

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

VILSON DONIZETE MATIAS

Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na
endotoxemia em ratos obesos e não obesos

RIBEIRÃO PRETO

2022

VILSON DONIZETE MATIAS

Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na
endotoxemia em ratos obesos e não obesos

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências,
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
Fundamental.

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica,
metodológica e tecnológica do processo de
cuidar.

Orientador: Profa. Dra. Angelita Maria Stábile

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Matias, Vilson Donizete

Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na endotoxemia em ratos obesos e não obesos. Ribeirão Preto, 2022.

(73)p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Profa. Dra. Angelita Maria Stábile

1. Obesidade. 2. Sepsis. 3. Treinamento Físico.

MATIAS, Vilson Donizete

Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na endotoxemia em ratos obesos e não obesos

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Á minha querida e amada mãe Maria José Matias “*In memoriam*”, pelos ensinamentos que mesmo após sua partida prematura, permanecem presentes em minha vida.

Á minha família na figura de meu pai e irmão, por mesmo longe serem um porto seguro em tempos de tempestade, obrigado pela trajetória de vida, e por serem quem são.

Á minha amada esposa Viviane Ferreira, pelo companheirismo e por possibilitar a geração de uma nova vida que ao vir, me trouxe grande incentivo para novas batalhas, meu amado filho Gabriel Ferreira Matias.

Ao meu querido filho “enteado” Guilherme Ferreira Defina, por mostrar que o amor não depende de sangue e sim da convivência e respeito.

Ao Professor José Sales de Magalhães “*In memoriam*”, e sua esposa Josefina Camargo Sales de Magalhães, por todos os incentivos, pois estes, foram fundamentais para o início dessa jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Á Deus, por proporcionar condições para que eu realizasse meus sonhos. Obrigado por todas as pessoas que cruzaram meu caminho nessa jornada.

Á todos os amigos e colegas que proporcionaram inesquecíveis momentos e que de alguma forma contribuíram para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

Á todos os professores da pós-graduação que de alguma forma demonstraram o caminho para chegar até aqui, obrigado pelo acolhimento, pela oportunidade em aprender com vocês.

Á Dra. Angelita Maria Stábile pelo exemplo de pessoa, pesquisadora e principalmente ser humano que é. Obrigado por tornar essa caminhada leve e repleta de aprendizado.

Á Dra. Evelin Capellari Cárnio, por ceder seu laboratório para o desenvolvimento dos experimentos.

Ao Marcelo Batalhão, pelo apoio em todas as etapas deste trabalho, e pelas boas conversas.

Aos meus colegas de laboratório Angelita e Marielle, que mesmo em dias tão turbulentos, proporcionaram momentos de descontração e aprendizado.

Á Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto pela oportunidade de crescimento profissional e possibilidade em cursar o doutorado.

Á Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e ao Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo apoio financeiro.

“O conhecimento nunca é demais, conhecimento liberta, conhecimento transforma, conhecimento tira a venda dos nossos olhos, o conhecimento faz com que enxerguemos as coisas de forma diferente e ilumina nossa mente, fazendo-nos enxergar mais longe e ampliando nossos horizontes e perspectivas”.

Marcio de Medeiros “Pensador”.

RESUMO

MATIAS, V. D. Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na endotoxemia em ratos obesos e não obesos. 2022. (73). Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Estudo recente mostrou que a presença concomitante de sepse e obesidade parece ser um importante causa de internações e mortalidade em todo o mundo. Dada a dimensão do problema, numerosos estudos tentaram investigar os efeitos potenciais da obesidade no desfecho da sepse e possíveis intervenções na progressão de disfunção que sinalizam comprometimento fisiológico. Embora vários estudos tenham sido publicados com a utilização da DC como modelo, o percurso metabólico e inflamatório da instalação da obesidade e suas comorbidades relacionadas com exercício aeróbio e de força com a endotoxemia, ainda possui lacunas a serem compreendidas. Assim, este estudo teve como objetivo investigar o efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória durante a endotoxemia em ratos obesos e não obesos. Foram utilizados 56 ratos Wistar divididos igualmente em 2 grupos experimentais, 28 animais dieta de cafeteria (DC) e 28 animais ração para roedores (RR), na 6ª semana foram subdivididos em 4 grupos (RRS, RRT, DCS e DDCT), onde 14 animais RR realizaram treinamento aeróbio e resistido 3 vezes por semana e 14 não treinaram, o grupo DC teve a mesma distribuição dos animais RR. No dia anterior a administração do LPS e solução salina os animais foram subdivididos novamente aleatoriamente em mais 4 grupos totalizando 8 grupos (RRSS, RRTS, RRS LPS, RRTS LPS, DCSS, DCTS, DC S LPS, DC T LPS). A indução da endotoxemia foi realizada por meio da administração endovenosa de lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, os animais receberam injeção intravenosa de solução salina (controle) ou LPS na dose de 1,5 mg/kg. Os animais foram decapitados 4 horas após a administração de LPS e/ou salina, sangue e tecidos foram coletados para análise dos parâmetros bioquímicos, como resultados tivemos que a DC apresenta ganho de peso superior aos animais RR, quando comparado em relação aos pesos dos tecidos e parâmetros morfométricos, no Teste de Esforço Máximo (TEM) os animais RR apresentaram melhor desempenho quando comparados aos animais DC, o mesmo não ocorreu no Teste de Carga Máxima Carregada (TCM) os animais DC obtiveram melhores resultados do que os animais RR. Nos parâmetros relacionados a IL-6, TNF- α , ROS e nitrato, os animais DCLPS obtiveram maiores médias. Em conclusão os resultados demonstram que uma dieta balanceada, pode ser a principal responsável na manutenção ou perda de peso e no controle de processos inflamatórios.

Palavras-chave: Obesidade; Sepse; Treinamento Físico.

ABSTRACT

MATIAS, V. D. **Effect of physical exercise on the inflammatory response in endotoxemia in obese and non-obese rats.** 2022. (73). Thesis (Doctorate in Sciences) – Nursing School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A recent study showed that the concomitant presence of sepsis and obesity seems to be an important cause of hospitalizations and mortality worldwide. Given the scale of the problem, numerous studies have attempted to investigate the potential effects of obesity on sepsis outcome and possible interventions in the progression of dysfunction that signals physiological compromise. Although several studies have been published with the use of CD as a model, the metabolic and inflammatory course of the installation of obesity and its comorbidities related to aerobic and strength exercise with endotoxemia, still has gaps to be understood. Thus, this study aimed to investigate the effect of physical exercise on the inflammatory response during endotoxemia in obese and non-obese rats. 56 Wistar rats were divided equally into 2 experimental groups, 28 animals cafeteria diet (CAF) and 28 animals diet for rodents (RD), in the 6th week they were subdivided into 4 groups (RRS, RRT, DCS and DDCT), where 14 RD animals performed aerobic and resistance training 3 times a week and 14 did not train, the DC group had the same distribution as the RD animals. On the day before the administration of LPS and saline solution, the animals were randomly subdivided again into 4 more groups, totaling 8 groups (RRSS, RRTS, RRS LPS, RRTS LPS, DCSS, DCTS, DCS LPS, DCTS LPS). intravenous administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS), the animals received intravenous injection of saline solution (control) or LPS at a dose of 1.5 mg/kg. The animals were decapitated 4 hours after the administration of LPS and/or saline, blood and tissues were collected for analysis of the biochemical parameters, as a result we had that the DC presented a higher weight gain than the RR animals, when compared to the tissue weights and morphometric parameters, in the Maximum Effort Test (TEM) the RD animals showed better performance when compared to the DC animals, the same did not occur in the Maximum Load Test (MCT) the DC animals obtained better results than the RD animals. In the parameters related to IL-6, TNF- α , ROS and nitrate, the DCLPS animals had higher averages. In conclusion, the results show that a balanced diet can be the main responsible for maintaining or losing weight and controlling inflammatory processes.

Keywords: Obesity; Sepsis; Physical Training.

RESUMEN

MATIAS, V. D. **Efecto del ejercicio físico sobre la respuesta inflamatoria en la endotoxemia en ratones obesos y no obesos.** 2022. (73). Tesis (Doctorado en Ciencias) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Un estudio reciente mostró que la presencia concomitante de sepsis y obesidad parece ser una causa importante de hospitalizaciones y mortalidad en todo el mundo. Dada la dimensión del problema, numerosos estudios han intentado investigar los efectos potenciales de la obesidad sobre el resultado de la sepsis y las posibles intervenciones en la progresión de la disfunción que indican un compromiso fisiológico. Aunque se han publicado varios estudios utilizando la DC como modelo, el recorrido metabólico e inflamatorio de la instalación de la obesidad y sus comorbilidades relacionadas con el ejercicio aeróbico y de fuerza con la endotoxemia, aún hay vacíos por comprender. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto del ejercicio físico sobre la respuesta inflamatoria durante la endotoxemia en ratones obesos y no obesos. Fueron utilizados 56 ratones Wistar, se dividieron por igual en 2 grupos experimentales, 28 animales dieta de cafetería (DC) y 28 animales raciones para roedores (RR), en la 6ª semana se subdividieron en 4 grupos (RRS, RRT, DCS y DDCT), donde 14 animales RR realizaron entrenamiento aeróbico y de resistencia 3 veces por semana y 14 no entrenaron, el grupo DC tuvo la misma distribución que los animales RR. El día anterior a la administración de LPS y solución salina, los animales fueron nuevamente subdivididos aleatoriamente en 4 grupos más, totalizando 8 grupos (RRSS, RRTS, RSSLPS, RRTSLPS, DCSS, DCTS, DCSLPS, DCTLPS). La inducción de endotoxemia se realizó mediante la administración intravenosa de lipopolisacárido (LPS) bacteriano, los animales recibieron inyección intravenosa de solución salina (control) o LPS a una dosis de 1,5 mg/kg. Los animales fueron decapitados 4 horas después de la administración de LPS y/o solución salina, se recolectó sangre y tejidos para el análisis de los parámetros bioquímicos, como resultado se tuvo que los animales DC presentaron mayor ganancia de peso que los animales RR, al comparar el peso de los tejidos y parámetros morfométricos, en la Prueba de Máximo Esfuerzo (PME), los animales RR presentaron mejor desempeño al compararlos con los animales DC; no ocurrió lo mismo en la Prueba de Carga Máxima Cargada (PCMC), los animales DC obtuvieron mejores resultados que los animales RR. En los parámetros relacionados con IL-6, TNF- α , ROS y nitrato, los animales DCLPS obtuvieron promedios más altos. En conclusión, los resultados muestran que una dieta equilibrada puede ser la principal responsable de mantener o perder peso y controlar los procesos inflamatorios.

