

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
AGÊNCIA DE INOVAÇÃO, EMPREENDEDORISMO,  
PESQUISA, PÓS GRADUAÇÃO E  
INTERNACIONALIZAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO  
FÍSICA MESTRADO ACADÊMICO**

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO, RESISTIDO E COMBINADO  
EM PARÂMETROS CARDIOMETABÓLICOS E NO PERFIL OXIDATIVO EM  
UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

SÃO LUÍS, MA

2022

**KAROLINE DA SILVA DIAS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO, RESISTIDO E COMBINADO  
EM PARÂMETROS CARDIOMETABÓLICOS E NO PERFIL OXIDATIVO EM  
UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Área de Concentração: Biodinâmica do Movimento Humano

Linha de Pesquisa: Atividade Física aplicada às doenças crônicas não transmissíveis (L1)

Orientadora: Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani

SÃO LUÍS, MA  
2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Dias, Karoline da Silva.

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO, RESISTIDO E  
COMBINADO EM PARÂMETROS CARDIOMETABÓLICOS E NO PERFIL  
OXIDATIVO EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA  
/ Karoline da Silva Dias. - 2022.

83 f.

Orientador(a): Janaina de Oliveira Brito Monzani.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Educação Física/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, MA, 2022.

1. Síndrome metabólica. 2. Sobrecarga de frutose. 3.  
Treinamento físico. I. Brito Monzani, Janaina de  
Oliveira. II. Título.

**KAROLINE DA SILVA DIAS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO, RESISTIDO E COMBINADO  
EM PARÂMETROS CARDIOMETABÓLICOS E NO PERFIL OXIDATIVO EM  
UM MODELO EXPERIMENTAL DE SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física.

Banca Examinadora da qualificação da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 28/03/2022.

---

Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani (Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Nathalia Bernardes (Examinadora – Externa)  
Universidade São Judas Tadeu (São Paulo)

---

Prof. Dr. Almir Vieira Dibai Filho (Examinador – Interno)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Cristiano Mostarda (Examinador – Interno)  
Universidade Federal do Maranhão

São Luís, MA  
2022

## DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, **Raimundo Nonato Dias** (*in memorian*) e **Sílvia Vieira da Silva Dias** por serem os melhores pais do mundo, por sempre apoiarem os meus sonhos, por me dizer que eram possíveis mesmo com todas as barreiras impostas pela pobreza e pelo racismo. Obrigada por todo o esforço feito para minha sobrevivência e educação, concluir mais essa etapa demonstra sucesso do esforço de vocês. Obrigada por todo amor, compreensão e apoio nessa trajetória.

Dedico aos meus irmãos **Weliton, Gescça e Mariana (todos Dias)** meus parceiros de vida, obrigada pelo suporte nesses 24 anos, obrigada por fazerem parte dessa rede de apoio que me mantém ao longo desses anos e sem vocês nada disso seria possível.

Dedico ao meu melhor amigo e namorado **Raul Moraes** pelo afeto e por me encorajar todos os dias a concluir essa etapa. Me mostrando sempre a realidade daquele versículo bíblico “É bem melhor serem dois do que um” desde 2016. Obrigada por toda a compreensão dada nesse período que foi um dos mais difíceis nesses 24 anos e que foi melhor porque tive tua companhia.

Dedico ao meu grupo de amigos **Gabriel Campos, Felipe Duarte, Marcelo Almeida, Fernando Sousa e Ferdinan Sousa** que estão comigo desde o ensino médio e perduram até os dias atuais. Também por eles sou quem sou e estou onde estou. Dedico aos meus amigos que a graduação me permitiu conhecer e que nesse processo foram fundamentais, **Elaine Paiva e Antônio Cardoso**. Obrigada por

todo carinho e por me mostrarem que é possível viver os nossos sonhos.

Dedico aos meus ancestrais, como dito por Ceará Criolo “A busca pelo conhecimento e conexão com a ancestralidade são pontos determinantes para o sucesso”, somado a filosofia africana Ubuntu “Eu sou porque nós somos”. **Todos os meus ancestrais me possibilitaram chegar até aqui.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Professora Doutora Janaina de Oliveira Brito Monzani** pelo acolhimento quando decidi mudar de área de pesquisa e que me auxiliou nessa nova jornada.

Agradeço a todos os professores do PPGEF, em especial o **Prof. Dr. Almir Dibai, Prof. Dr. Antonio Coppi e ao Prof. Dr. Christian Cabido** por serem muito presentes nesse processo e que não teria sido possível sem a ajuda deles.

Agradeço aos colegas de pesquisa que conheci na Universidade Federal de São Paulo, que me ensinaram, ajudaram, me fizeram companhia durante a realização do protocolo, **Maycon Junior Ferreira e Danielle da Silva Dias**, muito obrigada!

Agradeço novamente à minha querida amiga, companheira de curso, de mestrado, de choros (foram muitos) e risos (muitos também) **Elaine Paiva**, sem ela eu certamente não teria finalizado essa etapa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (**FAPEMA**) (01478/17) pelo apoio financeiro.

À **Universidade Federal do Maranhão (UFMA)** e **Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)** e todos os professores, coordenadores e funcionários que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar os efeitos dos treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado em parâmetros cardiometabólicos e no perfil oxidativo do tecido cardíaco de ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose. **Materiais e Métodos:** A amostra foi composta por 40 ratas Wistar divididas em 5 grupos: Controle (n=8), Frutose Sedentária (FS, n=8), Frutose Treinamento Aeróbio (FTA, n=8), Frutose Treinamento Resistido (FTR, n=8), Frutose Treinamento Combinado (FTC, n=8). Foi administrado 100g/L de frutose na água de beber para os grupos sedentário e treinados. Os grupos treinados foram submetidos aos protocolos de treinamento (1x ao dia/5x por semana/8 semanas). Logo, o grupo FTA foi submetido ao treinamento físico na esteira (40%-60% da velocidade máxima do teste de esforço). Já o grupo FTR realizou o treinamento em uma escada adaptada (40%-60% da carga máxima do teste). Por fim, o FTC utilizou tanto a esteira quanto a escada adaptada em dias alternados. Foram avaliados parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca); metabólicos (peso corporal; glicose, triglicerídeos sanguíneos e resistência à insulina) e de capacidade funcional (teste de esforço e carga máxima) e do perfil oxidativo. **Resultados:** Após 8 semanas de protocolos animais apresentaram um aumento da massa corporal em relação ao momento inicial ( $p < 0,001$ ). O grupo FTC apresentou menores valores ao ser comparado com o grupo FS ( $p < 0,01$ ). Ao realizar o teste de esforço máximo, os grupos FTA e FTC apresentaram maiores valores que os grupos C e FS ( $p < 0,001$ ). Enquanto no teste de carga máxima o grupo FTR apresentou maiores valores em relação aos grupos C, FTA e FS ( $p < 0,001$ ). Em relação às variáveis metabólicas, não foram encontradas diferenças na glicose sanguínea. Ao avaliar os triglicerídeos houve redução dos níveis ao final do protocolo os grupos FTA, FTR e FTC com menores valores que o grupo FS ( $p < 0,001$ ). Além disso, o grupo FS apresentou maior resistência à ação da insulina quando comparado ao grupo C ( $p < 0,05$ ) enquanto os grupos FTA, FTR e FTC reduziram a resistência à ação da insulina ( $p < 0,05$ ). Para a variável tecido adiposo branco, o grupo FS apresentou maiores valores ( $p < 0,05$ ) em relação com grupo C e aos grupos treinados. O grupo FS apresentou maiores valores de PAS, PAM e FC em relação ao grupo C. Os grupos treinados, por sua vez, apresentaram menores valores comparados ao FS ( $p < 0,05$ ), não houve diferença nas variáveis PAD. No perfil oxidativo, foi observado redução da concentração da enzima catalase induzido pela sobrecarga de frutose ( $p < 0,05$ ) e somente o FTC foi eficaz no aumento da catalase ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** O treinamento combinado parece ser mais eficaz para a redução do peso corporal. Os treinamentos aeróbio, resistido e combinado apresentam melhorias na capacidade física, triglicerídeos, resistência à insulina, e PAS, enquanto para a PAM e FC os treinamentos resistido e combinado parecem ser mais eficientes. A sobrecarga de frutose reduziu a catalase, gerando um prejuízo oxidativo. No entanto, o treinamento combinado conseguiu prevenir esse prejuízo no perfil oxidativo. Dessa forma, os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado podem ser uma intervenção não-farmacológica eficiente para prevenção da SM.

**Palavras-chave:** síndrome metabólica; sobrecarga de frutose; treinamento físico.

## ABSTRACT

**Objective:** To verify the effects of aerobic, resistance and combined physical training in cardiometabolic parameters and in the oxidative profile of the cardiac tissue of female rats submitted to fructose overload. **Materials and Methods:** The sample consisted of 40 Wistar rats divided into 5 groups: Control (n=8), Sedentary Fructose (FS, n=8), Aerobic Training Fructose (FTA, n=8), Resistance Training Fructose (FTR, n=8), Fructose Combined Training (FTC, n=8). 100g/L of fructose was administered in the drinking water for the sedentary and trained groups. The trained groups were submitted to training protocols (1x a day/5x a week/8weeks). Therefore, the FTA group was submitted to physical training on the treadmill (40%-60% of the maximum speed of the effort test). The FTR group performed the training on an adapted ladder (40%-60% of the maximum test load). Finally, the FTC used both the treadmill and the adapted ladder on alternate days. Hemodynamic parameters (blood pressure and heart rate); metabolic parameters (body weight; glucose, blood triglycerides and insulin resistance) and functional capacity (exercise test and maximum load) and the oxidative profile. **Results:** After 8 weeks of protocol, the animals showed an increase in body mass in relation to the initial moment ( $p<0.001$ ). The FTC group presented lower values when compared with the FS group ( $p<0.01$ ). When performing the maximal effort test, the FTA and FTC groups showed higher values than the C and FS groups ( $p<0.001$ ). While in the maximum load test the FTR group presented higher values in relation to the C, FTA and FS groups ( $p<0.001$ ). Regarding metabolic variables, no differences were found in blood glucose. When evaluating triglycerides, there was a reduction in levels at the end of the protocol in the FTA, FTR and FTC groups with lower values than the FS group ( $p<0.001$ ). In addition, the FS group showed greater resistance to insulin action when compared to the C group ( $p<0.05$ ) while the FTA, FTR and FTC groups reduced resistance to insulin action ( $p<0.05$ ). For the white adipose tissue variable, the FS group presented higher values ( $p<0.05$ ) in relation to the C group and the trained groups. The FS group presented higher values of SBP, MAP and HR in relation to the C group. The trained groups, in turn, presented lower values compared to the FS ( $p<0.05$ ), there was no difference in the DBP variables. In the oxidative profile, a reduction in the concentration of the catalase enzyme was observed induced by fructose overload ( $p<0.05$ ) and only FTC was effective in increasing catalase ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** Combined training appears to be more effective for reducing body weight. Aerobic, resistance and combined training show improvements in physical capacity, triglycerides, insulin resistance, and SBP, while for MAP and HR, resistance and combined training seem to be more efficient. Fructose overload reduced catalase, generating oxidative damage. However, combined training managed to prevent this impairment in the oxidative profile. Thus, aerobic, resistance and combined physical training can be an efficient non-pharmacological intervention for the prevention of MS.

**Keywords:** metabolic syndrome; fructose overload; physical training.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01– Cadeia respiratória e passos que contribuem para formação de radicais livres.....	28
Figura 02– Sequencia Experimental do protocolo.....	37
Figura 03 – Esfregaço vaginal de rata no ciclo estro em fotomicrografias não coradas.....	38
Figura 04 – Esfregaço vaginal de rata no ciclo proestro em fotomicrografias não coradas.....	38
Figura 05 – Esfregaço vaginal de rata no ciclo metaestro em fotomicrografias não coradas.....	38
Figura 06 – Esfregaço vaginal de rata no ciclo proestro em fotomicrografias não coradas.....	39
Figura 07 – Peso corporal dos grupos ao longo do protocolo experimental	48
Figura 08 – Teste Máximo Aeróbico dos grupos antes e após 8 semanas de treinamento. C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	51
Figura 09 – Teste de Carga Máxima dos grupos antes e após 8 semanas de treinamento. C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	51
Figura 10 - Constante de decaimento da glicemia (KITT) durante o teste de tolerância à insulina nos grupos C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário; FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	53

Figura 11 – Pressão Arterial Sistólica e Diastólica nos grupos C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	55
Figura 12 – Pressão Arterial Média nos grupos C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	55
Figura 13 – Frequência Cardíaca nos grupos C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	56
Figura 14 - Lipoperoxidação de membrana através do TBARS no tecido cardíaco nos grupos estudados. C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	57
Figura 15 - Atividade da enzima SOD no tecido cardíaco nos grupos estudados. C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	58
Figura 16 - Concentração da enzima CAT no tecido cardíaco nos grupos estudados. C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CAT** = catalase

**DM** = diabetes mellitus

**ERO** = espécies reativas de oxigênio

**FC** = frequência cardíaca

**FTA** = sobrecarga de frutose e treinamento aeróbio

**FTC** = sobrecarga de frutose e treinamento combinado

**FTR** = sobrecarga de frutose e treinamento resistido

**FS** = sobrecarga de frutose e sedentário

**GPx** = glutathione peroxidase

**GSH** = glutathione reduzida

**GSH/GSSG** = razão glutathione reduzida pela glutathione oxidada

**GSSG** = glutathione oxidada

**H<sub>2</sub>O** = água

**HAS** = hipertensão arterial sistêmica

**HDL** = lipoproteína de alta densidade

**Kitt** = constante de queda da glicose plasmática

**LPO** = lipoperoxidação

**NADPH** = forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

**NO** = óxido nítrico

**PA** = pressão arterial

**PAD** = pressão arterial diastólica

**PAM** = pressão arterial média

**PAS** = pressão arterial sistólica

**SHR** = rato espontaneamente hipertenso

**SM** = síndrome metabólica

**SOD** = superóxido dismutase

**TBARS** = substância reativa ao ácido tiobarbitúrico

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 01 – Peso Corporal dos grupos estudados no início do protocolo e após 9 semanas. C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	47
Tabela 02 – Consumo de água e ração nos grupos estudados.....	49
Tabela 03 – Valores sanguíneos de glicose (GLIC), triglicerídeos (TG) dos grupos C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.....	52
Tabela 04 – Tecido adiposo dos grupos após 8 semanas de sobrecarga de frutose.....	54
Quadro 01 - Alterações cardiometabólicas, capacidade física e perfil oxidativo dos grupos controle (C), frutose sedentário (FS), frutose treinado aeróbico (FTA), frutose treinado resistido (FTR) e frutose treinado combinado (FTC).....	70

## SUMÁRIO

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
	Geral.....	20
	Específicos.....	20
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
	Síndrome Metabólica.....	22
	Modelos de indução de Síndrome Metabólica.....	23
	Estresse Oxidativo.....	24
	Síndrome Metabólica e Estresse Oxidativo.....	28
	Síndrome Metabólica e Treinamento Físico.....	29
<b>5.</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
	Amostra.....	37
	Sobrecarga de frutose.....	37
	Identificação da fase do ciclo estral.....	37
	Teste de esforço máximo em esteira.....	39
	Treinamento físico aeróbio.....	39
	Determinação da carga máxima em escada.....	40
	Treinamento físico resistido.....	40
	Treinamento físico combinado.....	41
	Canulação e Registro de Pressão Arterial.....	42
	Teste de resistência à insulina .....	43
	Determinação dos níveis sanguíneos de glicose e triglicérides....	43
	Preparação dos tecidos.....	43
	Estresse oxidativo e espécies reativas.....	44
	Análise estatística.....	46

<b>6.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
	Peso corporal.....	47
	Consumo de água e ração.....	49
	Capacidade Física.....	50
	Avaliações Metabólicas.....	52
	Avaliação do Tecido Adiposo Branco.....	53
	Avaliações Hemodinâmicas.....	54
	Avaliações do Perfil Oxidativo.....	56
<b>7.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o consumo de produtos ultra processados tem aumentado em número alarmante (POPKIN *et al.*, 2011; JUNIOR, *et al.*, 2011; BIELEMANN *et al.*, 2015; VALE *et al.*, 2019), somado à redução de disponibilidade de alimentos menos processados (orgânicos) (Pesquisa de Orçamento familiar – 2017/2018, IBGE). Essas mudanças mostram uma alteração nos hábitos alimentares (MONTEIRO *et al.*, 2011; POPKIN *et al.*, 2011; LWIDING, 2011), aumentando o consumo de sódio, açúcares e gorduras, gerando quadros de alterações metabólicas como hiperglicemia e dislipidemia na população (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2019).

