amostras e do coeficiente de extinção molar (22000 M⁻¹ cm⁻¹).

3.7.3. Dosagem de proteínas totais

As proteínas totais foram dosadas nos homogenatos por método colorimétrico-enzimático (BioClin, Quibasa Química Básica Ltda., Belo Horizonte, MinasGerais, Brasil) e lidas em espectrofotômetro (Chemistry Analyzer BS-200, MindrayMedical International Limited, Shenzhen, China) a 545nm. As concentrações de MDA e carbonilação de proteína foram corrigidas pelas proteínas totais.

3.8. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando SigmaStat versão 2.0 (JandelScientific Software, San Rafael, CA, USA). Os dados paramétricos foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão e os não paramétricos em mediana e percentis 25% e 75%. As comparações entre os grupos foram realizadas por ANOVA Two Way, complementada com o teste post-hoc de Tukey ou ANOVA on Ranks complementada com teste post-hoc de Dunn's. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

A figura 3 apresenta os dados do teste de esforço aeróbico e resistido inicial e final de ratos obesos. No teste de esforço aeróbico inicial, determinado pela velocidade de exaustão em m/min, o grupo HSF apresentou menor tolerância ao esforço quando comparado ao grupo C (Figura 3A), exibindo menor velocidade de exaustão (m/min), ao passo que a tolerância ao esforço entre os outros grupos (C vs. C+EFA; HSF vs. HSF+EFA; C+EFA vs. HSF+EFA), foi semelhante, com velocidades de exaustão próximas entre si. No teste de esforço inicial para o protocolo de exercício físico resistido, determinado pela capacidade de carga máxima em gramas, não houve significância estatística para nenhuma das comparações possíveis (C vs. HSF; C vs. C+EFR; HSF vs. HSF+EFR; C+EFR vs. HSF+EFR), sendo que todos os grupos apresentaram valores de capacidades de carga máxima semelhantes entre si (Figura 3B).

No teste de esforço final para o protocolo de exercício físico aeróbico, o grupo HSF continuou apresentando menor tolerância ao esforço em relação ao grupo C (Figura 3C). O grupo C+EFA, por sua vez, apresentou maior tolerância ao esforço – e consequentemente maior velocidade de exaustão – em comparação ao grupo C (Figura 3C), que não realizou o exercício. Já o grupo HSF+EFA apresentou menor tolerância ao esforço em comparação ao grupo C+EFA (Figura 3C), exibindo uma velocidade de exaustão inferior a esse, contudo apresentou maior tolerância ao esforço em relação ao grupo HSF (Figura 3C), que não realizou o exercício. Com relação ao teste de esforço final para o protocolo de exercício físico resistido, o grupo C+EFR apresentou maior tolerância ao esforço – e consequentemente maior capacidade de carga máxima – em relação ao grupo C (Figura 3D), que não realizou o exercício. A mesma situação é observada para a comparação entre os grupos HSF e HSF+EFR, sendo que o grupo treinado apresentou maior tolerância ao esforço em relação ao não treinado (Figura 3D). Os dois grupos que não realizaram nenhum tipo de exercício, C e HSF, apresentaram valores de capacidades de carga máxima próximos entre si, exibindo, portanto, tolerância ao esforço semelhante (Figura 3D).