Palabras clave: Obesidad; Sepsis; Entrenamiento Físico.

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Relação dos alimentos da dieta de cafeteria e oferecimento durante os dias da semana.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cálculo amostral pelo programa GPower 3.1.

Figura 2. Distribuição dos grupos experimentais.

Figura 3. Linha do tempo experimental.

Figura 4. Esteira para treinamento físico.

Figura 5. Escada com sistema de roldanas.

Figura 6. Peso corporal verificado semanalmente.

Figura 7. Comparação entre ratos alimentados com ração para roedores sedentários (RRS), ração para roedores treinados (RRT), dieta de cafeteria sedentários (DCS) e dieta de cafeteria treinados (DCT), por 10 semanas.

Figura 8. Comparação dos parâmetros morfométricos de ratos alimentados com ração para roedores sedentários (RRS), ração para roedores treinados (RRT).

Figura 9. Teste de esforço máximo (TEM) e teste de carga máxima carregada (TCM).

Figura 10. Concentração sérica de IL-6 quatro horas após a administração de Salina ou LPS.

Figura 11. Concentração sérica de TNF- α quatro horas após a administração de Salina ou LPS.

Figura 12. Atividade da NADPH oxidase no fígado avaliada pela redução de lucigenina quatro horas após a administração de Salina ou LPS.

Figura 13: Concentração sérica de nitrato quatro horas após a administração de Salina ou LPS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peso do tecido adiposo perigonadal, peso dos músculos gastrocnêmios e acúmulo de triglicerídeos nos músculos gastrocnêmios nos grupos experimentais.....	40
Tabela 2. Valores dos parâmetros morfométricos nos grupos experimentais.	42
Tabela 3. Concentração sérica de IL-6 nos grupos experimentais	45
Tabela 4. Concentração sérica de TNF- α nos grupos experimentais	46
Tabela 5. Concentração de ROS nos grupos experimentais	47
Tabela 6. Concentração sérica de nitrato nos grupos experimentais	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT-	Proteína quinase B
CAT-	Catalase
cm-	Centímetros
CMáx-	Carga Máxima
DC-	Dieta de cafeteria
DCS-	Dieta de cafeteria sedentários
DCSLPS-	Dieta de cafeteria sedentário LPS
DCSS-	Dieta de cafeteria sedentário salina
DCT-	Dieta de cafeteria treinados
DCTLPS-	Dieta de cafeteria treinandos LPS
DCTS-	Dieta de cafeteria treinados salina;
ELISA-	<i>Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay</i>
EROS-	Espécies Reativas de Oxigênio
FiO ₂ -	Pressão parcial de Oxigênio
g-	Gramas
GPx-	Glutationa Peroxidase
HAS-	Hipertensão arterial sistêmica
IFN- γ -	Interferon gama
IL-1-	Interleucina -1
IL-1 β -	Interleucina-1 β
IL-10-	Interleucina-10
IL-11-	Interleucina-11
IL-4-	Interleucina-4
IL-6-	Interleucina-6
IMC-	Índice de Massa Corporal
iNOS-	<i>Isoformas da Enzima Óxido Nítrico Sintase</i>
IRS-1-	Receptor da Insulina
JNK-	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
Kg/h-	Quilograma por Hora
LPS-	Lipopolissacarídeo
mg/dL-	Miligramas por decilitros
mmHg-	Milímetros de Mercúrio

NK-	<i>Células Natural Killers</i>
NO-	Óxido Nítrico
O2-	Oxigênio
OMS-	Organização Mundial de Saúde
PA-	Pressão Arterial
PAM-	Pressão Arterial Média
PaO2-	Pressão parcial de O ₂
PAS-	Pressão Arterial Sistólica
PCR-	Proteína C Reativa
RR-	Ração para roedores
RRS-	Ração para roedores sedentários
RRSLPS-	Ração para roedores sedentários LPS
RRSS -	Ração para roedores salina sedentários
RRT-	Ração para roedores treinados
RRTS-	Ração para roedores teimados salina
SOD-	Superóxido Dismutase
SOFA-	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SpO2-	Saturação Periférica de Oxigênio
TA-	Treinamento Aeróbio
TAB-	Tecido adiposo branco
TAM-	Tecido adiposo marrom
TAS-	Estado Antioxidante Total
TBARS-	Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCMáx-	Teste de Carga Máxima
TEM-	Teste de Esforço Máximo
TF-	Treinamento de Foça
TNF- α -	Fator de Necrose Tumoral- α
UTI-	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1- Introdução	18
2 Objetivos	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivo Específicos	21
3 Revisão da Literatura	21
3.1 A sepse.....	21
3.2 Obesidade, tecido adiposo e inflamação.....	23
3.3 Exercício físico e atividade física.....	25
3.4 Exercício físico e sistema imunológico	27
4 Materiais e Métodos	28
4.1 Animais.....	28
4.2 Procedimentos para oferecimento da “dieta de cafeteria”	29
4.3 Grupos experimentais	30
4.4 Aquisição dos parâmetros antropométricos.....	32
4.5 Aparatos utilizados para o treinamento de força e treinamento aeróbio	32
4.6 Protocolo de treinamento aeróbio.....	34
4.7 Protocolo de treinamento de força.....	35
4.8 Canulação da veia jugular e administração de LPS.....	36
4.9 Coleta de sangue e tecidos.....	36
4.10 Dosagem de citocinas	36
4.11 Avaliação da atividade da NADPH oxidase.....	37
4.12 Análise estatística	37
4.13 Aspectos Éticos.....	38
5 Resultados	38
5.1 Peso corpora durante 10 semanas	39
5.2 Comparação entre grupos	41
5.3 Parâmetros Morfométricos	43
5.4 Teste de força (TCMáx) e aeróbio (TEM).....	44
5.5 Concentração sérica de IL-6.....	45
5.6 Concentração sérica de TNF- α	47
5.7 Atividade NADPH.....	48
5.8 Concentração sérica de nitrato.....	49

6 Discussão	50
7 Conclusão	60
Referências	60
Anexo	73

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de sobrepeso e obesidade está aumentando em todas as faixas etárias, tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018) relata que grande parte da população mundial vive em países onde o excesso de peso e a obesidade causam mais mortes do que o baixo peso. Segundo o Ministério da Saúde - VIGITEL (2019), a obesidade está presente em 19,8% dos brasileiros e números ainda mais alarmantes são vistos em indivíduos com sobrepeso, mais da metade da população brasileira, 55,7%, apresentava sobrepeso no ano de 2018, sendo que destes 57,8% eram homens e 53,9% mulheres.

A obesidade é vista como resultado de um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas, criando um excedente de energia e um estado de balanço energético positivo, que resulta em excesso de peso corporal, é uma patologia complexa, multifatorial e amplamente evitável, causada principalmente pelo alto consumo de alimentos industrializados, ausência da prática de atividade física, disfunções metabólicas, influências psicossociais e fatores ambientais (HU, 2013; HRUBY; HU, 2015).

Assim, avaliar o risco que a sepse pode ocasionar aos indivíduos com obesidade pode ser determinante na prevenção e tratamento, pois, sendo uma disfunção orgânica com risco elevado de morte, e importante problema de saúde global em todo mundo, a sepse é a causa mais comum de mortes em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) não coronariana, resultando em custos elevados a saúde pública anualmente (TORIO, MOORE, 2016; EVANS et al., 2018).

Sendo uma desordem inflamatória complexa e sistêmica, associada a um processo de vasodilatação e hipotensão. Pode ser originada a partir de qualquer organismo infeccioso, sendo que os sítios de infecção que mais frequentemente levam à sepse são: pulmão, abdômen, corrente sanguínea e tratos geniturinário e renal (CECCONI et al., 2018). Todos os órgãos do corpo podem ser afetados pela sepse, uma vez que diversos tipos de citocinas e outros mediadores são liberados na circulação ao decorrer do desenvolvimento desta desordem (HOTCHKISS et al., 2016).

Sobretudo, é importante destacar o fardo global que a sepse acarreta. Estima-se que ocorram cerca de 50 milhões de casos de sepse por ano, potencialmente levando à morte de 11 milhões de pessoas neste período (RUDD et al., 2020). Nota-se a grande incidência e mortalidade desta doença, principalmente levando-se em consideração que

estes dados epidemiológicos foram extrapolados a partir de bancos de dados de países de alta renda, o que torna os valores, ainda que altos, subestimados. No Brasil, um estudo epidemiológico recente (MACHADO et al., 2017) mostrou que pacientes diagnosticados com sepse ocupavam 30,2% dos leitos nas unidades de terapia intensiva (UTI) dos hospitais envolvidos no estudo. Além disso, 56% destes pacientes morreram no hospital, evidenciando a alta taxa de mortalidade pela qual essa síndrome é responsável.

Esforços de prevenção da infecção, incluindo aqueles que tem como alvo as infecções adquiridas na comunidade e as associadas aos cuidados de saúde, pode reduzir a incidência de sepse, assim a implementação oportuna de intervenções direcionadas a melhora do desfecho da sepse vem cada vez mais sendo pesquisada (TORIO, MOORE, 2019; EVANS et al., 2018).