A crescente nos casos de hipertensão também tem aumentado entre os brasileiros, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde – PNS (2019) cerca de 38,1% são hipertensos e 12,3% diabéticos, ambas patologias tem como fatores de risco o aumento da ingestão de açúcares e comportamento sedentário. Além disso, a hipertensão e diabetes do tipo 2 quando associadas com obesidade central configuram um quadro de Síndrome Metabólica (SM), que no Brasil tinha prevalência de 30% em pessoas da faixa etária 19-60 anos em um levantamento realizado no ano de 2013. Dados mais recentes apontam que esse dado aumentou para 44% na população (CARVALHO *et al.*, 2013; VIEIRA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Ainda no contexto dos fatores de risco para eventos cardiovasculares e SM, sabe-se que, embora as mulheres tenham a proteção oriunda dos hormônios ovarianos, as mesmas devido ao uso de contraceptivos

orais, síndrome de ovários policísticos, tabagismo, comportamento sedentário e obesidade estão expostas a prejuízo na saúde cardiovascular (OLIVEIRA, SCHIMITH E SILVEIRA, 2019). A SM é um dos fatores modificáveis ou controláveis que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e mortalidade em mulheres (SOUZA *et al.*, 2016).

Devido ao aumento desses casos de SM, busca-se modelos experimentais que induzam as alterações cardiometabólicas semelhantes à SM em humanos, o modelo de sobrecarga de frutose tem sido bastante utilizado com essa finalidade (CANIZZO *et al.*, 2012; CASTREJÓN-TELLEZ *et al.*, 2020; CONTI *et al.*, 2014; CONTI *et al.*, 2015; BRITO-MONZANI *et al.*, 2017). Bernardes *et al.*, (2018) evidencia que este modelo gerou aumento da pressão arterial (PA), resistência à ação da insulina e maior peroxidação lipídica, oxidação de proteínas, além da redução da enzima protetora (superóxido dismutase) gerando um quadro de estresse oxidativo. Conti *et al.*, (2014) também verificou perfil de estresse oxidativo em ratas que foram tratadas com sobrecarga de frutose e redução da sensibilidade à insulina, a PA também foi maior no grupo tratado com frutose. Alguns estudos fizeram a relação do estresse oxidativo com hiperinsulinemia (XU *et al.*, 1999) e correlacionam a TBARS (um marcador de peroxidação lipídica) com a redução da sensibilidade a insulina (SAINZ *et al.*, 2010).

Dessa forma, são necessárias intervenções que possam prevenir ou atenuar essas alterações metabólicas e de estresse

oxidativo para tratamento de algumas doenças, como por exemplo, hipertensão, diabetes tipo 2, resistência à insulina, obesidade central e SM (NCEP, 2001). Estudos que envolvem o treinamento aeróbio como intervenção não farmacológica são de grande quantidade na literatura, informando que a prevalência de SM reduz como aumento de passos por dia, bem como a redução dos níveis de triglicerídeos, menor circunferência abdominal e risco metabólico associado (MYERS, KOKKINOS, NYELIN, 2019). A resistência à insulina é um dos componentes envolvidos na patogênese da SM, e ambos os treinamentos (resistido e aeróbio) exercem melhora na sensibilidade a insulina e por meios distintos, sugerindo que a associação entre o treinamento aeróbio e o resistido poderia promover alguma melhora aditiva. Por isso, algumas diretrizes atuais recomendam o incremento do treinamento resistido ao treinamento aeróbio (ACSM, 2010; OMS, 2020).

Devido à limitação da utilização do treinamento resistido e combinado, a literatura ainda carece de estudos sobre o assunto e mesmo assim os achados ainda são controversos. Alguns benefícios também podem ser observados como diminuição do peso corporal (HAUSER *et al.*, 2004), controle do perfil metabólico (PRADO E DANTAS, 2002), controle da pressão arterial (MEDIANO *et al.*, 2005), como também, manutenção e diminuição da pressão arterial diastólica (FORJAZ *et al.*, 1998). Além disso, a maioria dos estudos com objetivo de analisar os efeitos nos treinamentos físicos nos parâmetros que compõem a SM foram realizados com amostra do sexo feminino, o que

nos faz pensar se esses fatores teriam algum comportamento diferente em consideração às diferenças fisiológicas entre o sexo feminino e masculino. Portanto, elucidar os efeitos dos treinamentos físicos (aeróbico, resistido e combinado) sobre as variáveis cardiometabólicas e do perfil oxidativo numa amostra do sexo feminino contribuirá para o crescimento e conhecimento da área da saúde.

Tendo em vista os benefícios da prática regular de exercícios físicos aeróbicos e a escassa quantidade de estudos realizados com o sexo feminino que avaliaram os efeitos do treinamento físico resistido isoladamente, bem como o treinamento físico combinado, no presente estudo buscamos também avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico, resistido e combinado frente às alterações cardiometabólicas e no perfil oxidativo, em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose. Dessa forma, espera-se que os resultados do presente estudo possam contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na associação de fatores de risco, bem como dos efeitos dos diferentes tipos de treinamento físico frente a esta condição, nessa população.

## 2 OBJETIVOS

### **Geral**

Verificar os efeitos dos treinamentos físicos: aeróbio, resistido e combinado nos parâmetros cardiometabólicos e perfil oxidativo no tecido cardíaco de ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose.

### **Específicos**

Analisar os seguintes parâmetros:

- ✓ hemodinâmicos: pressão arterial e frequência cardíaca;
- ✓ metabólicos: peso corporal; glicose, triglicérides sanguíneos e resistência à insulina;
- ✓ capacidade funcional: teste máximo de corrida em esteira e teste de carga máxima em escada;
- ✓ perfil oxidativo: lipoperoxidação lipídica (TBARS), atividade da enzima superóxido dismutase e concentração da enzima catalase no coração.

### 3 HIPÓTESES

H0: O treinamento físico aeróbio, resistido e combinado não previne as alterações nos parâmetros cardiometabólicos e perfil oxidativo em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose.

H1: O treinamento físico aeróbio, resistido e combinado previne as alterações nos parâmetros cardiometabólicos e perfil oxidativo em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### Síndrome Metabólica

A SM foi descrita pela primeira vez em 1988, já foi chamada de “QuartetoMortal”, “Síndrome de Reaven”, “Síndrome X” e “Síndrome de Resistência à Insulina”. Caracterizada pela ocorrência da obesidade central, hipertensão sistemática, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica (apresentando aumento de triglicérides, LDL e redução do HDL). Tem como possíveis mecanismos fisiopatológicos a resistência insulínica, inflamação crônica e o estresse oxidativo (MCCROCKEN, MONAGHAN E SNEENIVASAM, 2017).

O Ministério da Saúde no Brasil em seu levantamento traz que 51% da população está acima do peso e 17% está com obesidade. A principal causa (condições ambientais) da obesidade é o desbalanço entre ingestão e gasto calórico, associado com o grande consumo de dietas ricas em carboidratos simples e alimentos ultra processados. Além disso, o sedentarismo também participa da gênese do quadro de obesidade. Indivíduos com obesidade graus II e III apresentam risco aumento de desenvolver resistência à insulina e diabetes tipo 2, fatores que associados configuram um quadro de SM.

A SM não possui uma causa estabelecida (única ou múltipla), mas a obesidade abdominal e a resistência à insulina parecem ser fundamentais na gênese da síndrome. De acordo com a declaração do *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement (2005)* a SM é uma constelação de fatores de riscos

interrelacionados de origem metabólica que parecem promover diretamente o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica.

Ainda sobre a conceituação da SM, a *International Diabetes Federation* (2006) define SM como um agrupamento de fatores mais perigosos para o ataque cardíaco com aumento de glicose plasmática, colesterol e pressão arterial associado a obesidade abdominal. A OMS (Organização Mundial da Saúde) aponta a SM como associação de riscos para desenvolvimento de doenças cardíacas e diabetes. Ademais, informa que a síndrome tem como base a resistência insulínica e que por isso é também conhecida como Síndrome de Resistência à Insulina (BVS – Ministério da Saúde, 2017). No entanto, a literatura ainda não determinou a fisiopatologia que inicia a Síndrome, mas sabe-se dos fatores de perigo da patogênese. Além disso, percebe-se que há falta de consenso sobre as características que compõem a síndrome.

Atualmente, são apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da SM, apresentar circunferência abdominal acima de 102cm para homens e 88cm para mulheres; HDL abaixo de 40mg/dL para homens e abaixo de 50mg/dl para mulheres; triglicérides acima de 150mg/dl; pressão arterial elevada acima de 135/85mmHg e glicose acima de 110mg/dl (BVS – Ministério da Saúde, 2017). A associação de pelo menos três dos fatores citados é um sinal de resistência à insulina e SM, o que traz riscos para doenças graves como diabetes e eventos cardiovasculares. Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) a SM

aumenta a mortalidade geral 1,5 vezes e a mortalidade por vias cardíacas em 2,5 vezes.

No que se refere ao risco de mortalidade por vias cardíacas podemos citar a hipertensão arterial, que é a doença cardiovascular (DCV) mais fatal, além disso, apresenta correlação positiva com a mortalidade relacionada ao acidente vascular cerebral (WILLIAMS *et al.*, 2018; WOLF-MAYER *et al.*, 2003). A pressão arterial (PA) considerada “ótima” deve estar abaixo de 120/80mmHg, os aumentos desses níveis para 130-139/85-89mmHg podem ser classificados como “pré hipertensão”. Essas alterações nos níveis de PA devem ser consideradas porque a cada 20mmHg aumentados na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e 10mmHg na Pressão Arterial Diastólica (PAD) dobram as chances de acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica ou mortes causadas por alterações vasculares (CHOBANIAN *et al.*, 2003; LEWINGTON *et al.*, 2002). Considerando todos esses riscos buscam-se métodos de prevenção e/ou tratamentos farmacológicos ou não-farmacológicos para tratamento e atenuação das consequências, reduzindo o risco de morte.

### **Modelos de indução de Síndrome Metabólica**

Em busca de elucidar a SM e descobrir formas de tratamento, são realizados vários protocolos de indução da síndrome, modelos experimentais com sobrecarga de frutose ou sacarose (CASTREJON-TELLEZ *et al.*, 2020; BERNARDES *et al.*, 2018; CONTI *et al.*, 2015), dieta enriquecida com gordura (CORDERO-HERRERA *et al.*, 2020),

animais (camundongos) nocaute para o receptor de LDL (MAIFRINO *et al.*, 2019) ou cepas específicas para desenvolvimento da obesidade (BENDER *et al.*, 2015; MALINSKA *et al.*, 2018). No entanto, esses modelos apresentam divergências pela fisiologia entre cada espécie e cada método, além de ser um desafio transpor os resultados para a realidade humana.

Em relação aos modelos que usam mutações genéticas e cepas específicas apresentam vantagem em apresentar sintomas típicos da SM, com um número menor de amostra e em menor prazo. No entanto, o fenótipo da SM pode não ser semelhante ao fenótipo observado em humanos, visto que é uma síndrome de causa multifatorial (CANNIZZO *et al.*, 2012). Somado a isso, estes modelos costumam apresentar taxas elevadas de mortalidade pelo comprometimento dos órgãos e estado de cetose (SRINIVASAN E RAMARAO, 2007). Ainda nesse contexto, as pesquisas experimentais buscam saber o processo fisiopatológico de dá início a SM, como deficiência da leptina (hormônio responsável pela saciedade), reproduzida em animais mutados no gene *ob*, que sintetiza a leptina, dessa forma os animais desenvolvem o perfil obeso, alterações no metabolismo da glicemia e triglicérides, além disso apresentam também o quadro de esteatose hepática (KOTEISH E DIEHL, 2001; NILSSON *et al.*, 2012; LUTZ E WOODS, 2012). No entanto, a doença não progride para hepatite como ocorre nos seres humanos, somado a isso a maioria das pessoas com obesidade não apresentam deficiência na leptina como início da obesidade e sim ações comportamentais que podem ser potencializadas por fatores

genéticos. Dessa forma, é necessário modelos que se aproximem mais com humanos em relação a indução da patologia e sua progressão.

Por essa razão, os modelos de indução com sobrecarga de frutose, sacarose ou por dietas ricas em gorduras tem sido desenvolvido e utilizado. Por exemplo, em animais que possuem predisposição a obesidade e SM, então manifestam essas características no início da vida, enquanto em humanos pode ser manifestado a qualquer momento a partir de mudanças de estilo de vida, como consumo de ultra processados e ricos em açúcares simples associado ao comportamento sedentário. No entanto, pela diferença nos protocolos adotados como tempo de indução, proporção de açúcar, gordura, carboidratos podem apresentar diferentes resultados, o que dificulta prever tratamentos a partir desses dados e justifica a realização de estudos afim de solidificar o modelo e seus resultados.

O modelo de indução com sobrecarga de frutose consiste na exposição do animal por um número variável de semanas (8 a 60 semanas), diluída em água potável, a concentração pode variar de 15 a 30% do peso/volume (Neuroscience Coworking – UFSC), alguns estudos apresentam a diluição de 100g/L (BRITO *et al.*, 2008; CONTI *et al.*, 2014; CONTI *et al.*, 2015; BERNARDES *et al.*, 2018; BRITO-MONZANI *et al.*, 2021). Esse modelo parecer eficiente na indução da SM, gerando resistência à insulina e resistência à leptina, o que aumenta o peso corporal. Dietas de cafeteria também geram essas alterações metabólicas características da SM (KUNIMOTO *et al.*, 2008; MUSOLINO *et al.*, 2019), no entanto, podem gerar deficiência de

proteínas e vitaminas, o que pode não ser benéfico durante a progressão do modelo debilitando os animais.

Estudos epidemiológicos relacionaram a ingestão de frutose com aumento de obesidade, hipertensão e SM (JHONSON *et al.*, 2009; 2007; OUYANG *et al.*, 2008). A suplementação de frutose (200g/dia) por duas semanas aumentou a pressão arterial, dislipidemia e resistência à ação da insulina em homens adultos (PEREZ-POZO *et al.*, 2009). A frutose é rapidamente absorvida e metabolizada pelo fígado. Isso ocorre porque ele não depende da ação da insulina para ser absorvido pelas células (TRAN *et al.*, 2009), não estimula a secreção de insulina e leptina, promovendo o aumento do peso (TEFF *et al.*, 2004). Dessa forma, o modelo tem sido usado para o modelo de SM.