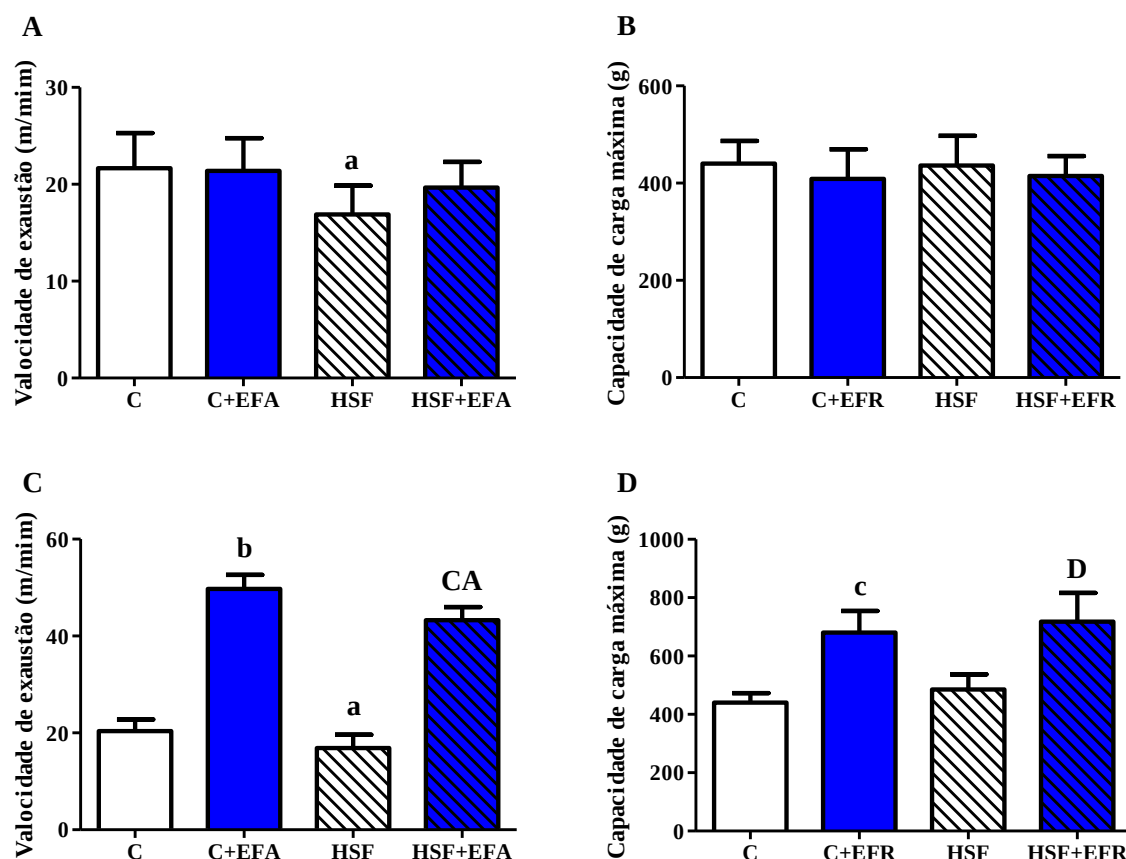


Figura 3 - Teste de esforço aeróbico e resistido inicial e final de ratos obesos. A Figura 3A e 3B apresentam os testes de esforço aeróbico e resistido inicial, respectivamente; As figuras 3B e 3D apresentam os testes de esforço aeróbico e resistido final respectivamente; C, grupo controle; C+EFA, grupo exercício físico aeróbico; C+EFR, grupo exercício físico resistido; HSF, grupo high-sugar-fat; HSF+EFA, grupo high-sugar-fat com exercício físico aeróbico; HSF+EFR, grupo high-sugar-fat com exercício físico resistido. Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrão. a indica $p < 0,05$ para a comparação entre C vs. HSF; b indica $p < 0,05$ para a comparação entre C vs. C+EFA; c indica $p < 0,05$ para a comparação entre C vs. C+EFR; A indica $p < 0,05$ para a comparação entre C+EFA vs. HSF+EFA; C indica $p < 0,05$ para a comparação entre HSF vs. HSF+EFA; D indica $p < 0,05$ para a comparação entre HSF vs. HSF+EFR (ANOVA Two Way seguida de teste post-hoc de Tukey).

A Tabela 3 apresenta os dados referentes às variáveis nutricionais e antropométricas de ratos obesos. Nas comparações entre os grupos que receberam a dieta controle (C+EFA vs. C e C+EFR vs. C e C+EFA vs. C+EFR), os exercícios aeróbico e resistido não alteraram os parâmetros de peso corporal (PC), consumo de ração, água e calórico, bem como não alteraram o peso dos tecidos adiposos epididimal (TAE), retroperitoneal (TAR) e visceral (TAV), e índice de adiposidade (IA). O grupo HSF teve menor consumo de ração quando comparado ao grupo C, no entanto apresentou elevação do PC, do consumo de água e calorias, bem como aumento do TAE e IA; por outro lado, não apresentou elevação do TAR e TAV. O grupo HSF+EFA apresentou menor consumo de ração quando comparado ao grupo C+EFA, em contrapartida a ingestão hídrica e calórica, o peso de TAE, TAR e TAV, bem como índice de adiposidade se

apresentaram elevados e não foi detectada diferença estatística em relação ao PC para esta mesma comparação. Por outro lado, o exercício aeróbico reduziu o PC do grupo HSF+EFA quando comparado ao grupo HSF, bem como o consumo calórico. O grupo HSF+EFR também apresentou menor consumo de ração, ao mesmo tempo que aumentou os parâmetros de peso corporal, consumo de água, consumo de calorias, peso de todos os depósitos de gordura e índice de adiposidade, em relação ao respectivo grupo controle (C+EFR), mesmo tendo consumo de ração reduzido. Quando comparado ao grupo HSF+EFA, o grupo HSF+EFR denotou aumento nos parâmetros de consumo de água, peso do TAE e índice de adiposidade. Por outro lado, o exercício físico resistido reduziu o consumo calórico, no grupo HSF+EFR, em relação ao grupo não treinado, HSF.

Tabela 3 – Efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre as variáveis nutricionais e antropométricas de ratos obesos.