A evolução e o desfecho da sepse estão estritamente relacionados ao estado nutricional do indivíduo. Sabe-se que indivíduos desnutridos ou malnutridos estão mais predispostos a adquirir infecções e, quando as adquirem, estão mais sujeitos ao óbito (FELBLINGER, 2003). Porém, o efeito do estado nutricional oposto, ou seja, a obesidade é pouco pesquisada.

Explorar aspectos gerais da obesidade é fundamental, pois a obesidade é uma doença crônica de etiologia complexa e multifatorial, com relevante impacto na saúde pública no Brasil, o número de pacientes com obesidade tem aumentado nos últimos anos, sendo estimado que mais de 50% da população brasileira esteja na faixa de sobrepeso ou obesidade. A OMS estima que em 2025, cerca de 700 milhões de adultos no mundo estejam com obesidade e 2,3 milhões com sobrepeso (ABESO, 2018).

A obesidade é resultado da interação de fatores genéticos, ambientais, emocionais e de estilo de vida afetando vários órgãos e sistemas, o que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, gástricas, genitourinárias, musculoesqueléticas, entre outras (GARVEY, 2016, ABESO, 2018).

A obesidade está relacionada a doenças crônicas, sendo que o maior risco está associado a diabetes mellitus. No Brasil, a prevalência de diabetes em adultos com peso normal/baixo peso é de 5,4% e na população com obesidade é mais que o dobro (14%), estudos mostram que a obesidade também aumenta o risco de hipertensão arterial e diversos tipos de câncer, como por exemplo o câncer de colorretal (FERREIRA, SZWARCOWALD, DAMACENA, 2019). O mecanismo biológico para o paradoxo da obesidade pode ser explicado pela supressão da resposta inflamatória em pacientes obesos, porém, este é um tema de controverso na literatura (NGUYEN et al., 2016).

O exercício aeróbico tem sido indicado na literatura com alto grau de recomendação, tanto para perda de peso quanto para melhora de aspectos relacionados ao quadro clínico dos pacientes obesos (JENSEN et al., 2013, GARVEY et al., 2016). O exercício resistido vem sendo prescrito para auxiliar na perda de gordura corporal e preservar e/ou aumentar a massa muscular, uma vez que perdas musculares podem ocorrer devido à dieta hipocalórica (GARVEY et al., 2016) Assim, o objetivo do treinamento deve ser a perda de peso pela redução de gordura e preservação e/ou aumento da massa muscular (GARVEY et al., 2016).

Desta forma estudar as repercussões do exercício é fundamental, uma vez que a prática regular de exercícios resulta em inúmeros benefícios, como aumento da capacidade funcional e melhora na composição corporal, diminuição da resistência à insulina, melhora da função endotelial, redução do risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS), além de melhorar a qualidade de vida (REYES, 2019).

O Brasil ocupa posição de destaque no cenário mundial no estudo dos efeitos do exercício físico em diferentes condições clínicas. Exercícios vêm sendo preconizados há décadas para a promoção da saúde e o tratamento de diversas doenças (WINTER, 2018, REYES, 2019).

A interação da obesidade com a sepse, duas patologias com um histórico de mortalidade alta entre pacientes que apresentam em comum processos inflamatórios agudos e crônicos (SILVA et al., 2004; SALES et al., 2006; WHO, 2015). Pesquisas sobre o tema, tem apontado uma possível relação na diminuição da mortalidade em pacientes críticos obesos com sepse ou choque séptico quando comparados aos pacientes eutróficos, situação essa denominada paradoxo da obesidade (WURZINGER et al., 2010; WASHARASINT et al., 2013; NGUYEN et al., 2016).

O exercício vem se demonstrando fundamental na prevenção da obesidade e controle do processo inflamatório sepse. Considerando os benefícios anti-inflamatórios e antioxidantes do exercício físico, este estudo buscou investigar, se o treinamento com exercício físico aeróbio em esteira (corrida) e de força em escada (escalada), seria capaz de prevenir as possíveis disfunções nos parâmetros inflamatórios promovidas pela sepse, induzida através de administração de lipopolissacarídeo (LPS) em ratos obesos e não obesos.

2. Objetivos

Objetivo geral

Investigar o efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória durante a endotoxemia em ratos obesos e não obesos.

Objetivos específicos

- Avaliar as alterações antropométricas de ratos tratados com dieta normocalórica, dieta de cafeteria, normocalórica + exercício físico, dieta de cafeteria + exercício físico;
- Avaliar a concentração plasmática de marcadores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α e nitrato) e estresse oxidativo em ratos tratados com dieta normocalórica, dieta de cafeteria, normocalórica + exercício físico, dieta de cafeteria + exercício físico e submetidos à endotoxemia.

3.Revisão da literatura

3.1 A sepse

A sepse consiste na presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à uma infecção (SINGER, DEUTSCHMAN, SEYMOUR et al., 2016), enquanto o choque séptico é o agravamento desse quadro, se manifestando por hipotensão não responsiva a reposição volêmica. O diagnóstico clínico de disfunção orgânica se baseia na variação de dois ou mais pontos no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (COHEN, 2015).

As principais disfunções orgânicas da sepse são: hipotensão (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg ou queda de PA > 40 mmHg); oligúria ($\leq 0,5\text{mL/Kg/h}$) ou elevação da creatinina (>2mg/dL); relação PaO₂/FiO₂< 300 ou necessidade de O₂ para manter SpO₂> 90%; contagem de plaquetas < 100.000/mm³ ou redução de 50% no número de plaquetas.

O custo do tratamento da sepse tem grande repercussão na economia brasileira, correspondendo a 17,3 bilhões de reais ao ano (CONDE et al., 2013). Um estudo longitudinal brasileiro, realizado entre 2002 e 2010, mostrou que 12,9% de mortes em UTI não coronarianas, estão relacionadas à sepse (TANIGUCHI et al., 2014).

Experimentalmente, a sepse pode ser estudada a partir de diferentes modelos que estimulam a resposta inflamatória do organismo, como a administração de componentes da parede celular de bactérias Gram-positivas (ácido lipoteicóico e peptídeoglicano) e Gram-negativas (lipopolissacaríde - LPS) (RUSSEL et al., 2006), sendo nestes casos denominada endotoxemia (REED et al., 2000).

São muitos os patógenos que podem levar a sepse, sendo mais comuns as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, porém, a sepse pode ser causada também por fungos, protozoários e vírus (STARR, SAITO, 2014).

A resposta inicial a um agente estranho é mediada pela ação de citocinas como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e por outras substâncias como o óxido nítrico (NO) (AKIRA; TAGA; KISHIMOTO, 1993).

Uma classificação usual para citocinas é de acordo com a função: ou seja, pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias são aquelas que induzem/aumentam o processo inflamatório (SMITH, 2000; MOLDOVEANU, 2001), e as citocinas anti-inflamatórias têm como característica sinalizar a diminuição do processo inflamatório agudo (SMITH, 2000). As duas primeiras citocinas na cascata de resposta a um microorganismo são a TNF- α e IL-1, que são produzidas localmente. Essas citocinas são geralmente referidas como pró-inflamatórias. O TNF- α é o mediador das respostas inflamatórias agudas a bactérias e outros micro-organismos infecciosos. A IL-1 também é um mediador de respostas inflamatórias agudas e desempenha muitas ações similares às do TNF- α (ABBAS, 2011). A IL-1 e o TNF- α estimulam a produção de IL-6, já IL-10, tem caráter anti-inflamatório, inibindo principalmente a produção de IL-1 e a IL-6 ativadas por meio dos macrófagos e monócitos, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, aumenta a proliferação de mastócitos e inibe a produção de IFN γ pelas células *Natural Killers* (SOMMER; WHITE, 2010; ZHANG; AN, 2007).

Atualmente, está bem estabelecido que o NO tem função importante na etiopatogenia das disfunções fisiológicas, sendo sintetizado em mamíferos por 3 diferentes isoformas da enzima óxido nítrico sintase, sendo elas: nNOS (NOS1, neuronal) e eNOS (NOS3, endotelial), que são constitutivamente expressas e produzem níveis nanomolares de NO, e a iNOS (NOS2, induzível). Esta última, por outro lado, é principalmente expressa sob ativação de mediadores inflamatórios como citocinas ou

produtos bacterianos como o lipopolissacarídeo (LPS) e produz maior quantidade de NO em relação à nNOS e eNOS (KESHET, EREZ, 2018).

Todas as isoformas do NO utilizam da arginina como substrato para gerar citrulina e NO a modificação pós-traducional na cisteína de peptídeos e proteínas é responsável por grande parte das vastas influências do NO na transdução da sinalização celular, tanto fisiologicamente quanto em diferentes condições patológicas (HESS et al., 2005; BENEDET et al., 2018).

Além da produção de citocinas e NO, células do sistema imune como os macrófagos e neutrófilos agem contra os patógenos invasores liberando espécies reativas de oxigênio (EROs) que originam a explosão respiratória (*respiratory Burst*) dentro destas células (VASCO, 2018).

Desta forma, a liberação de EROs pode induzir alterações celulares. Experimentos indicam que as EROs estão intimamente relacionadas com danos em vários modelos de inflamação induzida pela sepse (VASCO, 2018).

3.2 Obesidade, tecido adiposo e inflamação

O aumento da prevalência de obesidade está diretamente ligado as mudanças comportamentais ocorridas nas últimas décadas, sobretudo devido à alimentação inadequada e ao sedentarismo segundo a OMS (WHO, 2014) sendo que entre 1980 e 2014, a proporção de obesos mais que duplicou, esse aumento da obesidade encontra explicações sobretudo na alimentação inadequada e no sedentarismo (FERREIRA, SZWARCOWALD, DAMACENA, 2019). De acordo com o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, BRASIL, 2015), a prevalência da obesidade entre 2010 a 2014 aumentou de 15% para 18%, em ambos os sexos.