### **Estresse Oxidativo**

O Estresse Oxidativo (EO) é a resultante entre o desbalanço das produções das espécies reativas ao oxigênio (EROS) e a capacidade antioxidante, gerando acúmulo de radicais livres (RL) (CONSSETINI, SIMÃO E DICHI, 2019). Os radicais livres causam peroxidação dos ácidos graxos das membranas celulares, alteração das bombas iônicas e desestruturação do citoesqueleto. A mitocôndria é o principal meio de formação de radicais livres através da cadeia de transporte de elétrons. Na parte final da cadeia, ocorre a oxidação de quatro moléculas de citocromo C, via citocromo oxidase, removendo um elétron de cada molécula que são adicionadas ao oxigênio (O<sub>2</sub>) para formação de água. A enzima citocromo oxidase é quem controla a geração de RL na mitocôndria, no entanto parte do O<sub>2</sub> que é metabolizado na mitocôndria

é desviado e reduzido à forma univalente e então originam os RL (figura 01) (FERREIRA E MATSUBARA, 1997; KOURY E DONANGELO, 2003; MASSEN *et al.*, 2004; SCHNEIDER E OLIVEIRA, 2004). Ou seja, a todo momento, há a produção de radicais livres sendo assim necessário medidas protetivas aos seus danos, um sistema antioxidante.

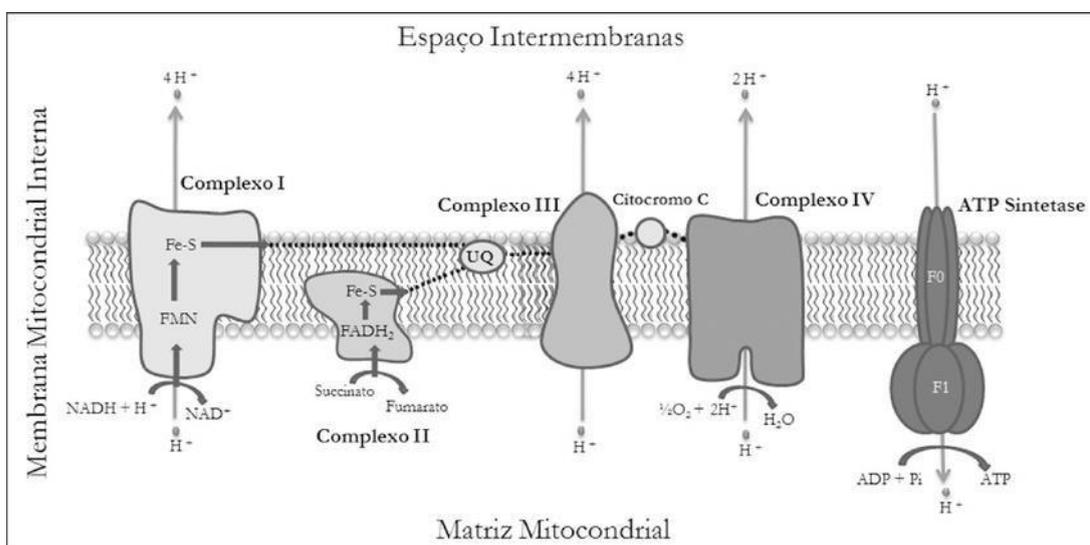


Figura 01 – cadeia respiratória e etapas que contribuem para formação de radicais livres (PEREIRA, 2012).

Fazem parte do sistema de produção de proteínas antioxidantes (sistema enzimático e não-enzimático) (PICKERING *et al.*, 2012). O sistema enzimático conta com as enzimas SOD – Superóxido Dismutase, GPx – Glutathione Peroxidase e CAT – Catalase. Agem como proteção através do controle da formação de espécies reativas ao oxigênio ou radicais livres (FERREIRA E MATSUBARA, 1997). O sistema não-enzimático é composto por fenólicos, vitaminas e minerais adquiridos através da alimentação. As vitaminas A, C e E são antioxidantes potentes, os minerais que também apresentam alta função antioxidante são cobre, magnésio e zinco.

Quando esse sistema não consegue controlar a produção de EROS e RLo ocorre o que chamamos de estresse oxidativo, que tem como principais marcadores o malondialdeído – MDA, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS, LDL-ox (LDL oxidado) estes são derivados da oxidação de lipídeos. Os marcadores oriundos da oxidação de proteínas são as carbonilase 3-nitrotirosina. Já a 8-OHdG (*8-Hidroxyl-2'-Deoxyguanosine*) e 5-HMdU (*5-Hidroxymetil-2'-Desoxyuridine*) são derivados da oxidação de DNA, respectivamente, guanina e timina. (HALLIWELL E WHITEMAN, 2004; VINCENT *et al.* 2007; MAYNE, 2003). Outro método usado é a quantificação de antioxidantes totais presentes na amostra verificando a Capacidade Antioxidante Total. Em nosso estudo serão utilizados como marcadores de estresse oxidativo: o TBARS como marcador do sistema pró oxidante e para verificação do sistema antioxidante dosamos CAT e SOD, dessa

forma conseguimos observar a ação de ambos sistemas em animais submetidos a sobrecarga de frutose configurando um quadro de SM.

Alguns estudos fizeram a associação de alguns marcadores de estresse oxidativo e patologias, tais como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, doenças respiratórias, neoplasias e distúrbios neurológicos (MAACK *et al.*, 2003; OREM *et al.*, 2002; BROWLEE, 2001; HALLIWELL, 2007; PRATICÓ *et al.*, 1998; JAUCHE *et al.*, 2013). Foi averiguado que níveis elevados de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) estavam presentes em situações patológicas como AVE (JAUCHE *et al.*, 2013). Além disso, a atividade da enzima antioxidante SOD foi correlacionada inversamente com o tamanho e gravidade do infarto (TSAI *et al.*, 2014). Um estudo evidencia isso através da correlação positiva entre o aumento da pressão arterial sistólica e peroxidação lipídica (IRIGOYEN, *et al.*, 2005).

A atividade física é um fator favorável a maior geração de EROS devido ao maior consumo de oxigênio, gerando alterações metabólicas. Porém, ao ser realizada cronicamente gera adaptações via sistema de defesa enzimático e não-enzimático que podem reduzir os danos causados pelo EO (SCHNEIDER E OLIVEIRA, 2004). Em um estudo com ratos Wistar submetidos ao treinamento físico aeróbico por 8 semanas foi visto maiores níveis séricos de substâncias antioxidantes totais quando comparado com o grupo sedentário (BURNEIKO *et al.*, 2006).

## **Síndrome Metabólica e Estresse Oxidativo**

A obesidade está comumente associada à comorbidades: hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemia, resistência à ação da insulina que são componentes da SM e que apresentam o aumento do estresse oxidativo e inflamação sistêmica (MATOUGH *et al.*, 2012; MATSUDA E SHIMOMURA, 2013). Em um estudo de Faienza *et al.*, (2016) o estresse oxidativo foi um dos fatores determinantes no desenvolvimento da SM e obesidade em camundongos. Esse trabalho também evidencia que as espécies reativas do oxigênio são capazes de induzir a resistência à insulina, pela redução da sensibilidade à insulina das células pancreáticas. Além disso, a SM também foi associada ao estresse oxidativo devido menor atividade antioxidante do HDL.

O acúmulo de gordura na região central é uma via comum entre a SM e alterações autonômicas aumentando os riscos de doenças cardiovasculares (BERNARDES *et al.*, 2018). Ademais, pesquisas mostraram que uma menor capacidade antioxidante associada a maiores níveis de peroxidação lipídica é relatada em pacientes com esteatose hepática, obesidade visceral e SM. Parece haver associação entre a quantidade de gordura visceral e marcadores oxidativos, indicando que o tecido adiposo visceral pode regular as alterações oxidativas (CONTI *et al.*, 2014; GRATAGLIANO *et al.*, 2008). Em humanos, foi encontrada correlação positiva entre o acúmulo de gordura e estresse oxidativo, com maior produção de EROS, da expressão de NADPH oxidase (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

*Oxidase*) e queda da expressão de enzimas antioxidantes (MCCROCKEN, MONAGHAN E SNEENIVASAM, 2017).

A SM dobra as chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares associado com o perfil dislipidêmico, isso ocorre através da formação de placas de ateroma, tendo o estresse oxidativo como contribuinte pela lesão vascular, configurando um quadro de aterosclerose, sendo uma das principais causas de morte por doenças cardiovasculares (MUNIYAPPA E SOWERS, 2013; RAJENDRAN *et al.*, 2013). Pereira *et al.*, 2016 postulam que a hiperglicemia crônica pode causar um aumento na respiração celular e aumentar a produção de EROS, mostrando que de forma isolada, um dos fatores da SM contribui para o estresse oxidativo. No entanto, também foram encontradas alterações metabólicas e estresse oxidativo sem apresentação de hiperglicemia crônica (BERNARDES *et al.*, 2018). Dessa forma, percebemos uma divergência quanto aos parâmetros da SM associados ao estresse oxidativo.

### **Síndrome Metabólica e Treinamento Físico**

Alguns estudos apontam forte associação entre a obesidade e inatividade física (AGNER *et al.*, 2018; MORAES-PALOMO *et al.*, 2018) por isso, o exercício físico tem sido indicado como tratamento não farmacológico para a população com fatores isolados da SM ou com associação destes fatores.

Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde, adultos (entre 18 e 64 anos) devem praticar atividade física regular

entre 150 a 300 minutos de atividades aeróbicas de intensidade moderada ou 75 a 150 minutos de atividade aeróbica com intensidade vigorosa ao longo da semana. Somado às atividades aeróbicas é recomendado a prática de fortalecimento muscular de intensidade moderada pelo menos 2 vezes na semana. Essa prática pode reduzir a mortalidade geral, mortalidade por eventos cardiovasculares, incidência de diabetes tipo 2 e melhora da adiposidade corporal. De forma semelhante aos adultos sem nenhuma doença crônica não-transmissível seguem as orientações para pessoas com hipertensão, diabetes tipo 2, sobreviventes de câncer e para pessoas que vivem com HIV. No entanto, é recomendado buscar orientação de especialista para ajustes conforme caso clínico (OMS, 2020).

Em um estudo realizado com 121 idosos com o quadro de SM foi mostrado redução da circunferência abdominal após 16 semanas de treinamento aeróbico (MORALES-PALOMO *et al.*, 2019). Já está bem descrito na literatura os benefícios do treinamento físico aeróbico para a população com SM, visto que o exercício aeróbico facilita a captação da glicose sem dependência da ação da insulina, agindo através da translocação dos transportadores de glicose do musculoesquelético, os GLUT-4. Em relação ao estresse oxidativo, sabe-se que uma sessão aguda pode agravar esse mecanismo, no entanto cronicamente o corpo gera adaptações via enzimas antioxidantes (PEREIRA *et al.*, 2016). Em relação ao aumento de PA presente na SM, o exercício físico tem sido recomendado como intervenção não farmacológica (ACSM 2003, OMS, 2020), pois apresenta redução nos valores de PA após sessões agudas

de exercício, conhecida como bradicardia de repouso (NEGRÃO E RONDON, 2001; CRUSIO, 2020) que deve ser sustentado cronicamente a fim de manter essas adaptações.

Já para o treinamento resistido são encontradas evidências em menor quantidade, mas existem evidências que esse método também é benéfico para indivíduos com SM. Strasser, B., Siebert, U., Schobersberger, W. (2010) postulam que o treinamento resistido tem um papel importante ao controlar obesidade, hemoglobina glicada e parâmetros cardíacos, sendo assim indicado para indivíduos com SM. Alguns estudos sugerem que o treinamento resistido é indicado para pessoas com SM por promover alterações no perfil lipídico, redução da gordura corporal, controle do perfil glicêmico, resistência à ação da insulina (GUIMARÃES *et al.*, 2004; CAMBRI *et al.*, 2006; GUTIERRES *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014).

No entanto, Davidson *et al.*, (2009) em um estudo com 136 pessoas demonstrou que embora o treinamento resistido tenha melhorado força e massa magra, não houve melhora na resistência à ação da insulina comparado ao controle. Porém, os grupos que praticam o treinamento combinado (resistido + aeróbico) apresentaram melhora nessa variável. Dessa forma, associar ambos treinamentos parece ser uma intervenção favorável para maior sensibilidade à insulina. Em uma revisão sistemática analisando os efeitos dos treinamentos aeróbico, resistido e combinado na resistência à insulina evidenciou um baixo número de estudos em relação ao treinamento combinado, inviabilizando a análise desse desfecho (MARSON *et al.*,

2016).

## 5 MÉTODOS

### Amostra

Foram utilizados para a realização dos experimentos ratas fêmeas Wistar(8-9 semanas), pesando 200-220g. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada, entre 22 e 25°C, ciclo claro-escuro (12 horas) e com livre acesso a água e alimentação no Biotério da Universidade Federal de São Paulo. O projeto foi aprovado pelo CEUA da UFMA (23115.042049/2019-66) e da UNIFESP (6848071220).

Os animais foram divididos nos seguintes grupos:

- 4.1 Grupo I - Controle (C): animais acompanhados durante 8 semanas;
- 4.2 Grupo II - Frutose Sedentário (FS): animais submetidos à sobrecarga de frutose na água de beber durante 8 semanas;
- 4.3 Grupo III - Frutose Treinado Aeróbio (FTA): animais submetidos à sobrecarga de frutose na água de beber + treinamento físico aeróbio durante 8 semanas;
- 4.4 Grupo IV - Frutose Treinado Resistido (FTR): animais submetidos à sobrecarga de frutose na água de beber + treinamento físico resistido durante 8 semanas;
- 4.5 Grupo V - Frutose Treinado Combinado (FTC): animais submetidos à sobrecarga de frutose na água de beber + treinamento físico combinado durante 8 semanas.

## Sequência Experimental

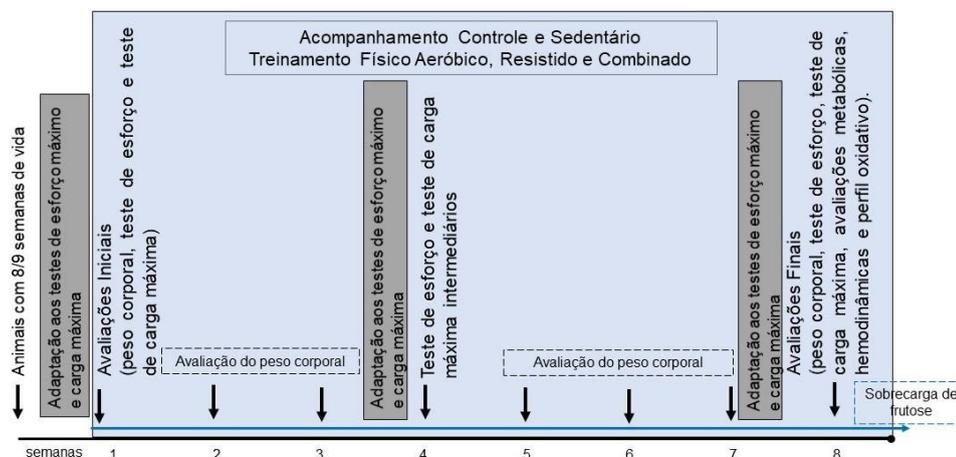


Figura 02 - sequência experimental do protocolo.

**Sobrecarga de frutose** – Foi administrada na água de beber durante 8 semanas em todos os grupos, exceto o controle (100 g/L) (SUZUKI *et al.*, 1997).

**Identificação da fase do ciclo estral** – A caracterização de cada fase do ciclo será baseada na proporção de três tipos de células na secreção vaginal: epiteliais (E), corneificadas (c) e leucócitos (L) segundo Marcondes *et al.*, (2002). A secreção vaginal será coletada com uma pipeta plástica com 10µL de solução salina introduzida superficialmente na vagina da rata e será colocada em uma lâmina de vidro para a observação em um microscópio óptico. As imagens a seguir foram extraídas de Marcondes *et al.*, (2002). As ratas eram direcionadas para a realização dos testes de esforço e carga máxima quando estavam no ciclo não ovulatório (diestro e metaestro).