Variáveis	Grupos					
	C	C+EFA	C+EFR	HSF	HSF+EFA	HSF+EFR
PC (g)	533 ± 43,7	486 ± 41,1	485 ± 66,5	610 ± 89,2 ^a	539 ± 68,8 ^c	561 ± 35,2 ^b
Ração (g/dia)	22,8 (22,5-25,1)	22,3 (21,1-24,1)	20,3 (19,2-24,4)	10,1 (9,75-12,0) ^a	8,84 (6,34-10,3) ^A	7,91 (7,68-8,13) ^B
Água (ml/dia)	39,5 ± 4,6	41,3 ± 3,0	37,1 ± 3,4	59,9 ± 6,5 ^a	53,6 ± 9,0 ^A	60,2 ± 5,0 ^{EB}
Calorias (kcal/dia)	85,4 ± 7,0	80,7 ± 7,0	76,2 ± 12,0	111 ± 14,5 ^a	92,4 ± 12,0 ^{CA}	95,0 ± 6,4 ^{DB}
TAE (g)	7,63 ± 1,84	5,36 ± 1,11	6,80 ± 1,86	13,4 ± 5,0 ^a	12,1 ± 3,58 ^A	16,7 ± 5,57 ^{EB}
TAR (g)	9,15 (7,80-13,2)	4,29 (3,39-6,02)	6,81 (5,57-7,87)	21,7 (17,3-34,4)	19,7 (18,3-20,1) ^A	25,2 (20,8-33,5) ^B
TAV (g)	4,81 (3,70-6,56)	2,50 (2,20-4,26)	4,07 (3,39-5,00)	10,0 (8,01-15,3)	9,33 (6,62-9,85) ^A	11,4 (8,81-13,6) ^B
IA (%)	4,52 ± 1,20	2,74 ± 0,91	3,85 ± 0,49	8,03 ± 2,2 ^a	7,48 ± 1,30 ^A	9,81 ± 2,27 ^{EB}

PC, peso corporal; TAE, tecido adiposo epididimal; TAR, tecido adiposo retroperitoneal; TAV, tecido adiposo visceral; IA, índice de adiposidade. C, grupo controle; C+EFA, grupo exercício físico aeróbico; C+EFR, grupo exercício físico resistido; HSF, grupo high-sugar-fat; HSF+EFA; grupo high-sugar-fat com exercício físico aeróbico; HSF+EFR; grupo high-sugar-fat com exercício físico resistido. Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25% e 75%). a indica $p < 0,05$ para a comparação entre C vs. HSF; A indica $p < 0,05$ para a comparação entre C+EFA vs. HSF+EFA; B indica $p < 0,05$ para a comparação entre C+EFR vs. HSF+EFR; C indica $p < 0,05$ para a comparação entre HSF vs. HSF+EFA; D indica $p < 0,05$ para a comparação entre HSF vs. HSF+EFR; E indica $p < 0,05$ para a comparação entre HSF+EFA vs. HSF+EFR (ANOVA Two Way seguida de teste post-hoc de Tukey ou ANOVA on Ranks seguido de teste post-hoc de Dunn's).

A Tabela 4 apresenta os dados referentes às comorbidades associadas à obesidade. Os exercícios aeróbico e resistido não alteraram os parâmetros de glicemia, insulina, HOMA-IR, HDL, triglicerídeos (TG) e pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos que receberam a dieta controle (C+EFA vs. C e C+EFR vs. C e C+EFA vs. C+EFR). O grupo HSF apresentou aumento nos parâmetros de insulina, HOMA-IR, TG e PAS quando comparado ao grupo C; não foi detectada alteração significativa para glicemia e HDL para esta mesma comparação. O grupo HSF+EFA exibiu aumento nos parâmetros de glicemia, insulina, TG e PAS, quando comparado ao respectivo grupo controle (C+EFA) e, em contrapartida, os valores de HOMA-IR e HDL não apresentaram alteração estatística. O grupo HSF+EFR, quando comparado ao

respectivo grupo controle (C+EFR), teve aumento nos parâmetros de glicemia, insulina, HOMA-IR, TG e PAS, exceto de HDL, que se manteve semelhante. Por fim, não foi detectada nenhuma diferença estatística entre os exercícios aeróbico e resistido nos grupos que receberam a dieta HSF.

Tabela 4 - Efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre as comorbidades associadas à obesidade em ratos obesos.

Variáveis	Grupos					
	C	C+EFA	C+EFR	HSF	HSF+EFA	HSF+EFR
Glicemia (mg/dL)	92,8 ± 9,11	83,0 ± 11,1	89,0 ± 10,1	99,6 ± 9,90	96,3 ± 13,5 ^A	103 ± 8,58 ^B
Insulina (ng/ml)	0,26 ± 0,13	0,53 ± 0,43	0,33 ± 0,15	0,72 ± 0,29 ^a	0,85 ± 0,28 ^A	0,70 ± 0,31 ^B
HOMA-IR	2,40 ± 1,32	4,56 ± 4,03	3,29 ± 1,70	7,18 ± 3,00 ^a	7,17 ± 1,84	7,13 ± 3,24 ^B
HDL (mg/dL)	19,1 ± 3,51	19,1 ± 4,10	19,1 ± 3,30	22,1 ± 4,29	23,1 ± 4,76	22,2 ± 3,58
TG (mg/dL)	43,5 ± 14,8	31,9 ± 9,48	38,6 ± 10,9	77,0 ± 29,4 ^a	75,3 ± 20,9 ^A	83,9 ± 29,5 ^B
PAS (mmHg)	118 ± 8,39	125 ± 10,2	126 ± 6,42	145 ± 9,74 ^a	140 ± 3,20 ^A	141 ± 7,04 ^B

HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HDL, high density lipoprotein; TG, triglicerídeos; PAS, pressão arterial sistólica. C, grupo controle; C+EFA, grupo exercício físico aeróbico; C+EFR, grupo exercício físico resistido; HSF, grupo high-sugar-fat; HSF+EFA, grupo high-sugar-fat com exercício físico aeróbico; HSF+EFR, grupo high-sugar-fat com exercício físico resistido. Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25% e 75%). a indica p<0,05 para a comparação entre C vs. HSF; A indica p<0,05 para a comparação entre C+EFA vs. HSF+EFA; B indica p<0,05 para a comparação entre C+EFR vs. HSF+EFR (ANOVA Two Way e teste de Tukey).