A obesidade é caracterizada por uma inflamação sistêmica de baixo grau, podendo-se associar este ambiente pró-inflamatório a uma pré-disposição de indivíduos com obesidade a várias patologias, como já evidenciado em doenças cardiovasculares e diabetes (FREITAS, CESCHINI, RAMALHO, 2014).

Levantamentos epidemiológicos de (WANG, GRIFFIN, JUDD et al., 2014) mostram que indivíduos com sobrepeso ou obesos, são mais suscetíveis a condições médicas crônicas e que indivíduos com obesidade apresentam maior risco de desenvolver sepse (TERRA, TERUMI, BOTTURA, 2014). Há dados que mostram também diferença

na morbidade e na mortalidade de obesos em relação a indivíduos magros quando em estado crítico: 30% de mortalidade em indivíduos obesos e 17% em indivíduos magros, e aumento nos dias de internação na UTI (9.3 ± 10.5 em obesos e 5.8 ± 8.2 em indivíduos magros) (EL-SOLH, SIKKA, BOZKANAT et al., 2001).

A grande mudança de perfil inflamatório e de produção de citocinas no indivíduo obeso e a sua importância em associação a outras patologias levantam muitas questões que estão ainda para serem respondidas. O fato de a obesidade ser uma doença multifatorial torna complexo estabelecer uma ligação exata e uma predição segura sobre o que poderá ser agravado em condições de doença (TERRA, TERUMI, BOTTURA et al., 2014).

De acordo com OMS, a obesidade é definida com um acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo corporal, sendo este, caracterizado como um tecido conjuntivo especializado, constituído predominantemente por células denominadas adipócitos (HASSAN et al., 2012, JUNQUEIRA, 2013), e por outras células, como fibroblastos, macrófagos, leucócitos, pré-adipócitos (HASSAN et al., 2012) e células-tronco multipotentes, capazes de se diferenciar em diversos tipos celulares, como adipócitos, osteócitos, condrócitos e miócitos (ARMANI et al., 2010; CHAZENBALK et al., 2013).

No âmbito de suas funções, o tecido adiposo está sendo associado a diversos processos fisiológicos e patológicos do organismo (HASSAN et al., 2012). Tradicionalmente, o tecido adiposo é reconhecido por sua capacidade de armazenar energia – em períodos de abundância calórica, ácidos graxos são esterificados e armazenados na forma de triglicerídeos, liberando-os novamente na corrente sanguínea em momentos de escassez energética (ADAMCZAK et al., 2012), mas suas capacidades funcionais se estendem para além da estocagem de triglicerídeos. Como funções adicionais, podemos evidenciar a inflamatória por meio da produção de citocinas tais como IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11 e IFN- γ (HASSAN et al., 2012), e a função endócrina, que caracteriza o tecido adiposo como um órgão endócrino chave para o organismo, que produz, secreta e interage com diferentes hormônios (MADDALENA et al., 2012; HASSAN et al., 2012).

Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão hipertrofiados (ALANIZ et al., 2007), elevando os níveis de citocinas, na mesma proporção do aumento do volume das células. As principais consequências da hipertrofia e da hiperplasia adiposas são a

produção excessiva de IL-6, TNF- α , proteína C reativa (PCR), a resistina e dos fatores ECA que estão envolvidos no mecanismo renina-angiotensina (QUEIROZ et al., 2009).

3.3 Exercício físico e atividade física

A atividade física é conceituada como qualquer movimento corporal produzido por musculatura esquelética que resulte em dispêndio de energia. O exercício físico é caracterizado por ser planejado, estruturado, repetitivo e destinado propositalmente para adquirir ou manter um ou mais componentes de preparo ou aptidão física. O conceito de preparo físico é atribuído ao conjunto de características relacionadas à habilidade do organismo em desempenhar alguma atividade física (CASPERSEN et al., 1985, PIANZZER, RODRIGUES, 2019).

A redução da atividade física e escolhas de dietas não saudáveis são fatores predominantes que contribuem para a crise global da obesidade (LENARD; BERTHOUD, 2008; BERTHOUD, 2012). Diante disso, níveis adequados de atividade física ou treinamento físico devem ser parte integrante de qualquer plano de tratamento para indivíduos obesos, independentemente das metas de emagrecimento (HASKELL et al., 2007).

Durante o exercício físico, aplicação de sobrecarga provoca micro traumas de graus variados no tecido muscular estriado esquelético, tecido conjuntivo e tecido ósseo. Esses micros traumas são considerados como danos temporários e reparáveis, porque resultam em uma resposta inflamatória aguda, orquestrada, dentre outros, por neutrófilos e macrófagos (SMITH, 2000), cujas funções são a limpeza, reparo e desenvolvimento dos tecidos previamente danificados (SMITH, 2000).

Sendo que o mecanismo de reparo do dano é altamente sincronizado, e pode ser dividido basicamente em três fases: uma fase degenerativa seguida de uma fase regenerativa, e uma terceira fase de remodelamento do tecido danificado (SMITH, 2000). Constitui um quadro complexo, no qual as células inflamatórias promovem tanto dano quanto regeneração. Isso é feito por meio da ação combinada de ERO, antioxidantes, fatores de crescimento, hormônios e citocinas, que mantêm um equilíbrio entre atividades pró e anti-inflamatórias (TIDBALL, 2005, GLEESON, 2007).

Os micros traumas no tecido muscular induzidos no tecido muscular pelo exercício físico conseguem sinalizar, por meio da ação das citocinas, outros tecidos como encéfalo, fígado, rins, endotélio, células imunes e sistema endócrino, em especial, os

eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gônadas, para promover a ação integrada necessária para a cura/reparo da lesão (SMITH, 2000). Nesse sentido, o equilíbrio entre as ações pró e anti-inflamatórias das diferentes citocinas contribui para a regeneração completa do tecido danificado (SMITH, 2000; BASSEL-DUBY; OLSON, 2006).

O treinamento de força (TF) ou treinamento resistido auxilia no tratamento de distúrbios metabólicos e é indicado como tratamento da obesidade (STRASSER, SCHOBERSBERGER, 2011). Pesquisas demonstram que o TF auxilia no aumento da força e resistência muscular, massa corporal e diminuição dos riscos de doenças coronarianas (POLITO et al., 2010), também está associado com o retardamento da perda de massa óssea (ACSM, 2010).

O treinamento aeróbio (TA) melhora a aptidão cardiorrespiratória, produz adaptações metabólicas e cardiovasculares que estimulam o fornecimento de oxigênio para os músculos ativos, e adaptações pulmonares na ventilação pulmonar em exercícios submáximos e máximos, além de modificações na composição corporal (WHO, 2015; MCARDLE, KATH, KATH, 2015). A combinação de TA e TF em uma mesma sessão é chamada de treinamento combinado ou concorrente (TA+TF), entre seus benefícios estão a redução de gordura corporal e ganho de massa muscular (OLIVEIRA et al., 2018).

É evidente o aumento da prática de exercício físico, que cada vez se torna mais comum entre as populações, assim, o exercício vem sendo alvo de pesquisas científicas, por se relacionar com melhora nas condições físicas dos indivíduos praticantes, favorecendo uma melhor qualidade de vida. Desta forma, pesquisas que buscam esclarecer os efeitos fisiológicos promovidos pelo exercício tem se mostrado as mais variadas possíveis, sendo de alta baixa intensidade, alta intensidade, aeróbia ou treinamento de força (VUADEN et al., 2007; CARDOSO et al., 2018).

O exercício físico é um método eficaz na prevenção e no tratamento de muitas doenças, já que a inatividade física associada a uma dieta desequilibrada resulta em muitos prejuízos metabólicos para o organismo. O exercício físico, exerce funções anti-inflamatórias, diminuindo a expressão de proteínas que causam prejuízos na via da sinalização da insulina, embora ainda não se saiba o mecanismo exato para este efeito (SRIWIJITKAMOL et al., 2006, FREITAS, CESCHINE, RAMALHO, 2014).

O exercício é capaz de alterar a inflamação na obesidade e resistência à insulina, diminuindo a fosforilação do substrato do receptor da insulina (IRS-1) proteína do

substrato-1, receptor da insulina em serina e da fosforilação de c-Jun N-terminal cinase (JNK) proteína que atua na regulação do processo de autodestruição celular no músculo esquelético (MATOS et al., 2014) e aumentar a fosforilação da proteína quinase B (AKT) (MARINHO et al., 2014). Assim evidências mostram que o treinamento físico é uma ferramenta eficaz no combate à inflamação e resistência à insulina (FREITAS, CESCHINE, RAMALHO, 2014).

Devido ao efeito anti-inflamatório do exercício físico, estudos foram desenvolvidos no intuito de compreender os benefícios do exercício físico sobre a resposta inflamatória e o desfecho da sepse, onde se utilizou exercícios prévios com camundongos com 8 semanas de idade, que foram alojados durante 10 semanas com acesso a roda voluntária. (PEPPLER et al., 2017),

Após esse período os animais foram tratados com LPS ou solução salina, 6 horas depois os tecidos foram retirados para análise este experimento demonstrou resultados promissores do efeito protetor do exercício físico, como por exemplo, propriedades anti-inflamatórias, redução da ação do LPS e demonstrou atenuar a hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo epididimal e subcutâneo inguinal. (PEPPLER et al., 2017).

De fato, é fundamental salientar que o exercício físico tem sido utilizado com o propósito de reduzir o estresse oxidativo, por meio dos estímulos das defesas antioxidantes endógenas; é sabido que tanto o exercício aeróbio quanto o de força têm função de destaque na manutenção destas defesas (MIRON et al., 2019).