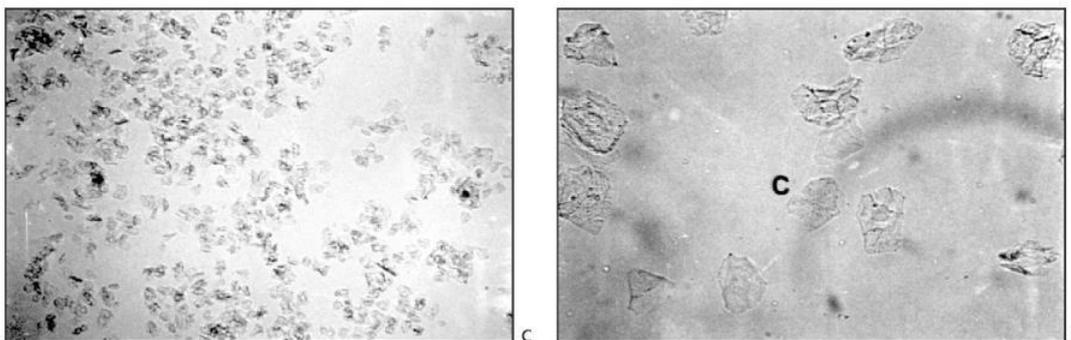


Figura 03 – esfregaço vaginal de rata no ciclo estro em fotomicrografias não coradas.

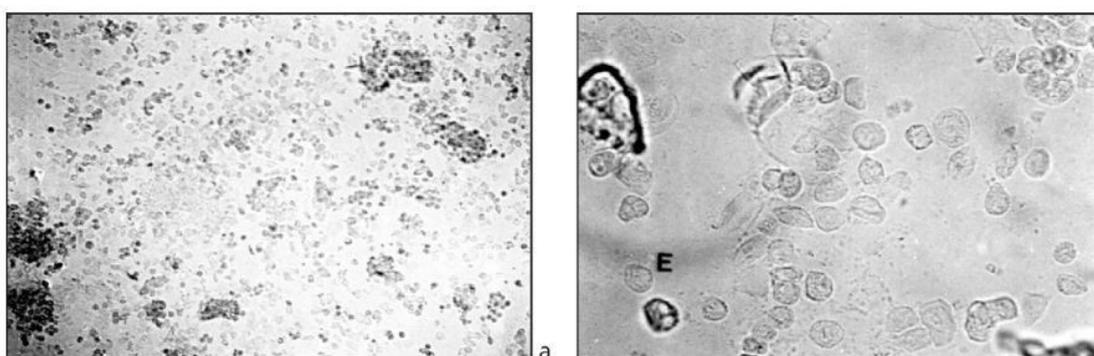


Figura 04 – esfregaço vaginal de rata no ciclo proestro em fotomicrografias não coradas.

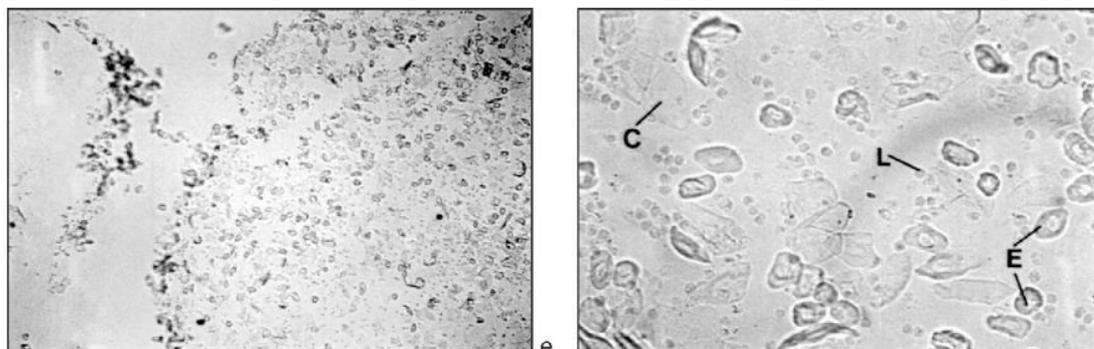


Figura 05 – esfregaço vaginal de rata no ciclo metaestro. em fotomicrografias não coradas.

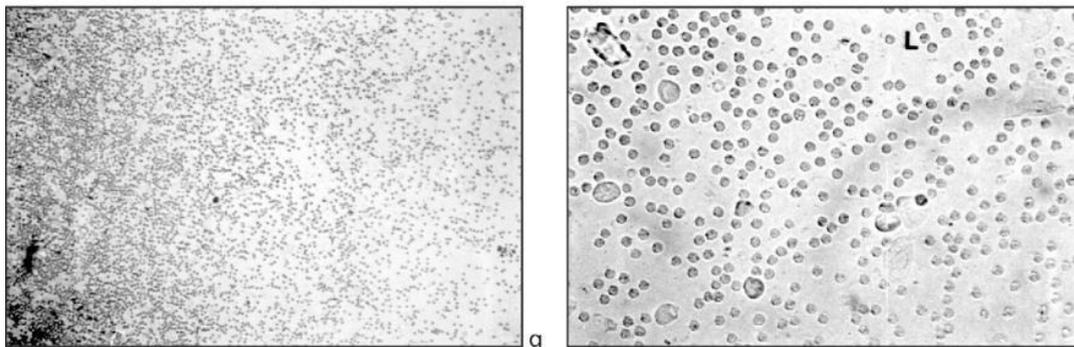


Figura 06 – esfregaço vaginal de rata no ciclo diestro em fotomicrografias não coradas.

**Teste de Esforço Máximo em Esteira** – O teste de esforço constituiu-se em um protocolo escalonado com incrementos de velocidade de 0,3 km/h a cada 3 minutos, até que fosse atingida a velocidade máxima suportada pelos animais. O critério utilizado para a determinação da exaustão do animal e interrupção do teste foi o momento em que o rato não foi mais capaz de correr mediante o incremento de velocidade da esteira (BROOKS E WHITE, 1978).

**Treinamento Físico Aeróbio** – Na segunda semana, os animais do grupo FTA foram submetidos a um protocolo de treinamento físico aeróbio em esteira ergométrica (*Imbramed*) com velocidade e carga progressivas durante 8 semanas (ratas) (40-60% velocidade máxima de corrida) 1 vez por dia, 5 dias por semana, durante 1 hora (IRIGOYEN *et al.*, 2005, SOUZA *et al.*, 2007, DE ANGELIS *et al.*, 2004b).

**Determinação da Carga Máxima em Escada** – O teste de carga máxima foi realizado em uma escada adaptada para ratas com aproximadamente 54 degraus verticais de 0,5 cm. Durante o período de adaptação, os animais foram colocados nos degraus inferiores e adaptados ao ato de escalar. Nenhuma recompensa ou alimento foi oferecido, tampouco foram utilizados incentivos como estimulação elétrica para que os animais executassem o exercício. O único incentivo para a subida, se necessário, foi um toque da mão na base da cauda do animal. No topo da escada, os animais encontraram uma gaiola (20 x 20 x 20cm) onde descansaram por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais subissem a escada voluntariamente 3 vezes consecutivas.

Para determinação da carga máxima, os animais realizaram no máximo 8 escaladas com cargas progressivas. Na escalada inicial foi aplicado 75% do peso corporal do animal. Após completar o carregamento dessa carga com sucesso, um peso adicional de 50 gramas foi adicionado ao aparato. Esse procedimento foi sucessivamente repetido até que a carga alcançasse um peso que não permitia que o rato escalasse (adaptado de SANCHES *et al.*, 2013).

**Treinamento Físico Resistido** – Considerando que os efeitos do treinamento resistido não estão tão esclarecidos como os do aeróbio, a intensidade do treinamento pode ser reduzida e o número de repetições aumentado conforme o protocolo proposto por Willians *et al.*,

(2007) para pessoas com fatores de risco cardiovascular. O número de escaladas (repetições) foi aumentado progressivamente ao longo das 8 semanas, de acordo com o aumento do peso fixado à cauda do animal com fita adesiva. O treinamento consistiu em 2 sessões de 6 escaladas a 40% da carga máxima na 1ª semana; sendo aumentado para 8 escaladas na 2ª semana. Na 3ª semana, o treinamento consistirá em 2 sessões de 6 escaladas a 50% da carga máxima, sendo aumentado para 8 escaladas na 4ª semana. Ao final da 4ª semana será realizado um novo teste de esforço, o qual permitirá os reajustes nas cargas para as semanas subsequentes (5ª a 8ª).

**Treinamento Físico Combinado** – O treinamento físico combinado teve duração de 8 semanas e consistiu na realização de sessões alternadas de exercício aeróbio (esteira rolante) e resistido (escada). A opção por realizar as sessões em dias alternados justifica-se pela tentativa de equalização do volume, e devido a estudos (SALE *et al.*, 1990) alertarem que o treinamento combinado realizado no mesmo dia pode causar prejuízo no desenvolvimento da força muscular. O treinamento físico aeróbio foi de intensidade moderada (40-60% da velocidade máxima alcançada no teste de esforço) e realizado em esteira ergométrica com velocidade e carga progressiva durante 8 semanas (IRIGOYEN *et al.*, 2005, FLUES *et al.*, 2010). Para o treinamento resistido em escada, o número de escaladas (repetições) foi aumentado progressivamente ao longo das 8 semanas, de acordo com o aumento do peso fixado à cauda do animal com fita adesiva

(adaptado de SANCHES *et al.*, 2013).

**Canulação e Registro da PA** – Ao final do protocolo, os animais foram anestesiados (i.p.) com cloridrato de cetamina (80mg/Kg) e xilazina (12mg/kg) e foi realizada a implantação de catéteres de polivinil na veia jugular (para administração de drogas) e na artéria carótida (para registro direto da PA e FC). Cada animal foi mantido em uma caixa individual padrão, monitorados durante 24 horas e receberam analgesia adequada (Tramadol 5mg/Kg) e Dipirona Sódica (50mg/Kg de 8/8 horas) (DE ANGELIS *et al.*, 1999; DE ANGELIS *et al.*, 2000) padrão durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas que iniciaram 24 horas (ratas) após a canulação. Com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm, permitindo livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético de pressão (*Kent Instruments*) que por sua vez, estava conectado a um pré-amplificador (*Stemtech*). Sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (*DATAQ Instruments, DI-158U*), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 2 KHz (ratas) por canal para estudo dos valores de PA e FC (DE ANGELIS *et al.*, 1997, 1999, 2000, 2004, IRIGOYEN *et al.*, 2005, SOUSA *et al.*, 2007).

**Teste de resistência à insulina** – No dia seguinte das avaliações

hemodinâmicas os animais foram submetidos à jejum de 2 horas, foram anestesiados com pentobarbital sódico, e receberam uma injeção endovenosa de insulina (0,75 U/kg peso corporal). A glicose plasmática foi medida a partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal utilizando-se de um glicosímetro (*Accucheck, Roche*) nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina. Os valores de glicemia dos minutos 4 a 16 foram usados para calcular a constante de queda da glicose sanguínea (Kitt) de acordo com a descrição de Bonora *et al.* (1989); Brito *et al.*, (2008).

**Determinação dos níveis sanguíneos de glicose e triglicerídeos –**

Ao final dos protocolos os níveis sanguíneos de glicemia e triglicerídeos foram determinados através da coleta de 1 gota da veia caudal após 4 horas de jejum. A glicemia e os triglicerídeos foram obtidos através dos aparelhos *Accucheck e Accutrend da Roche*, respectivamente através de tiras reagentes.

**Preparação dos tecidos –**

Após as avaliações citadas acima, os animais foram pesados e mortos através de decapitação. O coração foi coletado e homogeneizado durante 30 segundos em um homogeneizador Ultra-Turrax, com KCl 1,15% e fluoreto de fenil metil sulfonila (PMSF), na concentração de 100mmol/L em isopropanol e na quantidade de 10µL/mL de KCl adicionado. Em seguida, os homogeneizados foram centrifugados por 10 minutos a 3000rpm, em centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (*Eppendorf, 5804-R*), e o sobrenadante será congelado em freezer a -70°C para as dosagens (LLESUY *et al*, 1985).

### **Estresse oxidativo e espécies reativas**

Dosagem de proteínas - As proteínas serão quantificadas pelo método descrito por Lowry e colaboradores, que utiliza como padrão uma solução de albumina bovina na concentração de 1mg/mL (LOWRY, 1951).

Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) – Para que ocorra a reação, foi adicionado, a 0,25mL de homogeneizado, 0,75 mL de ácido tricloroacético (TCA) a 10%(P/V), que tem a função de desnaturar as proteínas presentes e acidificar o meio de reação. Essa mistura foi agitada e centrifugada durante 3 minutos a 1000 g. Foi retirado 0,5mL do sobrenadante e a este foi adicionado 0,5mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,67% (P/V), que reagiu com os produtos da lipoperoxidação formando um composto de coloração rosada. A mistura foi incubada por 15 minutos a 100°C e em seguida foi resfriada no gelo. Em seguida, foi realizada a leitura da absorbância a 535 nm em espectrofotômetro (*Biospectro*) (BUEGE E AUST, 1978).

Catalase (CAT) – A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio é diretamente proporcional à atividade da CAT. Desta forma, o consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser utilizado como uma medida de atividade da enzima CAT. O ensaio consiste em medir a diminuição da absorbância a 240nm, comprimento de onda onde há a maior absorção pelo peróxido de hidrogênio, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a realização das medidas foi usada uma solução tampão constituída de fosfatos a 50 mmol/L em pH 7,4. Foram adicionados 9µL deste tampão

e 10 $\mu$ L de amostra de tecido na cubeta do espectrofotômetro, sendo esta mistura descontada contra um branco de tampão fosfato.

A seguir foram adicionados 35 $\mu$ L de peróxido de hidrogênio (0,3 mol/L) e foi monitorada a absorvância no espectrofotômetro (*Biospectro*) (BOVERIS E CHANCE, 1973).

Superóxido dismutase (SOD) – A técnica utilizada está baseada na inibição da reação do radical superóxido com o pirogalol. Uma vez que não se consegue determinar a concentração da enzima nem sua atividade em termos de substrato consumido por unidade de tempo, se utiliza a quantificação em unidades relativas. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima que inibe em 50% a velocidade de oxidação do detector. A oxidação do pirogalol leva à formação de um produto colorido, detectado espectrofotometricamente a 420 nm (*Biospectro*) durante 2 minutos. A atividade da SOD é determinada medindo-se a velocidade de formação do pirogalol oxidado. No meio de reação, foram utilizados 20  $\mu$ L de homogeneizado, 973  $\mu$ L de tampão Tris-Fosfato a 50 mmol/L (pH 8,2), 8  $\mu$ L de pirogalol a 24 mmol/L, 4 $\mu$ L de CAT a 30  $\mu$ mol/L. Esta curva obtida foi utilizada como branco. Foi também feita uma curva padrão utilizando três concentrações distintas de SOD (0,25U, 0,5U e 1U), através da qual foi obtida a equação da reta para realização dos cálculos.