A Tabela 5 apresenta os dados referentes aos marcadores de estresse oxidativo de ratos obesos. Com relação ao parâmetro de carbonilação proteica, não foi detectada diferença estatística para qualquer comparação possível. Quanto aos valores de malondialdeído, foi observado aumento significativo desse parâmetro no grupo HSF+EFR, quando comparado ao C+EFR; para as demais comparações não foram observadas alterações significativas.

Tabela 5 - Efeito dos exercícios aeróbico e resistido sobre os marcadores de estresse oxidativo de ratos obesos.

Variáveis	Grupos					
	C	C+EFA	C+EFR	HSF	HSF+EFA	HSF+EFR
MDA (nmol/mg)	11,8 (9,41-15,7)	10,7 (4,35-12,7)	5,69 (4,68-9,34)	9,36 (7,12-14,6)	7,08 (6,18-10,8)	17,0 (12,2-51,3) ^B
Carbonilação (nmol/mg)	17,4 (15,3-19,5)	13,6 (8,05-23,8)	15,7 (11,0-18,7)	14,8 (14,2-25,2)	14,8 (12,4-18,5)	15,7 (11,9-25,5)

MDA, malondialdeído. C, grupo controle; C+EFA, grupo exercício físico aeróbico; C+EFR, grupo exercício físico resistido; HSF, grupo high-sugar-fat; HSF+EFA, grupo high-sugar-fat com exercício físico aeróbico; HSF+EFR, grupo high-sugar-fat com exercício físico resistido. Dados apresentados

em média $\pm$ desvio padrão ou mediana (percentis 25% e 75%). B indica $p < 0,05$ para a comparação entre C+EFR vs. HSF+EFR (ANOVA on Ranks seguida de teste post-hoc de Dunn's).

5. DISCUSSÃO

Esse trabalho objetivou avaliar os efeitos dos diferentes modelos de exercício físico (aeróbico e resistido) sobre a peroxidação lipídica (formação de malonaldeído [MDA]) e carbonilação proteica no tecido adiposo epididimal em modelo animal de obesidade induzida por dieta rica em açúcares e gordura (high sugar-fat-diet [HSF]). O modelo animal utilizado neste estudo foi eficaz em induzir a obesidade, caracterizada pelo ganho de peso corporal e aumento no índice de adiposidade – diretamente relacionado ao aumento dos pesos dos depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal e visceral – nos animais tratados com a dieta HSF. Além disso, o modelo induziu resistência à insulina (HOMA-IR aumentada), hipertrigliceridemia e elevação da pressão arterial sistólica, alterações consideradas comorbidades da obesidade. Esses achados corroboram os estudos do grupo, em que as mesmas alterações são observadas, reforçando assim a eficácia do modelo e a reprodutibilidade desse (FERRON et al., 2018, 2019; FRANCISQUETI-FERRON et al., 2021; SIQUEIRA et al., 2021).

Um achado interessante desse estudo foi que os ratos tratados com a dieta HSF, apesar de terem consumido menos ração quando comparados ao grupo controle, tiveram o consumo calórico diário aumentado, o que é explicado pela maior ingestão hídrica de água contendo sacarose, bem como pela maior densidade calórica da ração, levando ao desbalanço nutricional observado nesses grupos (em que a oferta de calorias excedeu o gasto calórico diário), padrão também observado nos estudos do grupo. O estudo desenvolvido por Ferron et al. (2019), cujo objetivo foi testar se a oleoresina de tomate seria capaz de recuperar a função cardíaca ao melhorar a resposta β -adrenérgica em modelo de obesidade, corrobora o achado de aumento no consumo calórico de ratos que consumiram dieta HSF (FERRON et al., 2019). Já o estudo conduzido por Francisqueti et al. (2017), cujo objetivo foi avaliar a manifestação da síndrome metabólica e inflamação do tecido adiposo de ratos submetidos à dieta HSF em função do tempo, corrobora o achado de menor consumo de ração (FRANCISQUETI et al., 2017c). Um outro estudo desenvolvido por Francisqueti et al. (2017), cujo objetivo foi investigar o efeito do gama-oryzanol como agente terapêutico para prevenção da síndrome metabólica

cardiorrenal em animais submetidos à dieta HSF, corrobora o achado de maior ingestão hídrica (FRANCISQUETI et al., 2017a).