3.4 Exercício físico e sistema imunológico

Pesquisadores vem demonstrando os efeitos crônicos do exercício físico sobre marcadores inflamatórios em humanos, resultados apontam como efeito crônico a diminuição do quadro pró-inflamatório local e sistêmico. Alguns trabalhos mostraram maior produção e secreção de citocinas com função anti-inflamatória (PETERSEN; PEDERSEN, 2005) e melhora do poder antioxidante de células (JI, 1999; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

A contração da fibra muscular produz e libera IL-6, induzindo vários efeitos metabólicos como aumento da circulação de lipídios, estímulo à lipólise e a oxidação de gordura. Essa citocina tem forte efeito pró e anti-inflamatório, pois após a liberação de IL-6 ocorre a liberação de IL-10 e receptor solúvel de TNF- α (sTNF-R) que inibi a ação

de TNF- α , responsável por promover resistência à insulina (FISCHER, 2006; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

A resposta das citocinas ao exercício difere daquela provocada por infecções graves (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2002; PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001; SUZUKI et al., 2002). O fato de as citocinas pró-inflamatórias clássicas, TNF- α e IL-1 β , em geral não aumentarem com exercícios indica que a cascata de citocinas induzida pelo exercício é marcadamente diferente da cascata de citocinas induzida pelas infecções. Tipicamente, a IL-6 é a primeira citocina presente na circulação durante o exercício. O nível de IL-6 circulante aumenta de forma exponencial (até 100 vezes) em resposta ao exercício e declina no período pós-exercício (PEDERSEN; PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001; FEBBRAIO; PEDERSEN, 2002; SUZUKI et al., 2002). Portanto, os estudos acima indicam que o exercício físico possui ação anti-inflamatória, e sua prática regular protege o organismo frente a processos inflamatório.

Sabendo da variação fisiológica esperada em humanos na aplicação de protocolos de exercício, Araújo et al., (2012) enfatizaram o papel dos modelos animais na elaboração de protocolos de exercício, devido ao grande controle que se tem do ambiente ao qual eles ficam expostos (fatores externos como: dieta, tempo de manipulação, temperatura e sono) e as diferenças individuais (espécie, sexo e idade) (DE ARAUJO et al., 2012).

Com base no exposto, observa-se que há dados contundentes sobre o papel do estado nutricional e do exercício físico sobre a resposta inflamatória, porém, no que tange as pesquisas sobre a sepsis, as informações são escassas. Sendo assim, a hipótese do presente estudo é que a prática do exercício físico prévio teria efeito protetor durante a endotoxemia em animais obesos e não obesos, reduzindo a produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios.

4. Materiais e Métodos

4.1 Animais

Foram utilizados 56 ratos Wistar com 45 dias de vida com peso variando de 230 a 250g, provenientes do Biotério Central do Campus da Universidade de São Paulo, USP – Ribeirão Preto. Após a chegada ao Biotério de manutenção do Laboratório de Fisiologia

da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, os animais foram mantidos em número de três, em caixas plásticas com tampa aramada, com dimensão de 1.360 cm². Cada caixa foi acondicionada em uma estante ventilada (Alesco), que permite controle de iluminação, temperatura máxima de 24°C e mínima de 22°C estímulos ambientais com ciclo de claro/escuro de 12 horas. Foi permitido livre acesso à água e à dieta comercial balanceada ou à dieta de cafeteria, de acordo com o grupo experimental.

4.2 Procedimento para o oferecimento da "dieta de cafeteria"

O oferecimento da dieta de cafeteria foi padronizado em estudo de Pereira et al. (2017). A dieta oferecida foi composta por 28 alimentos pertencentes a uma lista elaborada com base em alimentos disponíveis no mercado, excluindo-se alimentos importados ou de oferta restrita a estabelecimentos especializados, disponíveis em baixa quantidade ou sujeitas à necessidade de encomenda prévia. A estes foi acrescentado o oferecimento de refrigerante à base cola (Coca-Cola[®]). Foram oferecidos aos animais todos os dias durante a pesquisa, quatro alimentos desta lista, de forma aleatória, pelo período de 24 horas, além do refrigerante no volume de 150 ml por caixa. Houve rotatividade semanal dos alimentos, ou seja, um determinado alimento só foi oferecido ao animal uma vez na semana, para que não houvesse monotonia alimentar, o oferecimento da dieta iniciou-se com o peso de 10g de cada alimento, aumentando 10g por semana até atingir 50g que se manteve até a décima semana de tratamento. Os alimentos utilizados na dieta de cafeteria estão lista dos alimentos segue abaixo:

Quadro 1: Relação dos alimentos da dieta de cafeteria e oferecimento durante os dias da semana.

DOMINGO	SEGUNDA FEIRA	TERÇA FEIRA	QUARTA FEIRA	QUINTA FEIRA	SEXTA FEIRA	SÁBADO
Torrada	Biscoito maisena	Biscoito recheado	Castanha Do Pará	Pão branco	Rocambo le de chocolate	Bolo recheado Ana Maria [®]

<i>Marshmallow</i>	Chocolate branco Batom®	Queijo processado Polenguinho®	Queijo prato	Cereal de milho sabor chocolate Nescau®	Biscoito água e sal	Bacon
Doce de amendoim	Mussarela	Amêndoa	Chocolate ao leite em barra	Queijo reino	Mortadela	Biscoito recheado de chocolate <i>Wafer</i>
Salame	Cereal de milho em flocos com açúcar <i>Corn Flakes®</i>	Doce de leite com coco	Manteiga de amendoim	Biscoito canudo de chocolate	Confete de chocolate	Amendoim
TODOS OS DIAS: Bebida à base de cola (Coca-Cola®) foi acrescida a dieta inicial						

4.3. Grupos experimentais

Para determinar o tamanho amostral, foi utilizado o software G Power para detectar um EFFECT SIZE $F= 0.40$ com $\alpha= 0,05$ e poder do teste igual a 0,80 de acordo com esses parâmetros são necessários a utilização de 52 animais, sendo o trabalho dividido em 8 grupos serão 6,5 ratos por grupo em se tratando de trabalhos anteriores do nosso grupo ajustaremos para 7 animais por grupo levando em conta possíveis perdas totalizando assim 56 animais para o desenvolvimento da pesquisa (COHEN, 2015).

F tests – ANOVA: Fixed effects, special, main effects and interactions
Analysis: A priori: Compute required sample size
Input: Effect size f = 0.40
 α err prob = 0.05
Power (1- β err prob) = 0.80
Numerator df = 1
Number of groups = 8
Output: Noncentrality parameter λ = 8.3200000
Critical F = 4.0617065
Denominator df = 44
Total sample size = 52
Actual power = 0.8053820

Figura 1. Cálculo do tamanho amostral pelo programa GPower 3.1.

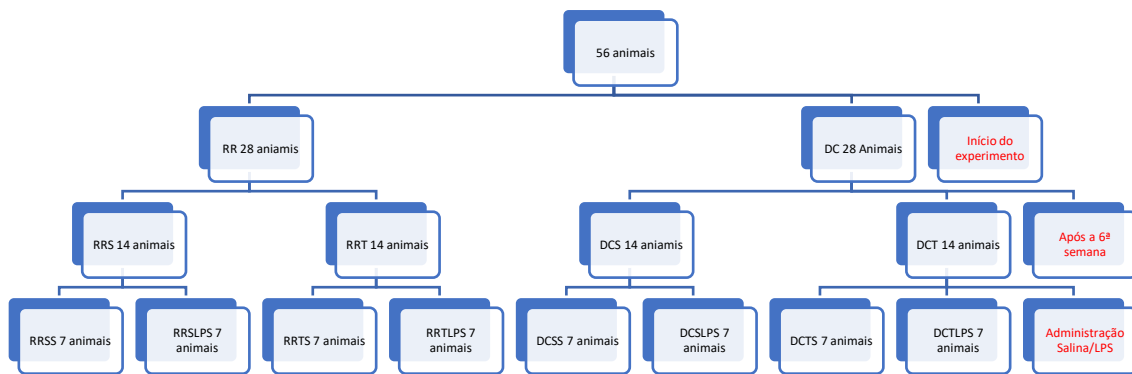
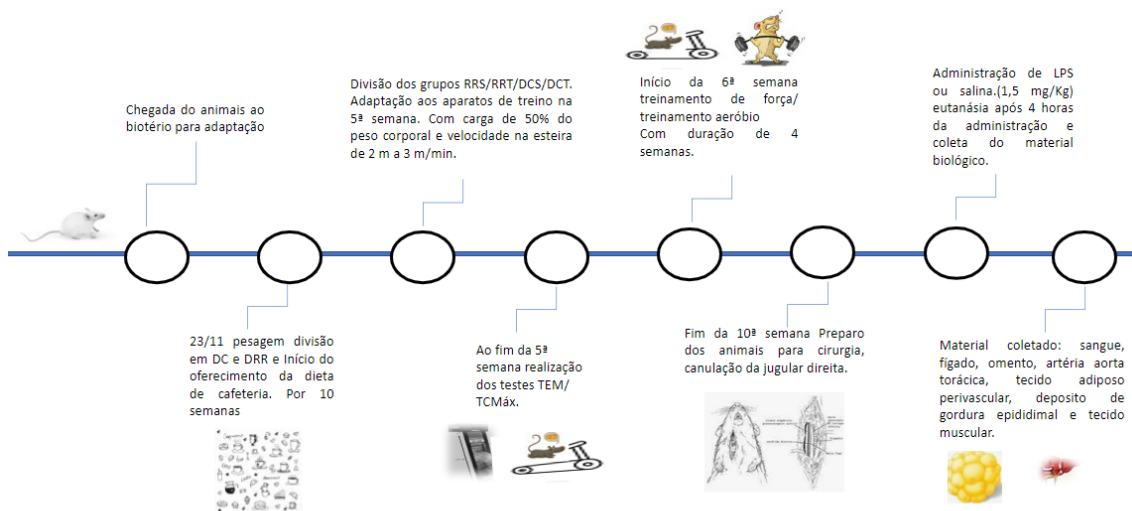


Figura 2. Distribuição dos grupos experimentais, divisão dos grupos experimentais início, ração para roedores (RR), dieta de cafeteria (DC), após a 6ª semana ração para roedores sedentários (RRS), ração para roedores treinados (RRT), dieta de cafeteria sedentários (DCS) e dieta de cafeteria treinados (DCT), no dia seguinte a Canulação da artéria para de salinas e ou LPS- RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores teimados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinandos LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinandos LPS



Imagens: Google.com

Figura 3. Linha do tempo experimental.