**Análise estatística** – Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Foi utilizado o teste de Levene para averiguar a homogeneidade das variâncias. Para análise de variáveis independentes foi usado ANOVA *One-Way* e para verificar interação grupo e tempo foi usado ANOVA *Two-Way*. Para identificar as diferenças foi utilizado o *post hoc* de *Tukey* do programa estatístico Graphpad Prism versão 9.2.0® (Graphpad Prism software, San Diego, CA). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## 6 RESULTADOS

### 6.1. Peso Corporal

Conforme apresentado na tabela 01 após 8 semanas de protocolo os animais apresentaram aumento da massa corporal ( $p < 0,001$ ) quando comparados ao início do protocolo, este aumento pode ter ocorrido pelo consumo de ração associado a ausência de treinamento no grupo C, no grupo FS este aumento pode ter ocorrido pela sobrecarga de frutose e comportamentosedentário. Entretanto, foi observado redução da massa corporal no grupo FTCem relação ao FS ( $p < 0,01$ ) demonstrando que o treinamento físico combinado consegue controlar esse aumento.

Tabela 01 - Peso Corporal dos grupos estudados no início do protocolo e após 8 semanas.

Grupos	Peso Corporal	Inicial (gramas)	Final (gramas)	$\Delta$ (inicial-final)
<b>C</b>		203,75 $\pm$ 2,93	268,75 $\pm$ 5,27#	65,0
<b>FS</b>		199,25 $\pm$ 3,40	260,5 $\pm$ 2,18#	61,25
<b>FTA</b>		198 $\pm$ 2,47	259,5 $\pm$ 5,84#	61,5
<b>FTR</b>		197 $\pm$ 3,52	263,65 $\pm$ 2,84#	66,65
<b>FTC</b>		203,5 $\pm$ 0,90	240,88 $\pm$ 3,37#¥	37,38

Dados representam média  $\pm$  erro padrão. # vs. inicial; ¥ vs. FS  $p < 0,05$ . C: grupo controle; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado; FS: grupo tratado com frutose e sedentário.

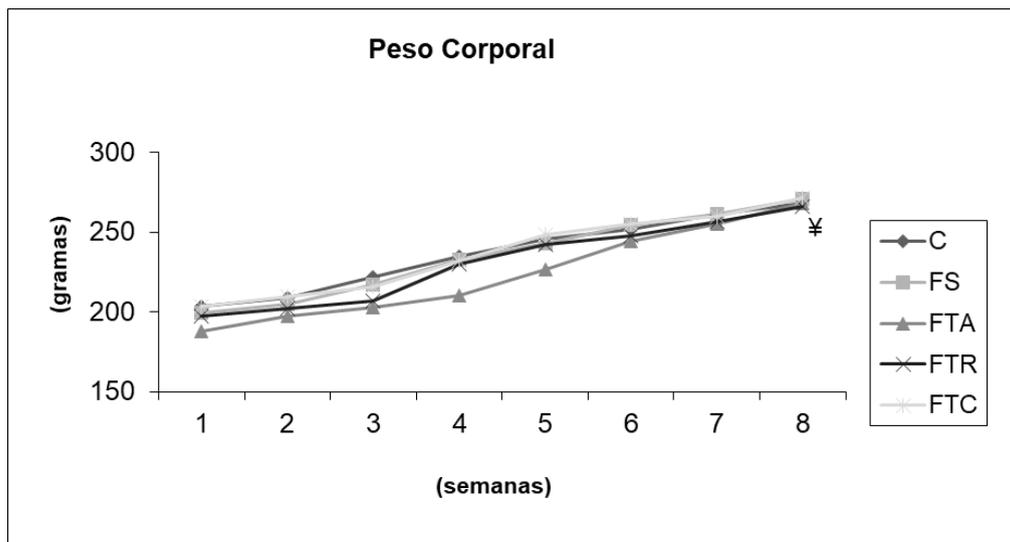


Figura 07 – Peso corporal dos grupos ao longo do protocolo experimental. (¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

## 6.2 Consumo de ração e água

Os grupos submetidos à sobrecarga de frutose apresentaram maior ingestão de líquidos em relação ao grupo controle ao longo do protocolo, ( $p < 0,05$ ). Ao comparar com o grupo FS, apenas o grupo FTA apresentou menor ingestão de água ( $p < 0,05$ ). Foi observado um comportamento semelhante em relação à ingestão calórica, no qual os grupos que receberam frutose apresentaram maiores valores quando comparados ao grupo controle, apenas o grupo FTA apresentou menor valores de calorias diárias em relação ao grupo FS ( $p < 0,05$ ).

Em relação ao consumo de ração foi observada uma menor ingestão do grupo FS em relação aos grupos C e FTA ( $p < 0,05$ ). O menor consumo refletiu em uma menor ingestão de calorias.

Tabela 02 – Consumo de água e ração nos grupos estudados.

<b>Grupos</b>	<b>C</b>	<b>FS</b>	<b>FTA</b>	<b>FTR</b>	<b>FTC</b>
<b>Variáveis</b>					
Água (mL)	28,63±2,30	58,58±4,48*	36,55±3,22*¥	40,62±4,15*	48,70±6,09*
Água (kcal)	0,00	23,31±1,79*	14,62±1,29*¥	16,25±1,66*	19,88±2,43*
Ração (g)	22,6±1,13	14,35±1,62*	22,75±2,23¥	21,03±2,01	19,31±1,88
Ração (kcal)	65,04±2,37	42,49±1,22*	65,75±6,46¥	60,78±5,85	58,14±5,45

Dados representam média ± erro padrão. (\* vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

### 6.3 Capacidade Física

Para o teste de esforço máximo em esteira, os animais do FTA e FTC ( $24,39 \pm 0,03$ ;  $22,61 \pm 0,93$ min, respectivamente) apresentaram maiores valores no teste de esforço máximo quando comparado aos grupos C e FS (C:  $14,14 \pm 0,03$ ; FS:  $15,11 \pm 0,02$ ; FTR:  $18,34 \pm 0,04$ min) ( $p < 0,001$ ), além disso, os grupos C e FS apresentam redução da capacidade física aeróbia ( $p < 0,05$ ). No momento inicial do protocolo não foi encontrada diferença entre os grupos (C:  $19,00 \pm 0,02$ ; FS:  $19,81 \pm 1,00$ ; FTA:  $19,48 \pm 0,02$ ; FTR:  $19,15 \pm 0,04$ ; FTC:  $20,30 \pm 0,90$ min) ( $p = 0,051$ ).

No teste de carga máxima foi encontrado um aumento entre os momentos inicial e final do protocolo ( $p < 0,001$ ). Além disso, o grupo FTR apresentou maiores valores quando comparado aos grupos C, FTA e FS (C:  $608,30 \pm 27,13$ ; FS:  $530,66 \pm 317,78$ ; FTA:  $602,37 \pm 32,79$ ; FTR:  $762,56 \pm 27,79$ ; FTC:  $674,82 \pm 31,26$ ) ( $p < 0,001$ ). Não foi encontrada diferença entre FTR e FTC ( $p = 0,07$ ). Estes resultados demonstram que o treinamento físico foi eficaz ao aumentar o desempenho físico de acordo com a especificidade do treinamento e do teste aplicado.

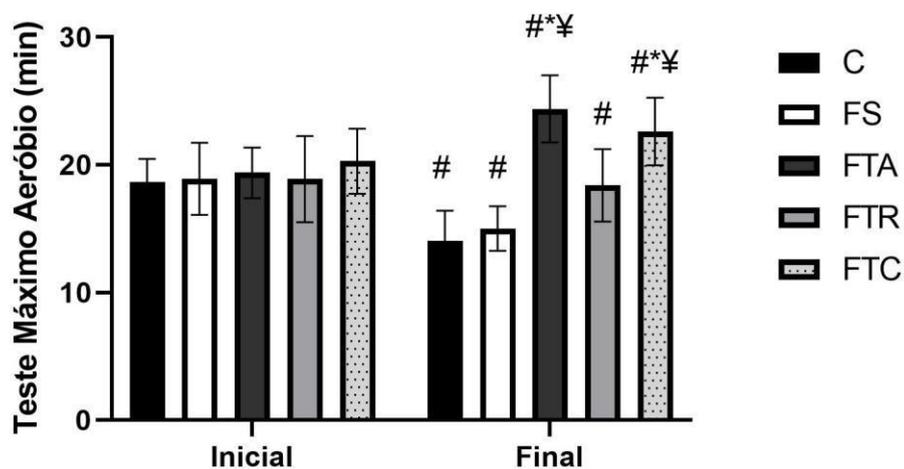


Figura 08 – Teste Máximo Aeróbio dos grupos antes e após 8 semanas de treinamento. (# vs. inicial; \*vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: grupo controle; FS: grupotratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

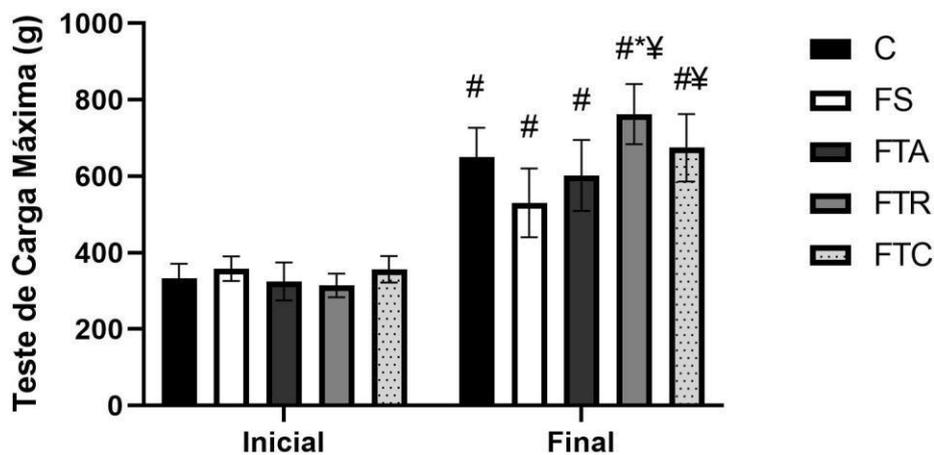


Figura 09 – Teste Máximo Resistido dos grupos antes e após 8 semanas de treinamento. (# vs. inicial; \*vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: grupo controle; FS: grupotratado com frutose e sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

#### 6.4. Avaliações Metabólicas

Ao avaliar a glicemia, não foi encontrada diferença ao final do protocolo entre os grupos ( $p > 0,05$ ). No entanto, para a variável Triglicerídeos foram encontradas diferenças ao comparar os grupos ao final do protocolo, o grupo FS apresentou maiores valores em relação ao C ( $p < 0,05$ ) e os grupos treinados promoveram a redução de triglicerídeos ( $p < 0,05$ ). Os valores estão descritos na tabela 03.

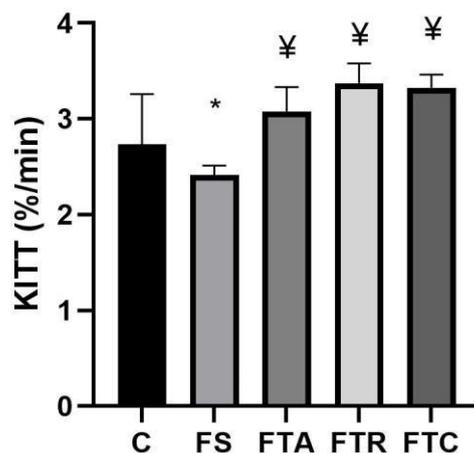
Tabela 03 – Valores sanguíneos de glicemia e triglicerídeos (TG) dos grupos ao final do protocolo.

Variáveis	Grupos				
	C	FS	FTA	FTR	FTC
Glicemia	114,3±5	129±2	122±3	121±5	123±1
Triglicerídeos	148±18	223±34*	156±10¥	132,1±13¥	135±8¥

Dados representam média  $\pm$  erro padrão. (\* vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: grupo controle; FS: grupo tratado com frutosee sedentário; FTA: grupo tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: grupo tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: grupo tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

Após 8 semanas de consumo crônico de frutose, o grupo frutose sedentário apresentou resistência à insulina quando comparado ao grupo controle ( $3,03 \pm 0,08\%/min$ ) ( $p < 0,05$ ). Em contrapartida, os grupos que realizaram treinamento (FTA:  $3,22 \pm 0,20$ ; FTR:  $3,37 \pm 0,21$ ; FTC:  $3,33 \pm 0,07\%/min$ ) apresentaram menor resistência à insulina (maior KITT) em relação ao grupo frutose sedentário ( $2,58 \pm 0,07\%/min$ ) ( $p < 0,05$ ). Esses resultados demonstram eficácia dos diferentes tipos de treinamento (Figura 10).

Figura 10 - Constante de decaimento da glicemia (KITT) durante o teste de



tolerância à insulina nos grupos (\* vs. C; ¥ vs. FS ( $p < 0,05$ )). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

### 6.5 Avaliação do Tecido Adiposo Branco

A tabela 04 apresenta os valores de tecido adiposo branco dos grupos após sobrecarga de frutose por 8 semanas. O grupo FS apresentou maiores valores quando comparado ao grupo C, demonstrando que o consumo crônico de frutose contribui para o acúmulo de gordura visceral ( $p < 0,05$ ). Em contrapartida, os grupos treinados tiveram redução dessa variável ( $p < 0,05$ ), dessa forma, os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado parecem ser eficazes para este objetivo.

Tabela 04 – Tecido adiposo branco dos grupos após 8 semanas de sobrecarga de frutose.

Variável	Grupos				
	C	FS	FTA	FTR	FTC
Tecido Adiposo Branco (g)	2,20±0,10	2,60±0,11*	2,10±0,04¥	1,73±0,12¥	1,72±0,20¥

Dados representam média ± erro padrão. (\* vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

## 6.6 Parâmetros Hemodinâmicos

Os parâmetros hemodinâmicos estão apresentados nas figuras 11, 12 e 13. Os valores de PAS foram maiores no grupo FS (158,4±3,25mmHg) quando comparado ao grupo C (123,6±4,13mmHg) ( $p < 0,05$ ). Somado a isso os grupos que realizaram treinamento aeróbio, resistido e combinado apresentaram menores valores de PAS (117,9±2,35; 116,32±9,04; 116,0±5,57mmHg, respectivamente) ( $p < 0,05$ ). Para a variável PAD não foram encontradas diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (Figura 11).

Em relação a PAM, o grupo FS (136,7±4,66mmHg) apresentou maiores valores que o C (118,8±2,80mmHg) ( $p < 0,05$ ), enquanto somente os grupos FTR e FTC apresentaram a redução desta variável (120,0±6,04; 119,6±6,31mmHg, respectivamente), apresentados na figura 12 ( $p < 0,05$ ).

Ao fazer a análise da FC, o grupo FS apresentou aumento da FC em relação ao C (403,8±7,39; 348,2±4,57mmHg, respectivamente). Entretanto, os treinamentos físicos: resistido e combinado foram eficazes em reduzir

este parâmetro (FTA:  $358,4 \pm 7,39$ ; FTR:  $295,6 \pm 4,73$ ; FTC:  $346,2 \pm 3,74$  mmHg) ( $p < 0,001$ ).