Voltando o olhar para os efeitos dos exercícios físicos aeróbico e resistido, os protocolos utilizados no presente estudo se mostraram eficazes, uma vez que os grupos exercitados apresentaram melhor tolerância ao esforço que os grupos não exercitados. Com relação aos efeitos dos exercícios sobre as variáveis caracterizadoras da obesidade, foi possível observar que o exercício físico aeróbico se mostrou eficaz em atenuar o ganho de peso corporal decorrente do consumo da dieta HSF, uma vez que o peso corporal dos ratos submetidos ao treinamento aeróbico foi menor quando comparado ao grupo sedentário que se alimentou da mesma dieta e semelhante ao grupo controle treinado, efeito não observado para o exercício resistido. Ainda nesse sentido, os animais HSF submetidos ao exercício físico resistido apresentaram valores mais altos de tecido adiposo epididimal (TAE) e índice de adiposidade (IA) que o grupo submetido ao exercício aeróbico. Esse achado indica que modalidades aeróbicas - como treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), corrida e ciclismo possam ser mais eficazes no processo de emagrecimento, possivelmente por otimizar a oxidação da gordura ao invés da utilização majoritária de glicogênio muscular e do sistema glicolítico, divergindo dos exercícios resistidos nesse aspecto metabólico (ASTORINO; SCHUBERT, 2018; BUCCI et al., 2005; CONSITT; DUDLEY; SAXENA, 2019; LIMA-SILVA et al., 2007). Ismail et al (2012) em uma revisão sistemática e meta-análise do efeito do exercício aeróbico versus treinamento resistido sobre a gordura visceral, concluiu que o exercício aeróbico isoladamente é capaz de reduzir a gordura visceral, e que as intervenções envolvendo treinamento resistido não influenciam significativamente na redução desse depósito. Uma das explicações para isso reside no fato de que o exercício aeróbico crônico, especialmente em altas intensidades, é capaz de levar a aumentos crônicos na liberação diária do hormônio do crescimento (GH), o qual age diretamente sobre o tecido adiposo estimulando a secreção de lipase – enzima responsável por hidrolisar triglicerídeos – e ainda exibe ação indireta na melhora da sensibilidade à insulina. Esse efeito não é observado no exercício resistido, uma vez que apesar de também promover aumento na secreção de GH, esse se dá apenas de forma aguda (ISMAIL et al., 2012). Türk et al. (2017) em um estudo de meta-análise em humanos com o objetivo de determinar a eficácia do treinamento HIIT na aptidão cardiopulmonar e composição corporal em adultos com obesidade em comparação com o exercício tradicional, concluiu que o treinamento HIIT foi mais eficaz em reduzir a gordura corporal quando comparado ao exercício aeróbico tradicional (TÜRK et al., 2017). De modo geral, os protocolos de exercícios aplicados nesse trabalho não foram suficientes para reverter as comorbidades associadas à

obesidade. Isso pode se dever ao tipo de protocolo adotado, em termos de intensidade dos exercícios, ou à sua duração, sendo que talvez fossem necessárias mais do que 8 semanas para a observação de efeitos maiores.

Esse estudo propôs avaliar o efeito dos exercícios físicos aeróbico e resistido sobre indicadores do estresse oxidativo - malondialdeído e carbonilação proteica - no tecido adiposo epididimal de ratos obesos. Apesar de o modelo animal ter sido eficiente na promoção da obesidade e de suas comorbidades, a dieta rica em açúcares e gordura não alterou as concentrações da carbonilação proteica no tecido adiposo epididimal dos ratos submetidos à dieta, bem como não elevou as concentrações de MDA no grupo HSF e HSF submetido ao treinamento físico aeróbico. No entanto, o grupo que recebeu a dieta rica em açúcares e gordura e foi submetido ao exercício físico resistido (grupo HSF+EFR) apresentou aumento da formação de malondialdeído (MDA), quando comparado ao grupo C+EFR. Essa comparação indica efeito da dieta de forma isolada e não efeito do exercício, no entanto, o grupo HSF não apresentou aumento de MDA quando comparado ao grupo C, sugerindo que pode ter ocorrido uma interação entre dieta e exercício que promoveu a elevação do MDA. Contudo, não investigamos a presença de interação nesse estudo.

O MDA é um aldeído lipídico reativo, constituindo um produto da oxidação de lipídeos (peroxidação lipídica), em especial de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), por espécies reativas de oxigênio, como O_2^- (ânion radical superóxido), OH^- (radical hidroxila) e H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) (HAUCK et al., 2019). Na obesidade, ocorre sobrecarga nutricional que estimula o sistema lipogênico endócrino e/ou providencia substrato para a formação de lipídeos *de novo*, fazendo com que o balanço energético positivo possa ser estocado como triglicerídeos no tecido adiposo (TA), o que, a depender da intensidade e tempo, leva ao sobrepeso ou obesidade (REILLY; SALTIEL, 2017). A sobrecarga energética faz com que as células do TA aumentem em tamanho e número – processo de remodelamento do tecido adiposo - com o intuito de compensar a necessidade aumentada de armazenamento lipídico (MCLAUGHLIN et al., 2016; REILLY; SALTIEL, 2017). No entanto, na obesidade, a manutenção da sobrecarga anabólica faz com que o TA atinja seu limite de expansão (hipertrofia e hiperplasia), causando estresse nos adipócitos (LONGO et al., 2019; MCLAUGHLIN et al., 2016; REILLY; SALTIEL, 2017). Neste momento, o processo de remodelamento do TA passa de adaptativo para mal adaptativo, e o TA se torna disfuncional, levando à desregulação na secreção das adipocinas bem como desequilíbrio no estado RedOx e, conseqüentemente, à instauração de um processo inflamatório e de estresse oxidativo (LONGO et al., 2019; REILLY; SALTIEL, 2017).