4.4 Aquisição dos parâmetros antropométricos

Os animais foram pesados semanalmente para avaliação do ganho de peso corporal. Ao final das dez semanas, após anestesiados com cetamina e xilazina (80mg/Kg, 10mg/Kg), para canulação da veia jugular, foram realizadas medidas antropométricas para cálculo do índice de massa corpórea (IMC) (relação entre peso corporal (g)/quadrado do comprimento naso-anal (cm²)) e do índice de Lee (raiz cúbica do peso corporal (g³)/comprimento naso-anal (cm)) (NADERALI et al., 2001). Não há valores classificatórios para ambas as medidas realizadas, assim, considerou-se que os animais com altos índices eram os que apresentavam maior adiposidade. Após a decapitação dos animais, o depósito de gordura perigonadal foi totalmente removido e pesado para avaliação da adiposidade, além disso os músculos gastrocnêmios esquerdo foram removidos e pesado para avaliação da massa muscular.

4.5 Aparatos utilizados para o treinamento de força e treinamento aeróbio.

O treinamento de força foi baseado no estudo de Costa (2015). Para execução do treinamento, foi construída uma escada de acordo modelo proposto por Hornerberg Jr. e Farrar (2004), com alteração no modo de aplicação da carga e algumas adaptações nos materiais. A escada possui altura de 1,1 metro de comprimento e 0,18 metro de largura e 2 cm entre os degraus. A estrutura da escada foi montada em madeira e os degraus com palitos de bambu. Os cortes na madeira foram medidos com régua e feitos com um serra Tico-Tico 450W – Black&Decker KS455. Por meio de suportes alinhados ao solo para mantê-la equilibrada e firme, duas caixas de plástico de 20x20x20 cm foram fixadas, uma sob a escada a fim de manter a higiene da escada e do local de treino e outra acima da escada para acomodar o animal ao fim de cada escalada.

Os ratos foram colocados na base da escada e ao completar a escalada ficaram pelo tempo proposto (2 minutos), para descanso na caixa superior. Na caixa superior foi adicionado um piso emborrachado, pois com experiência previa verificou-se que os animais escorregavam na caixa ao chegar ao final de escalada, o que prejudicava a sua última repetição. Importante destacar que nos estudos com o modelo de escada apresentados na literatura a caixa superior é fechada e escura para diminuir o estresse do animal e facilitar que o animal realize a escalada e fique na caixa.

A aplicação da carga foi feita através de um sistema de roldanas. Para isso foi utilizadas duas roldanas com raio de 3,3 cm, sulco (onde passa a linha) de 0,5 cm e orifício central (0,7cm) onde passa a haste (22cm). Sendo uma haste com a roldana colocada abaixo de uma plataforma aonde o rato chega ao realizar a escalada (roldana 1), e outra na base da escada (roldana 2), uma linha (barbante de nylon) passa pelas duas roldanas, sendo uma presa a base da cauda do rato por fita adesiva, e outra em um balde suspenso, onde são colocados os pesos de chumbos (Peso) para produzir sobrecarga. Ao realizar uma escalada o rato levanta o balde por uma altura de 0,9 metro, correspondente ao seu deslocamento na escada e realiza de 8 a 12 movimentos, que são equivalentes as repetições em seres humanos.

Os pesos foram fixados a cauda do animal utilizando de fita adesiva e um protetor de espuma para manter a integridade da calda do animal com uma argola presa, que foi utilizada para fixar o gancho preso na linha que passa pelas roldanas. Um pedaço de esparadrapo era utilizado toda sessão de treino para fixar o aparato na cauda do rato (3 cm da parte proximal). Uma tesoura era utilizada com cuidado para tirar o esparadrapo após a sessão de treino.

Para o treinamento aeróbio foi utilizada esteira adaptada para ratos, proveniente do laboratório de fisiologia renal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/SP, cedida pela professora Titular do Departamento Dra. Terezila Machado Coimbra. A esteira foi adaptada do modelo (Esteira Rolante Elétrica *Movement Technology LX 170*), sem inclinação, mesmo modelo existente em academias, contendo 14 baias separadas com material acrílico, não permitindo contato entre os animais e tampa acrílica com orifício para facilitar a entrada de oxigênio para os animais, e caso houvesse necessidades seria utilizado para estimular os animais, a esteira foi preparada com velocidade estimada em m/min.



Figura 4. Esteira para treinamento aeróbio, com 14 baias.

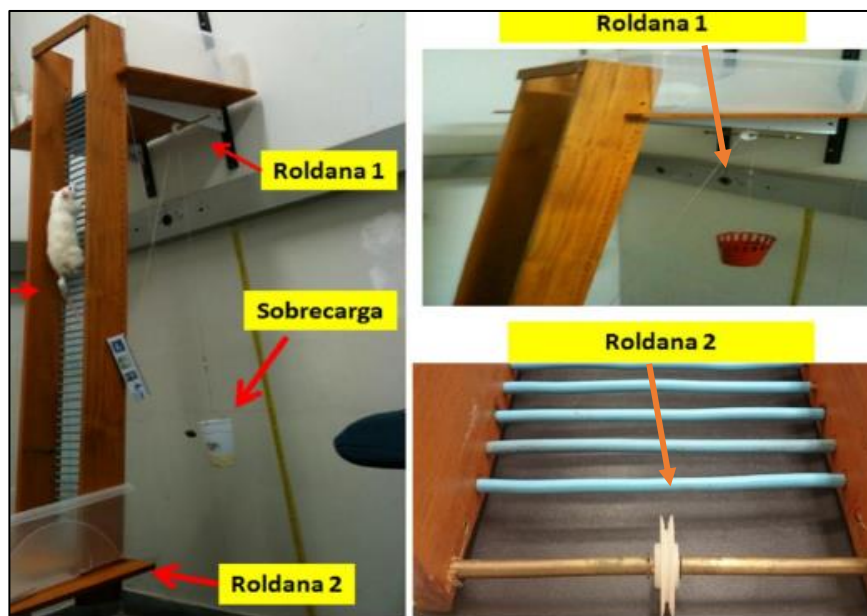


Figura 5. Escada com sistema de roldanas onde pode ser visualizado a roldana 1 embaixo da plataforma onde o animal chega após uma escalada e a roldana 2 no primeiro degrau da escada abaixo da plataforma de sustentação da escada.

4.6 Protocolo de treinamento aeróbio

O programa de TA dos ratos foi composto por 3 sessões semanais de treinamento aeróbio e treinamento de força. Os animais do grupo DCT realizou os treinos às segundas/quartas e sextas e o grupo RRT, realizou os treinos as terças/quintas e sábados. Para ambos os grupos, os treinos ocorreram das 13:00 às 19:00 horas.

O TA foi baseado no estudo de Moraes et al., (2007) e adaptado para a realidade dessa pesquisa. Na 5ª semana do início do experimento os animais foram inicialmente treinados por uma semana para caminhar em uma esteira (Movement Technology LX 170). Em seguida, foram submetidos ao teste de esforço máximo (TEM), tendo como finalidade estipular a velocidade máxima atingida por cada animal. O teste consistiu em exercício graduado na esteira com aumentos de 0,2 m/min a cada 3 minutos, iniciando a 0,3 m/min e aumentado até a intensidade máxima alcançada por cada rato. Este teste foi feito semanalmente a fim de manutenção da intensidade do treinamento.

Com base nos resultados desse teste, os animais foram aleatoriamente alocados em um dos seguintes grupos: RRS, RRT, DCS e DCT, com média de capacidade máxima de exercício similar em cada grupo de treinamento. Em seguida, os animais do grupo exercício foram submetidos ao treinamento por 4 semanas. A intensidade do exercício foi

aumentada de acordo com os resultados obtidos no TEM, onde os tempos de permanência na esteira foram de 25/35/45 e 60 minutos, a uma intensidade de 60% do TEM.

4.7 Protocolo de treinamento de força

O protocolo de TF consistiu em 4 semanas de treinamento com 3 sessões de treino por semana totalizando 12 sessões de treino. Os animais realizavam de 8 a 12 escaladas com 60% da carga máxima (CM_{máx}) atingida no teste de carga máxima (TCM_{máx}), com 2 minutos de pausa entre as escaladas em cada sessão de treino (SPERETTA et al., 2016). Toda sexta-feira era realizado um novo teste de carga máxima para compor uma nova CM_{máx} a ser utilizada no treino da semana seguinte.

O TCM_{máx} teve início após o animal cumprir 4 escaladas previstas na sessão de treino com 75% de sua massa corporal, com a adição de 10 a 30 gramas até o animal atingir a sua nova CM_{máx} verificada quando o animal se recusava a subir após 3 ajudas com a mão, ou não conseguia se manter na escada. A maioria dos animais realizou em média de 6 a 8 escaladas na 3^a sessão da semana.

É importante salientar que todos os treinos foram realizados no período da tarde. Além disso, embora o estímulo de ajuda com a mão fosse o método prioritário para estimular o animal a subir a escada, a pinça sempre esteve presente na sala e foi utilizada em situações esporádicas quando algum animal se recusava a treinar.

As intensidades de treino (Sobrecarga) prescritas semanalmente através da carga máxima atingida no TCM_{máx} da semana anterior respeitaram um dos princípios fundamentais para o treinamento, que é a progressão de peso. Através deste controle é possível avaliar tanto o desempenho dos animais ao longo das semanas, quanto aplicar um estímulo estressor progressivo na musculatura dos animais.