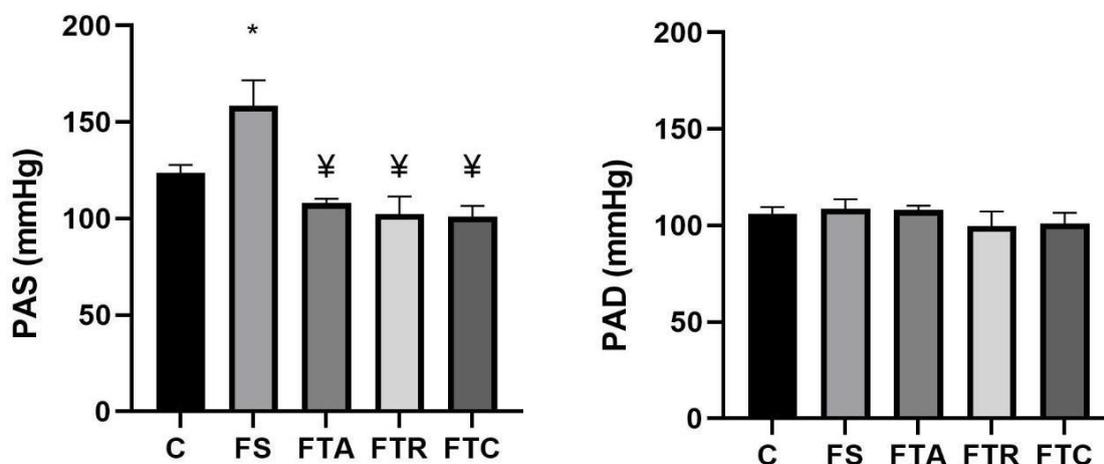


Figura 11 – Pressão Arterial Sistólica e Diastólica nos grupos. (\* vs. C; ≠ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

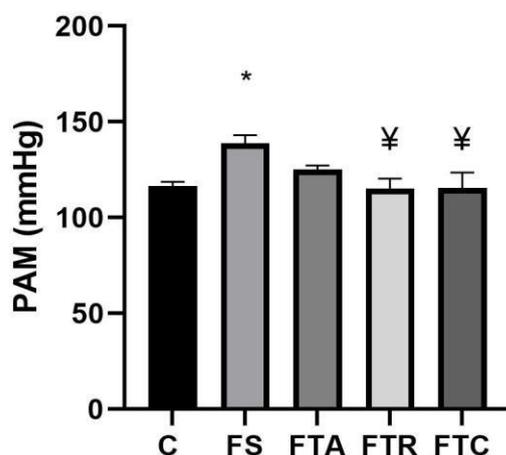


Figura 12 – Pressão Arterial Média nos grupos. (\* vs. C; ≠ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a

treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

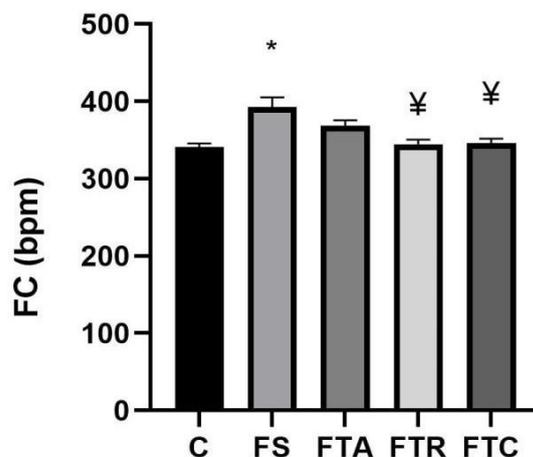


Figura 13 – Frequência Cardíaca nos grupos. (\* vs. C; ≠ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbico; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

### 6.7 Análise de Perfil Oxidativo

Os parâmetros do perfil oxidativo estão apresentados nas figuras 14, 15 e 16.

A lipoperoxidação de membrana obtiva através do TBARS apresentou média de  $3,44 \pm 0,77$  para o grupo C,  $4,52 \pm 0,52$  para o grupo FS,  $3,84 \pm 0,31$  para o grupo FTA,  $3,47 \pm 0,53$  para o grupo FTR e  $4,54 \pm 0,4$  ( $\mu\text{mol/mg}$  proteína) para o grupo FTC, sem diferença estatística entre os grupos. A atividade da enzima SOD também não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados, apesar dos grupos treinados apresentarem maiores valores em relação ao grupo sedentário, tendo como média  $30,62 \pm 1,79$  no grupo C,  $25,81 \pm 2,74$  no grupo FS,

31,87±6,01 no grupo FTA, 39,82±4,22 no grupo FTR e 41,08±6,95 no FTC. No entanto, ao avaliar a concentração da enzima CAT o grupo FS apresentou redução em relação ao grupo C (C: 2,02±0,12; FS: 1,39±0,06;  $p<0,05$ ), demonstrando menor capacidade antioxidante, enquanto o grupo FTC apresentou melhora dessa capacidade em comparação ao grupo FS (FTC: 2,05±0,21;  $p<0,05$ ). Não foram encontradas diferenças nos demais grupos treinados (FTA: 1,54±0,1; FTR: 1,54±0,17). Dessa forma, podemos dizer que a sobrecarga de frutose ocasionou um prejuízo no perfil oxidativo, que foi atenuado pelo treinamento combinado.

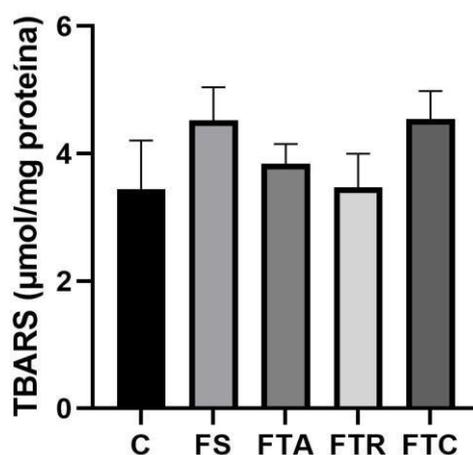


Figura 14 – Lipoperoxidação de membrana através do TBARS no tecido cardíaco nos grupos estudados. C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

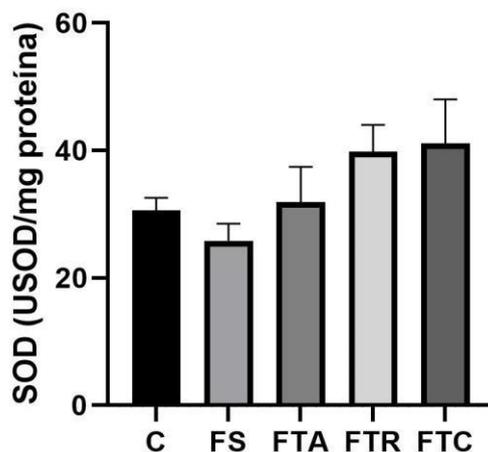


Figura 15 – Atividade da enzima SOD no tecido cardíaco nos grupos estudados. C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

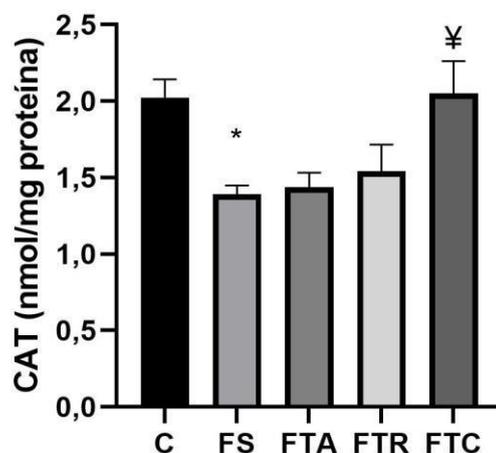


Figura 16 – Concentração da enzima CAT no tecido cardíaco nos grupos estudados. (\* vs. C; ¥ vs. FS,  $p < 0,05$ ). C: controle; FS: tratado com frutose e sedentário, FTA: tratado com frutose submetido a treinamento aeróbio; FTR: tratado com frutose submetido a treinamento resistido; FTC: tratado com frutose submetido a treinamento combinado.

## 7 DISCUSSÃO

O objetivo desse trabalho foi verificar os efeitos dos treinamentos físicos: aeróbio, resistido e combinado no perfil oxidativo do tecido cardíaco em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose. Nossos resultados demonstram que a sobrecarga de frutose promove alterações metabólicas e hemodinâmicas presentes na SM, além de prejuízo no perfil oxidativo. Além disso, os grupos que foram submetidos ao treinamento físico apresentaram atenuação das disfunções cardiometabólicas e no perfil oxidativo, demonstrando que o exercício físico realizado cronicamente é uma intervenção não-farmacológica eficaz na prevenção da SM.

### 7.1 PESO CORPORAL, CONSUMO DE FRUTOSE, RAÇÃO E CAPACIDADE FÍSICA

Algumas alterações fisiopatológicas são características da SM como o aumento do peso corporal em forma de gordura. No grupo sedentário podemos observar que a sobrecarga de frutose promoveu um aumento dessa variável em relação aos grupos treinados. E somente o treinamento físico combinado reduziu o aumento do peso corporal, apresentando o menor valor após 8 semanas. De fato, essas alterações se acentuam com o comportamento sedentário tanto em pesquisas experimentais com animais quanto em mulheres (HASSAGER E CHRISTIANSEN, 1989; DAWSON-HUGES E HARRIS, 1992). Há um volume grande na literatura sobre o treinamento aeróbio ser eficaz na redução da gordura corporal em obesos adultos, adolescentes e

adultos com SM (DURMORTIER *et al.*, 2003; BRANDOU *et al.*, 2005; JEAN *et al.*, 2007). Afinal, o sistema energético predominante durante o exercício aeróbico é a via oxidação de gorduras. Com o treinamento físico aeróbico ocorre aumento no tamanho das mitocôndrias das células, sendo as responsáveis pela conversão dos nutrientes em energia, por isso tem sido recomendado quando o objetivo é redução da gordura corporal (POWERS E HOWLEY, 2000).

Além disso, o ACSM (2002) recomenda o treinamento físico resistido associado ao treinamento aeróbico para os indivíduos com obesidade. Cronicamente, o emagrecimento em praticantes de treinamento resistido ocorre devido a alteração na taxa metabólica de repouso decorrente ao aumento da massa magra (MEIRELLES E GOMES, 2004). Somado a isso acontece o fenômeno EPOC (*excess post exercise oxygen consumption*) que é o consumo excessivo de oxigênio após o exercício, esse fenômeno pode perdurar até 15 horas após o fim do exercício (THORNTON *et al.*, 2002). Estes podem ser os mecanismos do controle do peso corporal nos grupos treinados neste trabalho, bem como a associação dos benefícios de ambos treinamentos parece ser mais eficiente, visto que o grupo combinado demonstrou redução significativa frente ao grupo sedentário.

No que se refere ao consumo de frutose, os grupos que receberam frutose apresentaram maiores valores quando comparados ao grupo controle, no entanto somente o grupo FTA apresentou menor consumo comparado ao FS. Resultado semelhante ao estudo de Borges (2021) que submeteu os animais a sobrecarga de frutose por 10

semanas, no entanto apresentou apenas um grupo de treinamento, sendo este o treinamento resistido, que também apresentou menor consumo de frutose quando comparado ao grupo frutose sedentário. Além disso, o grupo FS apresentou menor consumo de ração quando comparado ao grupo C e FTA, este menor consumo refletiu em menor ingestão de calorias, resultados que corroboram Borges (2021), no qual os animais sedentários trocaram o consumo, reduzindo de forma significativa o consumo de ração e aumentando o consumo de água devido à sobrecarga de frutose. O maior consumo de água pode ter ocorrido devido à sensação de prazer e recompensa presente em alimentos ricos em açúcar (FEIJÓ *et al.*, 2011). Para manutenção dessa sensação segue-se o consumo, que de forma crônica pode gerar disfunções metabólicas como: maior nível de triglicerídeos e resistência à ação da insulina, semelhante ao que foi encontrado neste trabalho.

Em relação a capacidade física foram usados dois testes de esforço, o teste máximo em esteira e o teste de carga máxima. Os grupos iniciaram o protocolo experimental não apresentando diferença entre eles, após 8 semanas de treinamento físico, os grupos FTA e FTC apresentaram maiores tempo no teste de esforço em esteira quando comparado com os grupos C, FS e FTR. De forma semelhante, o grupo que realizou treinamento físico resistido apresentou maiores valores de carga quando comparado aos grupos C, FS, FTA, sem apresentar diferença com o grupo FTC. Além disso, a sobrecarga de frutose também pode ser um fator que contribui para a redução da capacidade física, potencializando as diferenças entre os grupos treinados e o

grupo sedentário para o teste de esforço realizado em esteira e no teste de carga máxima. Rahman *et al.*, (2011) observaram que após 4 semanas de dieta rica em frutose houve menor capacidade de realizar exercício (frutose vs. controle), além disso o grupo treinado apresentou melhor capacidade física (treinado vs. frutose). Farah *et al.*, (2016) também encontraram maior desempenho nos grupos treinados em relação aos grupos sedentários, este estudo também realizou a sobrecarga de frutose por 8 semanas em ratos machos Wistar.

## 7.2 VARIÁVEIS METABÓLICAS E TECIDO ADIPOSEO BRANCO

Para a avaliação das variáveis metabólicas não foi encontrada modificações no perfil glicêmico após 8 semanas de sobrecarga de frutose entre os grupos estudados. De forma semelhante, Castro *et al.*, (2015) e Bernardes *et al.*, (2018) também utilizaram a sobrecarga de frutose e também não encontraram alterações na glicemia, apesar de apresentarem resistência à ação da insulina. Em nosso trabalho o grupo que foi submetido à sobrecarga de frutose e não realizou treinamento físico apresentou maior resistência à ação da insulina quando comparado ao controle e aos grupos treinados. Além disso, o consumo crônico de frutose também promoveu maiores níveis de triglicérides no grupo frutose sedentário, tal característica já foi demonstrada de forma semelhante por Brito *et al.*, (2008) e Farah *et al.*, (2016), que também encontraram aumento nessa variável após 8 semanas. Em nosso trabalho, os grupos que realizaram treinamento aeróbico, resistido e combinado apresentaram uma redução nessa variável, nossos resultados corroboram com Farah *et al.*, (2016) onde os grupos

treinados apresentaram uma redução nos níveis de triglicerídeos em relação aos grupos sedentários, diferente de Bernardes *et al.*, (2018) no qual o grupo aeróbio não apresentou redução nos níveis sanguíneos de triglicerídeos. Sabe-se que grande parte da reserva energética está estocada em forma de triglicerídeos no tecido adiposo, e que durante exercícios aeróbicos de baixa-moderada intensidade usam esse substrato energético para manutenção da atividade. Dessa forma, antes de serem oxidados no musculoesquelético, os triglicerídeos são lançados na corrente sanguínea, promovendo este aumento (LÜTTJOHANN, 2008). Além disso, parece existir uma ligação entre níveis elevados de triglicerídeos e resistência à ação da insulina, pois ao expor o fígado a grandes quantidades de frutose a lipogênese ocorre de forma acelerada, gerando o acúmulo de triglicerídeos e reduzindo os números de receptores de insulina, e por conseguinte, a redução da sensibilidade a insulina (BRITO-MONZANI *et al.*, 2018), podemos ver isso em nossos resultados no qual o grupo frutose sedentário apresenta maiores níveis de triglicerídeos e maior resistência à ação da insulina. Somado a isso, o grupo frutose sedentário também apresentou maiores valores de tecido adiposo branco, corroborando com Sato-Mito *et al.*, 2009, que em seu estudo mostra que a exposição a frutose promove aumento na gordura visceral e hiperinsulinemia, Farah *et al.*, (2016) apresenta em seus resultados maiores níveis de tecido adiposo no grupo frutose sedentário em relação aos grupos controle e treinados. Em nosso trabalho, os grupos que realizaram treinamento foram capazes de reverter os ganhos do tecido adiposo visceral, que pode ter

ocorrido por maior gasto calórico, alterações na taxa metabólica de repouso e redução da lipogênese hepática. Demonstrando que essa é uma intervenção que pode ser adotada para fins de prevenção ao acúmulo de gordura na região visceral e suas alterações metabólicas que ocorrem de forma concomitante (STRASSER, ARVANDI E SIEBERT, 2012).