A formação de espécies reativas de oxigênio no tecido adiposo ocorre principalmente na mitocôndria (HAUCK et al., 2019). Os complexos I e III da cadeia transportadora de elétrons são os clássicos sistemas geradores de espécies reativas de oxigênio (EROS) que produzem o ânion superóxido, instável, e que, quando acoplado à superóxido-dismutase, (pertencente ao sistema antioxidante enzimático) gera o peróxido de hidrogênio, o qual é estável (CADENAS, 2018). O desbalanço energético estabelecido na obesidade promove alterações não só na função como na morfologia mitocondrial, uma vez que o excesso de nutrientes leva à sobrecarga mitocondrial com consequente aumento na geração de EROS, os quais danificam componentes celulares como DNA, proteínas, lipídeos e também levam à diminuição da biogênese mitocondrial, alteração do potencial de membrana, comprometimento da homeostase de cálcio, alterações no sistema antioxidante enzimático, diminuição da produção de ATP e da expressão gênica mitocondrial (BHATTI; BHATTI; REDDY, 2017).

Apesar de a mitocôndria ser a principal produtora de EROS, os adipócitos apresentam outros complexos enzimáticos também responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigênio (HAUCK et al., 2019). O principal complexo enzimático regulatório do tecido adiposo, o sistema NADPH oxidase - ligado a membranas – é responsável pela geração de superóxidos e/ou H_2O_2 em resposta à estimulação por agonistas específicos (BEDARD; KRAUSE, 2007). Além disso, representa a fonte mais potente de geração de O_2^- no sistema vascular humano, podendo ser ativado pela fração LDL de colesterol e ácidos graxos livres – ambos cujas concentrações geralmente se encontram elevadas em contexto de obesidade (HUANG et al., 2015). Esse sistema apresenta sete diferentes isoformas - NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DOUX1 e DOUX2 – sendo a NOX4 a isoforma predominantemente expressa pelos adipócitos, a qual é ativada pela estimulação agonista promovida por dietas high-fat (BEDARD; KRAUSE, 2007; HAN et al., 2012). Essa enzima gera H_2O_2 e apresenta-se up-regulada em modelos de obesidade. No estudo de Furukawa et al. (2004), foi demonstrado que em cultura celular de adipócitos murinos, como 3T3-L1, a disponibilidade de muito açúcar e/ou ácidos graxos saturados aumenta a expressão da Nox4, levando a níveis aumentados de EROS (FURUKAWA et al., 2004). Já o estudo desenvolvido por Lin et al. (2005) demonstrou que essas mesmas células quando expostas a um ambiente com baixa glicose (na fase anterior à diferenciação celular), exibiram atenuação na síntese de EROS e na secreção de citocinas pró-inflamatórias (LIN et al., 2005).

No tecido adiposo, a fração vascular do estroma, que contém fibroblastos, pré-adipócitos, células do sistema imune e células endoteliais, é a maior fonte de EROS. Uma vez que o estroma é rico em células T e B (imunidade adaptativa) e macrófagos, células dendríticas,

mastócitos e eosinófilos (imunidade inata), o tecido adiposo agora é também reconhecido como um componente do sistema imune inato (MAKKI; FROGUEL; WOLOWCZUK, 2013). Em geral, macrófagos M1 do tecido adiposo produzem citocinas pró-inflamatórias, protegendo contra infecções, ao passo que os macrófagos M2 estão envolvidos em processos anti-inflamatórios, promoção tumoral e remodelamento tecidual (ATRI; GUERFALI; LAOUINI, 2018). Com a expansão do tecido adiposo durante a obesidade, macrófagos M1 produzem citocinas inflamatórias (como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-1 β) que atenuam a sinalização dos adipócitos para insulina e levam ao aumento das espécies de EROS e disfunção mitocondrial (HAUCK et al., 2019). Uma outra importante ação dos macrófagos na inflamação associada à obesidade reside na capacidade que essas células têm de promover a diferenciação das células T-helper (Th) para o subtipo Th-1, que é pró-inflamatório e cuja resposta imune envolve a secreção de interferon-gamma (IFN- γ), que potencializa a secreção de EROS, a qual por sua vez promove a up-regulação de ativação celular de Th1, em um mecanismo de feedback positivo (HUANG et al., 2015). A ação desse conjunto de citocinas pró-inflamatórias promove a down-regulação da expressão de antioxidantes mitocondriais de maneira depósito-específica. Ademais, algumas dessas, como a IL-1 β , ativa a expressão de Nox4, aumentando ainda mais os níveis de EROS nos adipócitos (CURTIS et al., 2010; LONG; OLSON; BERNLOHR, 2013).