No caderno de anotações eram anotados os pesos individuais de cada animal, no que se refere ao TA (esteira) e no TF (escalada na escada), se necessário, observações decorrentes dos treinos, como por exemplo, um animal que precisou do estímulo da pinça na sessão, não conseguiu completar os treinos sem ajuda, ou não estava acompanhando as cargas de treino e vinha repetidamente realizando sessões de treino ruins.

Com base nos resultados, os animais foram aleatoriamente alocados em um dos seguintes grupos: RRS, RRT, DCS e DCT. Onde os animais do grupo exercício foram submetidos ao treinamento por 4 semanas. A intensidade do exercício foi aumentada de

acordo com os resultados obtidos no TCM_{áx} e ajustado semanalmente com intensidade de 60% do TCM_{áx}.

4.8 Canulação da veia jugular e administração de LPS

No dia anterior ao experimento administração de LPS, os animais tiveram a veia jugular externa direita canulada para realização de injeções intravenosas. A cirurgia foi realizada sob anestesia geral com cetamina e xilazina (80mg/Kg, 10mg/Kg). Após a cirurgia, os ratos foram transferidos para a estante ventilada, e mantidos sem manipulação até o início da seção experimental na manhã seguinte, com livre acesso à água e ração. No dia do experimento, os animais receberam injeção intravenosa de solução salina (controle) ou LPS na dose de 1,5 mg/kg. Os animais foram decapitados 4 horas após a administração de LPS.

4.9 Coleta de sangue e tecidos

A coleta de sangue foi realizada após decapitação do animal. A decapitação foi realizada em ambiente ventilado utilizando-se uma guilhotina de lâmina afiada, por um técnico treinado, minimizando ao máximo o estresse do animal. No período entre a decapitação dos animais, a guilhotina e as superfícies foram lavadas a fim de eliminar resíduos de sangue. Após a coleta de sangue, o abdome dos animais foi aberto para coleta do fígado e depósito de gordura epididimal. Adicionalmente os músculos gastrocnêmios (esquerdo) foram coletados para pesagem e posterior análise do acúmulo de triglicérides. Os tecidos foram imediatamente congelados em nitrogênio líquido e armazenados em freezer -80°C até o momento da realização das análises.

4.10 Dosagem de citocinas

As dosagens das citocinas foram realizadas utilizando por meio da técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), a qual se baseia em reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas. Foram avaliadas as seguintes citocinas: IL-6 e TNF- α . Foram utilizados kits da R&D Systems (Minneapolis, Estados Unidos), seguindo as recomendações do fabricante.

4.11 Avaliação da atividade da NADPH oxidase

A atividade da NADPH oxidase foi avaliada em frações enriquecidas de membrana celular pela redução da lucigenina detectada por luminômetro. A lucigenina, uma vez reduzida para seu cátion-radical (LucH⁺) por uma redutase (principalmente flavoenzimas, que utilizam o NADH como substrato), sofre uma segunda redução ao reagir (especificamente) com ânion radical superóxido e gera o composto instável dioxetano, que por sua vez decai espontaneamente para acridona liberando luz, que pode ser quantificada. O fígado foi cuidadosamente lavado em PBS para remoção de coágulos sanguíneos e trombos. Fragmentos de fígado de aproximadamente 200 mg foram homogeneizados com auxílio de um Polytron, em gelo, com 1 mL de tampão de lise contendo Tris 50 mM (pH 7,4), DTPA 100 mM, β- mercaptoetanol 0,1% e inibidores de protease. A seguir, as amostras foram submetidas a sonicação (3 ciclos de 10 s a 8 Watts) e centrifugação a 1.000 g, por 3 min, a 4°C. O sobrenadante foi transferido para novo tubo e centrifugado a 18.000 g, por 10 min, a 4°C. Novamente, o sobrenadante foi transferido para tubo de ultra-centrífuga e submetido a centrifugação a 100.000 g, por 45 min a 4 °C. A seguir, o sobrenadante foi desprezado e o precipitado ressuspenso em 100 µL de tampão de lise, obtendo-se, assim, a fração enriquecida de membrana. A quantificação de proteínas totais foi realizada, então, pelo método de Bradford. Posteriormente, foram incubados 30 µg de fração enriquecida de membrana em PBS (pH 7,4 contendo EDTA 10 µM) e 150 µL de NADPH 2mM em tubos de plástico colocados no equipamento Luminômetro Sirius Berthold, que realiza injeção automática de 20 µL de lucigenina 0,25 mM em cada tubo. Os dados de luminescência foram obtidos a cada 2 s durante 5 min por meio do programa FB12/Sirius. A atividade da NADPH oxidase avaliada pela redução da lucigenina foi apresentada pela área sob a curva dos dados de luminescência obtidos durante a reação.

4.12 Análise estatística

Todos os valores aqui apresentados foram expressos como média ± desvio padrão. Foram realizadas análises de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão). A normalidade da distribuição dos dados foi analisada por meio do teste Shapiro Wilk e pós teste de Tukey. Com base nos resultados do teste de normalidade as diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste *t* não pareado (IMC, ganho de peso) ou teste

Mann Whitney (circunferência abdominal, gordura perigonadal, índice de Lee,). Para análise de comparação entre grupo foi utilizado o teste anova e suas variações não paramétricas. A análise estatística foi realizada pelo programa de computador GraphPad Prism 8.2.1. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

4.13 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à análise pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Campus da USP de Ribeirão Preto, aprovado e registrada sob nº 19.1.492.22.1.

5. Resultados

Os ratos que receberam dieta de cafeteria (DC) apresentaram ganho de peso superior aos animais do grupo ração para roedores (RR) a partir da terceira semana (Figura 6A). A média do ganho de peso ao final do experimento do grupo que recebeu ração comercial foi de $334,3 \pm 48,83$ g (variação de 242,9 a 348,5 g), já a média de ganho de peso do grupo dieta de cafeteria foi de $403,1 \pm 80,7$ g (variação de 242,9 a 383,6 g) (Figura 6B). Comparado os grupos ração para roedores sedentário e treinado (RRS, RRT), com os grupos dieta de cafeteria sedentário e treinando (DCS, DCT), observou-se que os grupos dieta de cafeteria apresenta média maior quando comparado com aos grupos ração para roedores (Figura 6C), em relação aos resultados referente ao peso corporal pré e pós treino (Figura 6D), fica evidente que os grupos DC apresenta média significativamente maiores que os grupos RR. Estes resultados mostram que ao final das 10 semanas, os animais do grupo que receberam dieta de cafeteria ganharam em média 68,8 gramas a mais do que os animais que receberam ração padrão para roedores e que o treinamento combinado de 4 semanas não foi capaz de manter ou reverter o processo de ganho de peso em animais com dieta rica em lipídios, quando comparado com animais que mantem uma dieta balanceada, demonstrando assim, que o fator alimentar é o principal responsável na manutenção ou perda de peso.

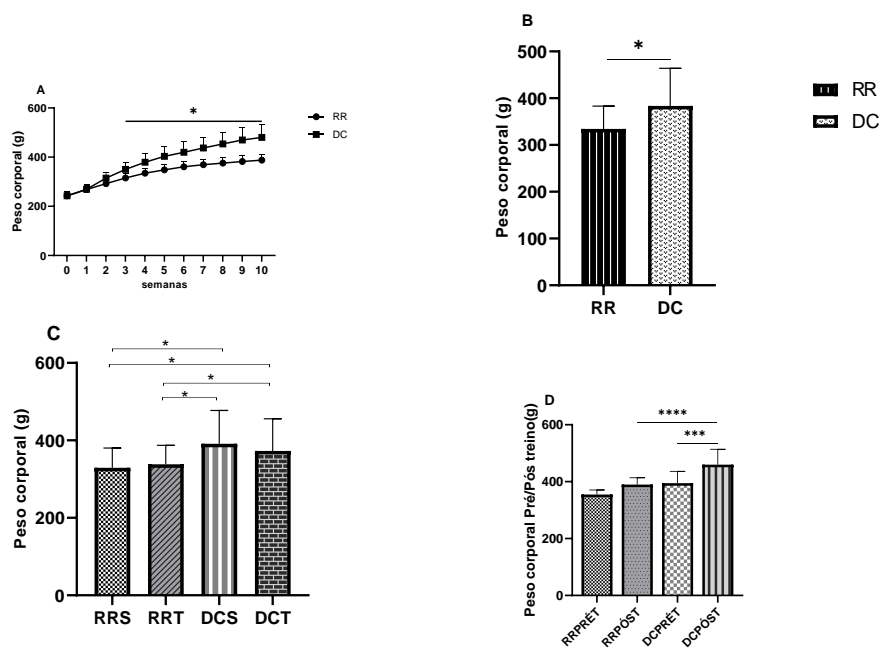


Figura 6: Peso corporal verificado semanalmente (Figura 6A), ganho de peso (Figura 2B), peso corporal entre grupos treinados e sedentário (Figura 6C) e peso corporal entre grupos pré-treino e pós treino (Figura 6D) dos animais alimentados com ração para roedores (RR) e dieta de cafeteria (DC), durante 10 semanas. Dados apresentados como média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ comparação entre grupos.

Os animais dos grupos DCS e DCT apresentaram maior acúmulo de tecido adiposo, avaliado pelo peso do tecido adiposo perigonadal, em relação aos animais dos grupos RRS e RRT (Figura 7A). O grupo DCS apresentou maior média, quando comparado aos demais grupos. Em relação ao tecido muscular, avaliado pelo peso dos músculos gastrocnêmios, os animais dos DCS e DCT apresentaram massa muscular significativamente maior (Figura 7B). Na avaliação do acúmulo de triglicerídeos nos músculos gastrocnêmios, o grupo DCT quando comparado ao grupo RRS, apresentou média significativamente maior (Figura 7C). Os pesos médios do tecido adiposo perigonadal, dos músculos gastrocnêmios esquerdo e a dosagem do triglicerídeo no musculo são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Peso do tecido adiposo perigonadal, peso dos músculos gastrocnêmios e acúmulo de triglicerídeos nos músculos gastrocnêmios nos grupos experimentais.