Ainda sobre os efeitos dos treinamentos em variáveis metabólicas, o treinamento resistido parece ser uma boa intervenção visto que facilita a captação da glicose, independente da ação da insulina, além do aumento da sensibilidade da mesma (FRANÇA, 2021). Nosso estudo demonstra que apesar de não ter alterações no perfil glicêmico no grupo resistido, foi encontrado que esse tipo de treinamento foi capaz de reverter as alterações nos níveis de triglicerídeos e na constante do decaimento da glicose (KITT), de forma semelhante, o treinamento físico combinado também promoveu estes benefícios. Estudos têm sugerido que a combinação do treinamento aeróbio com o treinamento resistido (treinamento combinado) pode alterar positivamente o perfil metabólico. Assim, este tipo de treinamento físico pode ser uma intervenção não-farmacêutica para prevenir ou atenuar os vários fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas (CAGNACCI *et al.*, 1992; ROYER *et al.*, 2008).

### 7.3 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos podemos observar que a sobrecarga de frutose foi capaz de alterar a PAS, PAM e FC.

Estes resultados corroboram com o estudo de Bernardes *et al.*, (2018), que encontraram diferenças na PAS, PAM e FC. No entanto, também apresenta alterações na PAD, o que não foi encontrado nos nossos resultados. Vale ressaltar que o tempo de intervenção é maior que a do estudo realizado, bem como a linhagem dos animais serem SHR, podendo ser uma diferença metodológica que influencie nos resultados. Em Malik *et al.*, (2014) foi demonstrado que a maior ingestão de bebidas com açúcar foi associada a maiores valores de PA. Além disso, os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado parecem ser eficientes em reduzir a PAS e atenuar o aumento da FC causado pela sobrecarga de frutose. Borges, M. (2021) em seu estudo encontrou que o treinamento resistido foi capaz de atenuar os efeitos na pressão arterial causados pelo consumo de frutose. O efeito hipotensor pós exercício é conhecido e discutido na literatura, ao ser praticado cronicamente reduz o tônus simpático no coração, gerando a bradicardia de repouso (NEGRÃO E RONDON, 2001; RONDON E BRUM, 2003).

Já é bem discutido na literatura sobre a hipotensão pós exercício em relação ao treinamento aeróbio, no entanto, alguns estudos apresentam esse efeito para o treinamento resistido em pessoas e em pesquisas com animais (BORGES, 2021; MUTTI *et al.*, 2010; MEDIANO *et al.*, 2005) devido a menor quantidade de estudos com esse método ainda não está bem elucidado os mecanismos envolvidos na redução da PA após o treinamento resistido. Especula-se que a vasodilatação muscular causada devido ao acúmulo de metabólitos

durante o exercício, promove redução da resistência vascular periférica, induzindo a redução do volume sistólico e débito cardíaco (BUSH *et al.*, 1999). Ao pensar nos benefícios do treinamento físico combinado, seria a associação dos mecanismos envolvidos na bradicardia de repouso após o treinamento aeróbico e resistido, como tem sido sugerido pelo ACSM e American Heart Association (AHA) (JOHANSEN *et al.*, 2016). No entanto, em nosso trabalho encontramos que o grupo que realizou treinamento combinado apresentou resultados semelhantes aos grupos que realizaram somente o treinamento aeróbico e somente resistido. Okomoto *et al.*, (2007) não encontrou diferenças na PAS, PAD e PAM ao comparar o grupo que realizou treinamento combinado e o grupo controle, vale informar que neste estudo eram realizados exercícios aeróbios seguidos de exercícios de força, diferente do que foi realizado nesse trabalho, onde os treinamentos foram realizados em dias alternados para que não houvesse qualquer prejuízo.

#### 7.4 ANÁLISE DO PERFIL OXIDATIVO

Em nosso estudo não houve o estresse oxidativo no tecido cardíaco, pois não foi encontrada diferença estatística entre os grupos no marcador de lipoperoxidação, o TBARS, apesar do grupo FS apresentar valor médio maior que o grupo C. O que ocorreu foi um prejuízo no perfil oxidativo causado pela redução da concentração da enzima CAT, enzima antioxidante, observado no grupo que recebeu frutose e sedentário. Ainda nesse sentido, somente o grupo treinamento combinado foi capaz de prevenir este prejuízo.

Esse resultado corrobora em parte com Joiswal *et al.*, (2015) que em seu estudo foi realizado em culturas de células musculares, onde a exposição à frutose aumentou a produção dos radicais livres, bem como a redução da atividade da CAT. Dessa forma, foi observado que o consumo crônico de frutose gerou o estímulo mitocondrial para maior produção de EROS e redução da eficiência do sistema antioxidante, gerando o quadro de estresse oxidativo. Ainda nessa perspectiva, em um estudo, sem sobrecarga de frutose, foi encontrado maior concentração de MDA no grupo sedentário ao ser comparado com o treinamento resistido e treinamento concorrente (TC) (associação do treinamento aeróbico e resistido em uma mesma sessão), houve menor concentração de MDA no grupo TC ao comparar com o grupo que realizou treinamento aeróbico, sugerindo que a associação do treinamento aeróbico com o treinamento resistido é mais eficiente na prevenção do estresse oxidativo. Visto que além de menores níveis de MDA, o TC apresentou maiores valores da SOD, enzima antioxidante, em relação ao grupo TA e sedentário. O que foi observado em nosso estudo em relação ao sistema antioxidante, no entanto com a enzima CAT, em que o grupo FTC apresentou maiores níveis que o grupo FS (SILVA, 2021).

O desequilíbrio entre os sistemas oxidativos e antioxidantes estão envolvidos na patogênese de alguns componentes da SM, como a disfunção endotelial, obesidade e resistência à ação da insulina. A resistência à ação da insulina é considerada base da SM e o estresse oxidativo exerce papel importante na etiologia. Isso ocorre porque o

peroxinitrito parece causar danos diretos à estrutura da insulina e seu receptor gerando disfunções, tendo como consequência a resistência à insulina. Em nosso trabalho não foi observado o aumento do sistema oxidativo no grupo frutose sedentário, mas sim uma redução no sistema antioxidante, o que pode ser um fator contribuinte para as disfunções em relação à insulina, visto que a redução na eficiência do sistema antioxidante também é determinante para o acúmulo de espécies reativas. Ainda nesse contexto, a redução dos efeitos da insulina sobre a via PI3K (enzima fosfatidilinositol-3-cinase) promove disfunções na vasodilatação dependente do endotélio, este que é responsável pela manutenção do tônus cardiovascular e homeostase, e quando em situações saudáveis evita o aumento da pressão arterial (FERREIRA *et al.*, 2011; TELES *et al.*, 2015). Neste trabalho foi observada a seguinte associação de fatores no grupo frutose sedentário, a redução da sensibilidade à insulina, o aumento da PA e redução do sistema antioxidante, o que é sustentado pelos estudos citados.

Em contrapartida, os grupos que receberam treinamento com o componente resistido (FTR e FTC) apresentaram a redução da PAS, PAM e FC, bem como a maior sensibilidade à ação da insulina e o grupo FTC, de forma exclusiva, apresentou maior eficiência do sistema antioxidante, observado pelo aumento da CAT. O treinamento físico é capaz de aumentar o potencial antioxidante, principalmente pelo aumento da glutathione (FARIA, 2011). No entanto, Pereira *et al.*, (1994) apresentam que a SOD é um mecanismo determinante para a redução da lipoperoxidação durante ou após o exercício físico, uma adaptação

que também ocorre com o treinamento físico. Como dito, em nosso trabalho a adaptação no sistema antioxidante que foi observada foi na enzima CAT e a SOD foi mantida (ALESSIO E GOLDFARB, 1988). A redução do estresse oxidativo tem sido associado a melhora do sistema antioxidante, conforme foi observado neste trabalho (SCHNEIDER E OLIVEIRA, 2004). Vale ressaltar que somente o treinamento combinado gerou essa adaptação, demonstrando ser eficaz na prevenção do estresse oxidativo e nos componentes da SM.

Quadro 01 - Alterações cardiometabólicas, capacidade física e perfil oxidativo dos grupos controle (C), frutose sedentário (FS), frutose treinado aeróbio (FTA), frutose treinado resistido (FTR) e frutose treinado combinado (FTC).

<b>Variáveis</b> \ <b>Grupos</b>	<b>FS x C</b>	<b>FTA x FS</b>	<b>FTR x FS</b>	<b>FTC xFS</b>
Glicemia	↔	↔	↔	↔
Triglicerídeos	↑	↓	↓	↓
Resistência à ação da insulina	↑	↓	↓	↓
PAS	↑	↓	↓	↓
PAD	↔	↔	↔	↔
PAM	↑	↔	↓	↓
FC	↑	↔	↓	↓
Teste de Esforço	↓	↑	↔	↑
Teste de Carga Máxima	↓	↔	↑	↑
TBARS	↔	↔	↔	↔
SOD	↔	↔	↔	↔
CAT	↓	↔	↔	↑

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase.

## 8 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o treinamento combinado parece ser mais eficaz para a redução do peso corporal. Em relação a capacidade física, os treinamentos foram eficazes em suas capacidades específicas à modalidade. O treinamento físico aeróbio, resistido e combinado tem como consequência a redução dos níveis de triglicerídeos, redução da resistência à insulina e redução da pressão arterial sistólica. Enquanto para a pressão arterial média e frequência cardíaca apenas os treinamentos resistido e combinado apresentaram maior eficiência na prevenção do aumento dessas variáveis.

Tendo em vista a participação do perfil oxidativo na patogênese da SM, a sobrecarga de frutose promoveu uma redução no sistema antioxidante, gerando prejuízo oxidativo. No entanto, o treinamento combinado conseguiu prevenir esse prejuízo no perfil oxidativo.

Dessa forma, os treinamentos físicos aeróbio, resistido e combinado podem ser uma intervenção não-farmacológica eficiente para prevenção da SM.

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Devido ao contexto pandêmico não foi possível realizar o acompanhamento de todo o protocolo, sendo feito um rodízio entre os executantes do projeto. Isso pode ter interferido em algumas análises do treinamento.

## REFERÊNCIAS

- Alessio, H. M.; Goldfarb, A. H. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. **J Appl Physiol**. V. 64. N. 4. P. 1333-6. 1988.
- American College Of Sports Medicine. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- Antunes, J. M. F., Siviero, I. M. P. S., Padovani, R. M. Parâmetros de estresse oxidativo em camundongos submetidos a treinamento de natação e overtraining. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. Vol.10. Núm.60. p.460-469. 2016.
- Bender, S. B. *et al.*, Mineralocorticoid Receptor Antagonism Treats Obesity-associated Cardiac Diastolic Dysfunction. **Hypertension**. Vol. 65. Núm. 5. p. 1082-1088. 2015.
- Bernardes, N., Dias, D. S., Stoyell-Conti, F. F., Brito-Monzani, J. O., Malfitano, C., Caldini, E. G., Ulloa, L., Llesuy, S. F., Irigoyen, M. C., De Angelis, K. Cardiometabolic Dysfunction in Experimental Model of Metabolic Syndrome: Role of Inflammation and Oxidative Stress. **Nature/scientificreports**. Vol. 8. Núm. 8578. 2018.
- Bielemann, R. M. *et al.* Consumo de alimentos ultraprocessados e impacto na dieta de adultos jovens. **Revista de Saúde Pública**. Vol. 28. Núm. 49. p. 1-10. 2015.
- Borges, M. M. Efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo experimental de síndrome metabólica. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física. Universidade São Judas Tadeu. 2021.
- Brandou, F. *et al.* Impact of high- and low-intensity targeted exercise training on substrate utilization in obese boys submitted to a hypocaloric diet. **Diabetes Metab**. V. 31. P. 327–35. 2005.
- Brito, J. O. *et al.*, Parasympathetic dysfunction is associated with insulin resistance in fructose-fed female rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. V.41. p. 804-808. 2008.
- Brito-Monzani, J. O. *et al.*, Aerobic or resistance training improves autonomic control of circulation in oophorectomized rats with cardiometabolic dysfunctions: Impact on renal oxidative stress. **Experimental Gerontology**. V. 145. 2021.

Brito-Monzani, J. O. *et al.*, Hypertension induces additional cardiometabolic impairments and attenuates aerobic exercise training adaptations in fructose-fed ovariectomized rats. **Hypertension Research**. V. 41. N. 2. P. 88-95. 2018.

Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**. V. 414. P. 813-20. 2001.

Burneiko, R. C. M., *et al.* Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food Chemical Toxicology**. V. 44. N. 7. P. 1167-72. 2006.

Bush, *et al.* Exercise and recovery responses of adrenal medullary neurohormones to heavy resistance exercise. **Med Sci Sports Exerc**. V. 31. P. 554-559. 1999.

Cagnacci, A., *et al.* Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 74. P. 19-22. 1992.

Cambri, L.T.; Souza, M.; Mannrich, G.; Cruz, R.O.; Gevaerd, M.S. Perfil lipídico, dislipidemias e exercícios físicos: lipidic profile, dyslipidemia and physical exercises. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**. v. 8. N. 3. P. 100-6. 2006.

Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**. V. 18. N.13. 2013.

Castrejon-Tellez *et al.*, Effect of a Resveratrol/Quercetin Mixture on the Reversion of Hypertension Induced by a Short-Term Exposure to High Sucrose Levels Near Weaning and a Long-Term Exposure That Leads to Metabolic Syndrome in Rats. **International Journal of Molecular Sciences**. V. 21. P. 2231. 2020.

Chobanian AV, *et al.*, National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High BP; National High BP Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High BP: the JNC 7 report. **JAMA** v. 28. N. 19. P. 2560–2572. 2003.

Conti, F. F., *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. **BMC Cardiovascular Disorders**. V. 14. N. 185. 2014.

Conti, F. F., *et al.* Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. **American Journal of**

**Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.** N. 309. p. 1532-1539. 2015.

Cordero-Herrera *et al.*, Head-to-head comparison of inorganic nitrate and metformin in a mouse model of cardiometabolic disease. **Nitric Oxide.** V. 97. P.48-56. 2020.

Crusio, W. E. (n.d.). Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 1228 Series Editors. <http://www.springer.com/series/5584>. 2020.

Davidson L.E., *et al.* Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.*N. 169. P.122-131. 2009.

De Angelis, K., Wichi, R. B., *et al.* Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **J Appl Physiol**, V.96. N.6. P. 2174-8. 2004a.

De Angelis, K.; *et al.* Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. **Hypertension**, v.34, n.2, p.768-772, 1999.

De Angelis, K.; *et al.* Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Braz J Med Biol Res**, n.33. p.635- 641. 2000.

De Angelis, K.; Santos, M.S.B.; Irigoyen, M.C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grandedo Sul.** V.3. 2004b.

De Angelis, K.L.D.; Oliveira, A.R.; Werner, A.; Bock, P.; Belló-Klein, A.; Irigoyen, M.C. Exercise training in aging: hemodynamics, metabolic, and oxidative stressevaluations. **Hypertension.** v.30. N.3. p. 767-771. 1997.

Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. **Diabetes Metab.** V. 29. P. 509–18. 2003.

Farah, D. *et al.*, Exercise Training Preventes Cardiovascular Derangements Induced by Fructose Overload in Developing Rats. **Plos One.** V. 11. N. 12. P. 1-15. 2016.

Faria, T. M. T. R. A influência do exercício de força no estresse oxidativo e no controle glicêmico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1. Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Educação Física da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. 2011.

Ferreira, A.L.A., Matsubara, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças

relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **RAMB**. Vol. 43. N. 1. P. 61-8. 1997.

Ferreira, A. L. A. *et al.*, Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese\*. **Rev Bras Clin Med**. Vol. 9. N.1. P. 54-61. 2001.

Forjaz, C.L.M. *et al.* A Duração do exercício determina a magnitude e a duração da hipotensão pós- exercício. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Vol. 70. Núm. 2. p. 99-104. 1998.