O exposto acima indica que quanto maior o índice de adiposidade – e consequentemente maior peso corporal - maior a sobrecarga ao tecido adiposo e maior o desequilíbrio entre a produção de EROS e a capacidade antioxidante do tecido. Em nosso estudo, o grupo que recebeu a dieta rica em açúcares e gordura e foi submetido ao exercício físico resistido apresentou maior IA e maior peso corporal que o grupo que também recebeu a dieta e foi submetido ao exercício físico aeróbico. Acreditamos que a maior formação de MDA apresentada pelo grupo que recebeu a dieta rica em açúcares e gordura e foi submetido ao exercício resistido esteja associada ao maior volume de tecido adiposo apresentado por esse grupo.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que o modelo animal de dieta rica em açúcares e gordura adotada nesse estudo foi eficiente em induzir a obesidade - aumento de peso corporal e do índice de adiposidade - e comorbidades associadas a ela - hipertrigliceridemia, resistência à insulina e aumento da pressão arterial sistólica. O modelo não alterou a peroxidação lipídica nem a carbonilação proteica no tecido adiposo epididimal dos ratos, no entanto, parece haver interação entre a dieta e o exercício resistido, uma vez que houve aumento da promoção de MDA apenas na presença de dieta e treinamento físico resistido. Os protocolos de exercícios aeróbico e resistido não foram eficazes na reversão das comorbidades associadas à obesidade. Contudo, o protocolo de exercício aeróbico foi eficaz em impedir o ganho de peso excessivo em ratos tratados, ao passo que o exercício resistido não promoveu atenuação evidente nesse parâmetro.

7. REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S.; LAZAR, M. A. Adipokines and the Peripheral and Neural Control of Energy Balance. **Molecular Endocrinology**, v. 22, n. 5, p. 1023–1031, maio 2008.
- ALDINI, G. et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. **Medicinal Research Reviews**, v. 27, n. 6, p. 817–868, nov. 2007.
- ALTINTAS, M. M. et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. **Journal of Lipid Research**, v. 52, n. 3, p. 480–488, mar. 2011.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da Obesidade**. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 21 mar. 2022.
- ASTORINO, T. A.; SCHUBERT, M. M. Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 1, p. 51–63, 9 jan. 2018.
- ATRI, C.; GUERFALI, F.; LAOUINI, D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1801, 19 jun. 2018.
- AZIZBEIGI, K. et al. Effect of moderate and high resistance training intensity on indices of inflammatory and oxidative stress. **Research in Sports Medicine**, v. 23, n. 1, p. 73–87, 2 jan. 2015.
- BEDARD, K.; KRAUSE, K.-H. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 1, p. 245–313, jan. 2007.
- BHATTI, J. S.; BHATTI, G. K.; REDDY, P. H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 5, p. 1066–1077, maio 2017.
- BUCCI, M. et al. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e endurance no músculo esquelético Effects of concurrent training hypertrophy and endurance on skeletal muscle. v. 13, n. 1, p. 17–28, 2005.
- CADENAS, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1859, n. 9, p. 940–950, set. 2018.
- CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. et al. **Guide to the care and use of experimental animals**. [s.l.] Canadian Council on Animal Care, 1993.
- CANCELLO, R. et al. Increased Infiltration of Macrophages in Omental Adipose Tissue Is Associated With Marked Hepatic Lesions in Morbid Human Obesity. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1554–1561, 1 jun. 2006.
- CONSITT, L. A.; DUDLEY, C.; SAXENA, G. Impact of Endurance and Resistance Training on Skeletal Muscle Glucose Metabolism in Older Adults. **Nutrients**, v. 11, n. 11, 3 nov. 2019.

CURTIS, J. M. et al. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. **Diabetes**, v. 59, n. 5, p. 1132–42, maio 2010.

EFFTING, P. S. et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- α content in the heart of mice with diet-induced obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 5, p. 545–552, 1 maio 2019.

FARZANEGI, P. et al. **Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation** *European Journal of Sport Science* Taylor and Francis Ltd., , 9 ago. 2019.

FERREIRA, A. L. A. et al. Doxorubicin as an antioxidant: Maintenance of myocardial levels of lycopene under doxorubicin treatment. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 5, p. 740–751, set. 2007.

FERRON, A. et al. Association between Cardiac Remodeling and Metabolic Alteration in an Experimental Model of Obesity Induced by Western Diet. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1675, 5 nov. 2018.

FERRON, A. J. T. et al. Protective Effect of Tomato-Oleoresin Supplementation on Oxidative Injury Recoveries Cardiac Function by Improving β -Adrenergic Response in a Diet-Obesity Induced Model. **Antioxidants**, v. 8, n. 9, p. 368, 2 set. 2019.

FRANCISQUETI, F. et al. Effect of Gamma-Oryzanol as Therapeutic Agent to Prevent Cardiorenal Metabolic Syndrome in Animals Submitted to High Sugar-Fat Diet. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1299, 29 nov. 2017a.

FRANCISQUETI, F. V. et al. **The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome** *Revista da Associacao Medica Brasileira* Associacao Medica Brasileira, , 1 jan. 2017b.

FRANCISQUETI, F. V. et al. Metabolic syndrome and inflammation in adipose tissue occur at different times in animals submitted to a high-sugar/fat diet. **Journal of Nutritional Science**, v. 6, p. e41, 21 ago. 2017c.

FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F. DO; CORREA, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutrire**, v. 40, n. 1, p. 81–89, 2015.

FRANCISQUETI-FERRON, F. V. et al. Gamma-oryzanol reduces renal inflammation and oxidative stress by modulating AGEs/RAGE axis in animals submitted to high sugar-fat diet. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 4, p. 460–469, dez. 2021.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 15 dez. 2004.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129–139, mar. 2010.

GOMES, M. J. et al. Effects of aerobic and resistance exercise on cardiac remodelling and skeletal muscle oxidative stress of infarcted rats. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 9, p. 5352–5362, 2 maio 2020.

- GRAY, S. L.; VIDAL-PUIG, A. J. Adipose Tissue Expandability in the Maintenance of Metabolic Homeostasis. **Nutrition Reviews**, v. 65, p. S7–S12, 28 jun. 2008.
- HAN, C. Y. et al. NADPH Oxidase-derived Reactive Oxygen Species Increases Expression of Monocyte Chemotactic Factor Genes in Cultured Adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 13, p. 10379–10393, mar. 2012.
- HARMAN-BOEHM, I. et al. Macrophage Infiltration into Omental *Versus* Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2240–2247, 1 jun. 2007.
- HAUCK, A. K. et al. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, n. 4, p. 1083–1088, jan. 2019.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. **Immunity**, v. 47, n. 3, p. 406–420, set. 2017.
- HUANG, C.-J. et al. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. **Sports Medicine - Open**, v. 1, n. 1, p. 32, 23 dez. 2015.
- ISMAIL, I. et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 1, p. 68–91, jan. 2012.
- JUNG, R. T. Obesity as a disease. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 307–321, 1 jan. 1997.
- KAWAI, T.; AUTIERI, M. V; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 2021.
- KRAUSE, M. 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, n. 2, p. 251–260, fev. 2014.
- LEITE, R. D. et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. **Metabolism**, v. 62, n. 10, p. 1477–1484, out. 2013.
- LI, G. et al. Exercise training attenuates sympathetic activation and oxidative stress in diet-induced obesity. **Physiological Research**, v. 64, n. 3, p. 355–367, 2015.
- LIMA-SILVA, A. E. et al. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 4, p. 417–429, ago. 2007.
- LIN, Y. et al. The Hyperglycemia-induced Inflammatory Response in Adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 6, p. 4617–4626, fev. 2005.
- LONG, E. K.; OLSON, D. M.; BERNLOHR, D. A. High-fat diet induces changes in adipose tissue trans-4-oxo-2-nonenal and trans-4-hydroxy-2-nonenal levels in a depot-specific manner. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 63, p. 390–398, out. 2013.
- LONGO, M. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 2358, 13 maio 2019.

- MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. **ISRN Inflammation**, v. 2013, p. 1–12, 22 dez. 2013.
- MCLAUGHLIN, T. et al. Adipose Cell Size and Regional Fat Deposition as Predictors of Metabolic Response to Overfeeding in Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Humans. **Diabetes**, v. 65, n. 5, p. 1245–1254, 1 maio 2016.
- MESQUITA, C. S. et al. Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. **Analytical Biochemistry**, v. 458, p. 69–71, ago. 2014.
- MUTHUSAMY, V. R. et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 52, n. 2, p. 366–376, jan. 2012.
- NEVES, C. et al. Digoxin Induces Cardiac Hypertrophy Without Negative Effects on Cardiac Function and Physical Performance in Trained Normotensive Rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 04, p. 263–269, 20 fev. 2017.
- OH, S. et al. Exercise Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Obesity-Related Liver Diseases. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 45, n. 12, p. 2214–2222, dez. 2013.
- OKADA, K. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 295, n. 4, p. G735–G747, out. 2008.
- OKAMOTO, Y. et al. Comparison of mitochondrial and macrophage content between subcutaneous and visceral fat in db/db mice. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 83, n. 1, p. 73–83, ago. 2007.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews. Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, fev. 2011.
- PAUSOVA, Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 15, n. 2, p. 173–178, mar. 2006.
- PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, abr. 2005.
- PI-SUNYER, F. X. Health implications of obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, n. 6, p. 1595S–1603S, 1 jun. 1991.
- QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. **Genes & Development**, v. 21, n. 12, p. 1443–1455, 15 jun. 2007.
- RACETTE, S. B.; DEUSINGER, S. S.; DEUSINGER, R. H. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. **Physical Therapy**, v. 83, n. 3, p. 276–288, 1 mar. 2003.
- RANI, V. et al. **Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies** Life Sciences Elsevier Inc., , 1 mar. 2016.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 11, p. 633–643, 11 nov. 2017.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, v. 215, n. 2, p. 213–219, jul. 1993.

SIKARIS, K. A. The clinical biochemistry of obesity. **The Clinical biochemist. Reviews**, v. 25, n. 3, p. 165–81, ago. 2004.

SIQUEIRA, J. S. et al. Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 2, p. 156–164, jun. 2021.

TÜRK, Y. et al. High intensity training in obesity: a Meta-analysis. **Obesity Science & Practice**, v. 3, n. 3, p. 258–271, set. 2017.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 15 dez. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight** . Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, 15 dez. 2003.

YEUM, K.-J. et al. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 430, n. 1, p. 97–103, out. 2004.