França, R. Exercício físico e mecanismos moleculares da captação de glicose no diabetes tipo 2: revisão integrativa. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde. V. 22. N. 2. P. 1-15. 2021.

Guimarães, G.V.; Ciolac, E.G. Síndrome metabólica: abordagem do educador físico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. V.14. N.4. P. 659-70. 2004.

Gutierrez, A.P.M.; Marins JCB. Os efeitos do treinamento de força sobre os fatores de risco da síndrome metabólica. **Rev Bras Epidemiol**. V.11. N.1. P.147-58. 2008.

Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br J Pharmacol**. V. 142. N. 2 P. 231-55. 2004.

Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *J biochem*. V.401. P. 1-11. 2007.

Hauser, C.; Benetti, M.; Rebelo, F.P.V. Estratégias para o emagrecimento. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**. Vol.6. Núm. 1. p. 72-81. 2004.

Hutcheson, R. Rocic, P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. **Exp Diabetes Res**. 2012.

Jauch E.C., *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**. Vol. 44. Núm. 3. p. 870-947. 2013.

Jean, E.; Flavier, S.; Mercier, J.; Brun, J.F. Exercise calorimetry with 6 minsteps closely predicts the lipid oxidation flow rate of a 45 min steady-state targeted training session at the level of maximal lipid oxidation (LIPOX<sub>max</sub>). **Fund Clin Pharmacol**. V. 21. 2007.

Johnson RJ, *et al.* Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. **Am. J. Clin. Nutr.** V. 86. P.899-906. 2007.

Johnson, R.J.; *et al.* Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr. Rev.** V. 30. P.96-116. 2009.

Junior, E.V., *et al.* Ultra-processed food contributes with high proportions of the caloric intake: results from a population based in São Paulo, Brazil. **Journal of Epidemiology and Community Health.** v. 65. Núm. 135. 2011.

Koteish A, Diehl AM. Animal models of steatosis. *Semin Liver Dis.* V. 21. N.1. P.89-104. 2001.

Koury, J.C.; Donangelo, C.M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Rev Nutr.** Vol. 16. Núm. 4. p. 433-41. 2003.

Kumar, A., Aster, R. e Cotran. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças.* 9ª edição. 2013.

Kunimoto, M., Yamagushi, Y., Kagota, S., Otsubo, K. Beneficial Effect of Coenzyme Q10 on Increased Oxidative and Nitrate Stress and Inflammation and Individual Metabolic Components Developing in a Rat Model of Metabolic Syndrome. **Journal of Pharmacological Sciences.** Núm. 107. p. 128-137. 2008.

Lewington S, *et al.* Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual BP to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet.** V. 360. N. 9349. P. 1903–1913. 2002.

Ludwig D. Technology, diet, and the burden of chronic disease. **JAMA.** Vol.13. Núm. 6. p.1352-3. 2011.

Lüttjohann Duré, M. Hidrólise do triglicérido e lactacidemia durante exercício aeróbico executado após exercício de resistência muscular. **Fitness e Performance Journal.** V. 7 N. 6. P. 400–405. 2008.

Lutz T.A., Woods S.C. Overview of animal models of obesity. **Curr Protoc Pharmacol.** Chapter 5. Unit. 5.61. 2012.

Maack C., *et al.* Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. **Circulation.** V. 108. P.1567-74. 2003.

Maassen, J. *et al.*, Mitochondrial Diabetes Molecular Mechanisms and Clinical Presentation. **American Diabetes Association.** 2003.

Maifrino, L. B. M. *et al.*, Avaliação de Fibras de Colágeno, MMP2, MMP9, 8-OH-Dg e Apoptose na Aorta de Ratas LDL Nocaute Ovariectomizadas Submetidas a Exercício Aeróbico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia.** Vol.112. Núm. 2. p. 180-18. 2019.

Malik, *et al.* Impact of sugar-sweetened beverages on blood pressure. **Am J Cardiol.** V. 113. N. 9. P.1574-1580.

Malinska, H. *et al.*, Beneficial effects of troxerutin on metabolic disorders in non-obese model of metabolic syndrome. Vol. 14. Núm. 8. p. 1-12. 2019.

Malinska, H. *et al.*, Metformin Attenuates Myocardium Dicarbonyl Stress Induced by Chronic Hypertriglyceridemia. **Physiological Research.** Vol. 67. p. 181-189.2018.

Marcondes, Fk; Bianchi, Fj; Tanno, Ap. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Brazilian Journal of Biology.** Vol. 62. n. 4.p. 609-614, 2002.

Marson, E. C. *et al.*, Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine.** V. 93. P. 211-218. 2016.

Matough F. A., *et al.* The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. **Sultan Qaboos Univ Med J.** Vol. 12. Núm.1. p. 5-18. 2012.

Matsuda, M. e Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity Research e Clinical Practice** Vol. 7, p. 330-34. 2013.

Mayne, ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. **J Nutr.** Vol. 133.(Suppl 3). p. 933-40. 2003.

Mediano, M.F.F.; *et al.* Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.** Vol. 11. Núm. 6. p. 337-240. 2005.

Ministério Da Saúde. Disponível em <<https://bvsm.saude.gov.br/sindrome-metabolica/>>. Biblioteca Virtual em Saúde. 2017.

Monteiro C.A., *et al.* Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition.** Vol.14.Núm.1. p. 5-13. 2011.

Musolino, V., *et al.* The effect of bergamot polyphenolic fraction on lipid transfer protein system and vascular oxidative stress in a rat model of hyperlipemia. **Lipids in Health and Disease.** Vol. 18. Núm. 115. 2019.

Mutti LC, *et al.* Efeito hipotensivo do treinamento de força em homens idosos. **Rev Bras Cardiol.** V. 23. N. 2. P. 111-115. 2010.

NCEP- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) **JAMA**. Vol. 285. p. 2486- 2497. 2001.

Negrão, C. E. e Rondon, M. U. P. B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. **Rev Bras Hipertens**. Vol 8. N. 1. 2001.

Nilsson C., *et al.* Laboratory animals as surrogate models of human obesity. *ActaPharmacol Sin*. V. 33. N.2. P.173-81. 2012.

Oliveira *et al.*, Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência e Saúde Coletiva**. Vol.25. Núm. 11. p. 4269-4280. 2020.

Oliveira, G.; Schimith, M. D.; Silveira, D. N. Fatores de risco cardiovascular em mulheres: revisão integrativa da literatura. **Enfermagem Brasil**. V. 18. N. 6. P. 799-815. 2019.

Orem C., *et al.* The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoproteins auto-antibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. **Coron Artery dis**. V.13. P.51-71. 2002.

Pereira Junior M, Andrade RD, Silveira FV, Baldissera UM, Korbes AS, Navarro F. Exercício físico resistido e síndrome metabólica: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira Prescrição e Fisiologia do Exercício**. V.7. N.42. P. 529-39.2013.

Pereira, A. S. *et al.* Influence of aerobic exercise training on serum markers of oxidative stress in diabetic rats. **J. Phys. Educ**. v. 27. 2016.

Pereira, B. *et al.* Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase Activities in Muscle and Lymphoid Organs of Sedentary and Exercise-Trained Rats. **Physiology & Behavior**. Vol. 56. N. 5. P. 1095-1099. 1994.

Pereira, L. S. Mitocôndria como Alvo para avaliação de toxicidade de xenobiótico. **Revista Brasileira de Toxicologia**. V. 25. P.1-14. 2012.

Perez-Pozo, S.E. *et al.* Excessive fructose induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. **Int. J. Obes**. P.1-8. 2009.

Pesquisa de Orçamento familiar – 2017/2018, IBGE. Disponível em <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>>.

Pickering A.M., *et al.* Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 regulator are required for adaptation to oxidative stress. **J. Biol. Chem**.

2012.

Popkin, B., Adair, L. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev.** n.70. v.1. p.3-21. 2012.

Prado, E.S.; Dantas, E.H.M. Efeitos dos exercícios físicos aeróbio e de força nas lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína. **Arq Bras Cardiol**, V. 79.N. 4. P. 429- 433. 2002.

Praticó d, L. *et al.* Increased f2- isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. **fASeb J.** V. 12. P.1777-83. 1998.

Rahman, M.M. *et al.* Taurine prevents hypertension and increases exercise capacity in rats with fructose-induced hypertension. **Am J Hypertens.** V.24. N.5.P. 574-81. 2011.

Rajendran, P. *et al.* The vascular endothelium and human diseases. **Int J Biol Sci.** V. 9. N.10. P. 1057-69. 2013.

Ranganath Muniyappa e James R Sowers. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. **Rev Endocr Metab Disord.** V. 14. N.1. P.5-12. 2013.

Rouyer O, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on skeletal muscle oxidative function and exercise capacity in streptozotocin-induced diabetic rats. **Exp Physiol.** V.92. P. 1047–1056. 2007.

Sainz, N., *et al.* Leptin administration downregulates the increased expression levels of genes related to oxidative stress and inflammation in the skeletal muscle of ob/ob mice. **Mediators Inflamm.** p.784343. 2010.

Sakai, K. *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic  $\beta$ -cells. **biochem biophys res Commun.** V. 300. P. 216-22. 2003.

Schneider, C.D.; Oliveira, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **RBME.** V. 10. N. 10. P. 308-13. 2004.

Sato-Mito, N. *et al.* Long term effects of high fat and sucrose diets on obesity and lymphocyte proliferation in mice. **J Nutr Health Aging.** V. 13. N. 7. P. 602-606. 2009.

Silva, R. A. S. Efeitos de três métodos de treinamento físico sobre os marcadores do estresse oxidativo e qualidade óssea de ratas no período da perimenopausa. Mestrado em ciências fisiológicas. 2021.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2019.

Souza, R.A.L.; Santos, N.V.S.; Pardono, E. Redução da glicemia através do exercício resistido de alta intensidade em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. V. 8. N.5. P.71-6. 2014.

Souza, R.A.; Santos, M.S.; Rizzo, E.R.; Silva, J.A.L.; Silva, J.N.; Messias, C.M. Fatores de risco cardiovascular e o uso de Escore de Framingham em uma população feminina. **Nursing**. V. 17. N. 221. P. 1220-23. 2016.

Srinivasan, K., Ramarao, P. Animal models of type 2 diabetes research: an overview. **Indian J Med Res**. V.125. N.3. P. 451-72. 2007.

Strasser, B.; M. Arvandi; U. Siebert. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. **Obes Rev**. 2012.

Strasser, B.; Siebert, U.; Schobersberger, W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. **Sports Med Auckl NZ**. V. 40. N. 5. P. 397-415. 2010.

Teles, Y. C. F. *et al.* O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. **J Health Sci Inst**. V. 33. N. 1. P. 89-93. 2015.

Tsai N, *et al.* Association between Oxidative Stress and Outcome in Different Subtypes of Acute Ischemic Stroke. **BioMed Research International**. 2014.

Vale, D. *et al.* Correlação espacial entre o excesso de peso, aquisição de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento humano no Brasil. **Ciências e Saúde Coletiva**. N.24. V.3. P. 983-996. 2019.

Vieira B.A., *et al.* Timing and type of alcohol consumption and the metabolic syndrome - ELSA-Brasil. **PLoS One**. V.11. N. 9. P.1-17. 2016.

Vincent, H.K.; Innes, K.E.; Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. **Diabetes Obes Metab**. V. 9. N. 6. P. 813-39. 2007.

Williams B, *et al.*, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Eur Heart J**. V. 39. N.33. P. 3021–3104. 2018.

Wolf-Maier K, *et al.* Hypertension prevalence and BP levels in 6 European countries, Canada, and the United States. **JAMA**. V. 289. N.18. P. 2363–2369. 2003.

Xu, L.; Badr, M. Z. Enhanced potential for oxidative stress in

hyperinsulinemic rats imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia. **Horm Metab Res.** V.31. P.278-82. 1999.

## ANEXOS



## Comissão de Ética no Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos do treinamento físico aeróbio, resistido e combinado no controle autônomo cardiovascular em ratas fêmeas submetidas à sobrecarga de frutose: Papel do estresse oxidativo", protocolada sob o CEUA nº 6848071220 (ID 010404), sob a responsabilidade de **Kátia de Angelis** e equipe; *Janaina de Oliveira Brito Monzani; Danielle da Silva Dias; Rafael Durans Pereira; Karoline da Silva Dias; Clemenilde Garcez Castro; Jadna Maryane Pereira Costa; Kátia De Angelis* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Paulo (CEUA/UNIFESP) na reunião de 20/01/2021.

We certify that the proposal "Effects of aerobic, resistance and combined exercise training in cardiovascular autonomic control in resistance rats subjected to fructose overload: Role of oxidative stress", utilizing 40 Heterogenics rats (40 females), protocol number CEUA 6848071220 (ID 010404), under the responsibility of **Kátia de Angelis** and team; *Janaina de Oliveira Brito Monzani; Danielle da Silva Dias; Rafael Durans Pereira; Karoline da Silva Dias; Clemenilde Garcez Castro; Jadna Maryane Pereira Costa; Kátia De Angelis* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Sao Paulo (CEUA/UNIFESP) in the meeting of 01/20/2021.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de 01/2021 a 01/2023 Área: [Medicina Translacional/medicina](#)

Origem: [CEDEME - Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia](#)

Espécie: [Ratos heterogênicos](#) sexo: [Fêmeas](#) idade: [8 a 9 semanas](#) N: [40](#)

Linhagem: [Wistar](#) Peso: [200 a 220 g](#)

Local do experimento: Os animais serão mantidos no biotério do Departamento de Fisiologia (5º andar), os experimentos serão realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício na Universidade Federal de São Paulo. Procedimentos: Todos os procedimentos experimentais realizados neste protocolo foram aprovados na proposta CEUA da UFMA (23115.042049/2019-66).

São Paulo, 18 de fevereiro de 2021

Prof. Dra. Monica Levy Andersen  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dra. Daniela Santoro Rosa  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Paulo



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA  
CIAEP: 02.0341.2019



Comitê de Ética de Análise

### CERTIFICADO

\*07/2020\*

Certificamos que a proposta intitulada: "EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO, RESISTIDO E COMBINADO NO CONTROLE AUTÔNOMICO CARDIOVASCULAR EM RATAS FEMEAS SUBMETIDAS A SOBRECARGA DE FRUTOSE: PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO", Processo n. 23115.042049/2019-66, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado APROVADO pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão, na reunião realizada em 21/02/2020.

We certify that the proposal: "EFFECTS OF AEROBIC, RESISTED AND COMBINED PHYSICAL TRAINING IN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC CONTROL IN FEMALE RATS SUBMITTED TO FRUCTOSE OVERLOAD: ROLE OF OXIDATIVE STRESS", Process n. 23115.042049/2019-66, under the responsibility of Prof. Dr. Janaina de Oliveira Brito Monzani, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub phylum Vertebrata (except humans beings) for scientific research purposes (or teaching) - is in accordance with Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6,899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was APPROVED by the Ethics Committee on Animals Use of the Federal University of Maranhão (CEUA - UFMA), in meeting of 02/21/2020.

Finalidade da Proposta: Pesquisa Área: Ciências da Saúde

Vigência da Proposta: 01/07/2020 à 01/07/2022.

Comissão de Ética no Uso de Animais

Origem:	Biotério Central da UFMA	Amostra
Espécie:	Ratos (Rattus norvegicus)	Sexo: Fêmeas Idade: 8 semanas Peso: 150 g
Linhagem/Raça:	Wistar	54

Local do experimento: Biotério setorial da Pós-Graduação do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS/UFMA.

São Luís, 27 de abril de 2020.

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho  
Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais - CEUA/UFMA