Grupos experimentais	Média (\pmDP) gramas
Tecido adiposo	
RRS	7,24 \pm 1,35
RRT	7,58 \pm 1,64
DCS	18,74 \pm 4,58
DCT	15,67 \pm 5,35
Tecido muscular	
RRS	2,54 \pm 0,24
RRT	2,56 \pm 0,25
DCS	3,35 \pm 0,37
DCT	2,96 \pm 0,45
Triglicerídeo muscular	
	Média (\pmDP) mg/dl
RRS	18,53 \pm 4,41
RRT	24,97 \pm 5,83
DCS	26,40 \pm 6,34
DCT	26,96 \pm 6,87

RRS – ração para roedores sedentários; RRT – ração para roedores treinados; DCS – dieta de cafeteria sedentário; DCT – dieta de cafeteria treinado.

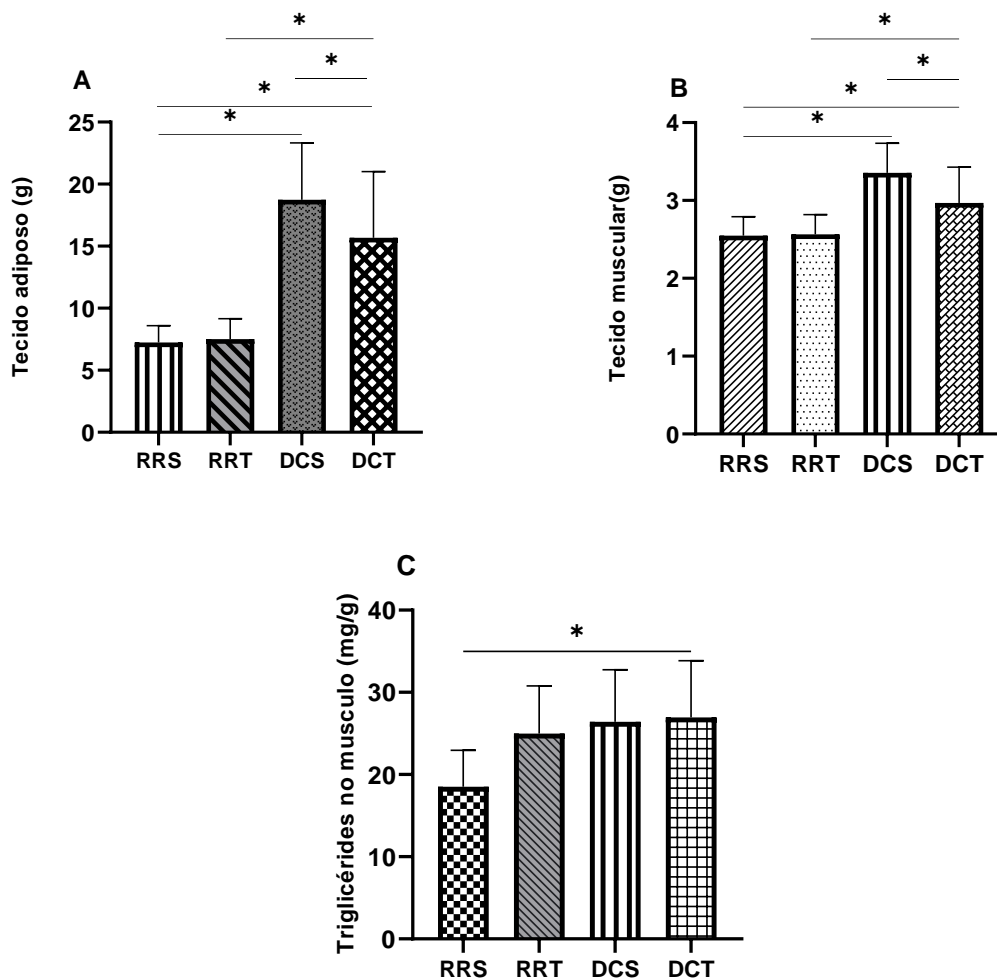


Figura 7: Comparação entre ratos alimentados com ração para roedores sedentários (RRS), ração para roedores treinados (RRT), dieta de cafeteria sedentários (DCS) e dieta de cafeteria treinados (DCT), por 10 semanas. Peso do tecido adiposo perigonadal (Figura 8A), peso dos músculos gastrocnêmios (Figura 8B). Acúmulo de triglicérides nos músculos gastrocnêmios (Figura 8C). Dados apresentados como média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ nas comparações entre grupos.

Com relação aos parâmetros morfométricos, os animais dos grupos DCS e DCT apresentaram valores significativamente maiores do que os animais dos grupos RRS e RRT em relação à circunferência abdominal (Figura 8A), índice de massa corporal (IMC) (Figura 8C) e índice de Lee (Figura 8D). Os valores das avaliações morfométricas podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores dos parâmetros morfométricos nos grupos experimentais.

Grupos experimentais	Média (\pmDP) cm
Circunferência abdominal (cm)	
RRS	18,57 \pm 0,64
RRT	18,29 \pm 0,72
DCS	21,81 \pm 1,18
DCT	20,68 \pm 1,52
IMC %	
	Média (\pmDP) g/cm²
RRS	0,67 \pm 0,04
RRT	0,67 \pm 0,03
DCS	0,82 \pm 0,05
DCT	0,78 \pm 0,08
Índice de Lee	
	Média (\pmDP) g/cm³
RRS	7,22 \pm 0,13
RRT	7,26 \pm 0,13
DCS	7,86 \pm 0,23
DCT	7,63 \pm 0,30

RRS – ração para roedores sedentários; RRT – ração para roedores treinados; DCS – dieta de cafeteria sedentário; DCT – dieta de cafeteria treinado.

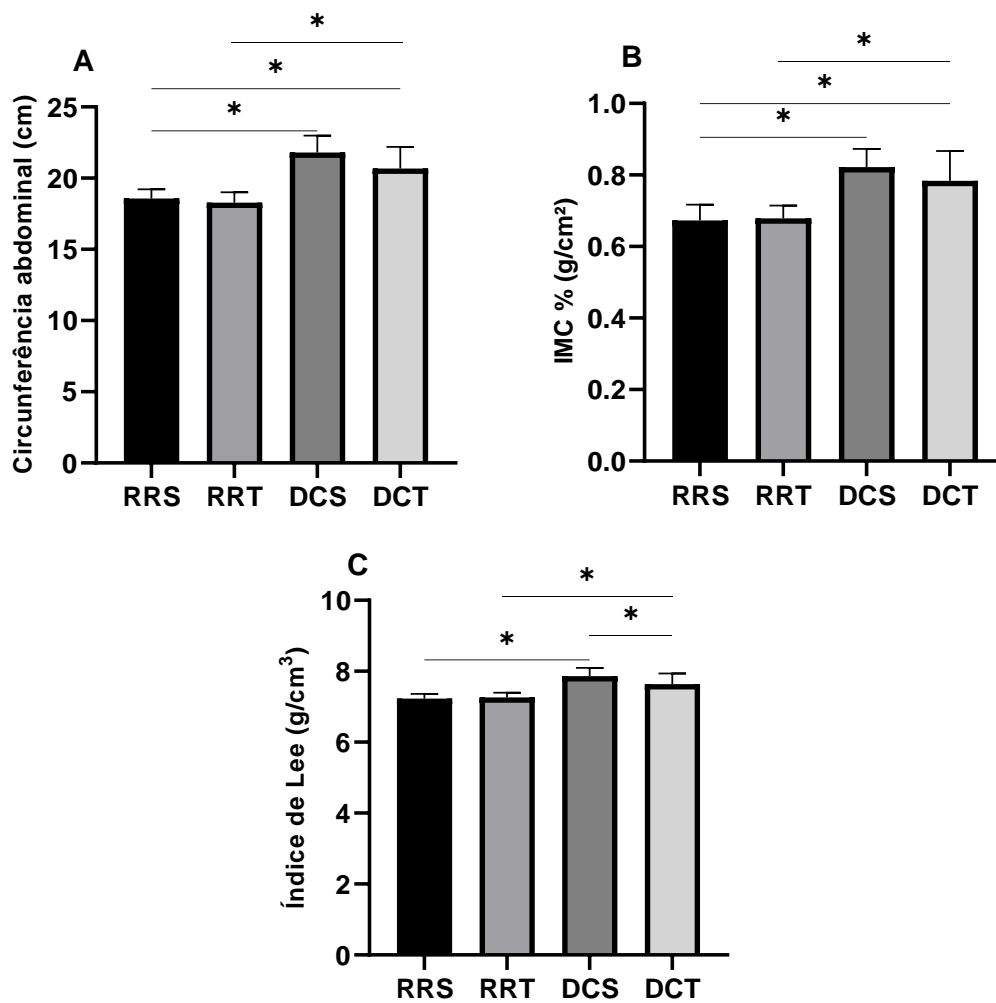


Figura 8: Comparação dos parâmetros morfométricos de ratos alimentados com ração para roedores sedentários (RRS), ração para roedores treinados (RRT), dieta de cafeteria sedentários (DCS) e dieta de cafeteria treinados (DCT), por 10 semanas. Circunferência abdominal (Figura 8A), índice de massa corporal (Figuras 8B), índice de Lee (Figura 8C). Dados apresentados como média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ nas comparações entre grupos.

Em relação ao TEM em esteira para ratos, observamos que os animais do grupo RRT, apresentaram média significativamente maior quando comparado aos animais do grupo DCT ($6,3 \pm 2,5$ m/min vs. $4,7 \pm 0,5$ m/min; $p < 0,05$). No que se refere ao TCM para o treinamento em escada para ratos (escalada) (Figura 9B), os animais do grupo DCT, apresentaram medidas significativamente maiores que o animais do grupo RRT ($1,6 \pm 0,2$ kg vs. $1,8 \pm 0,17$ kg. $p < 0,05$). (Figura 9A).

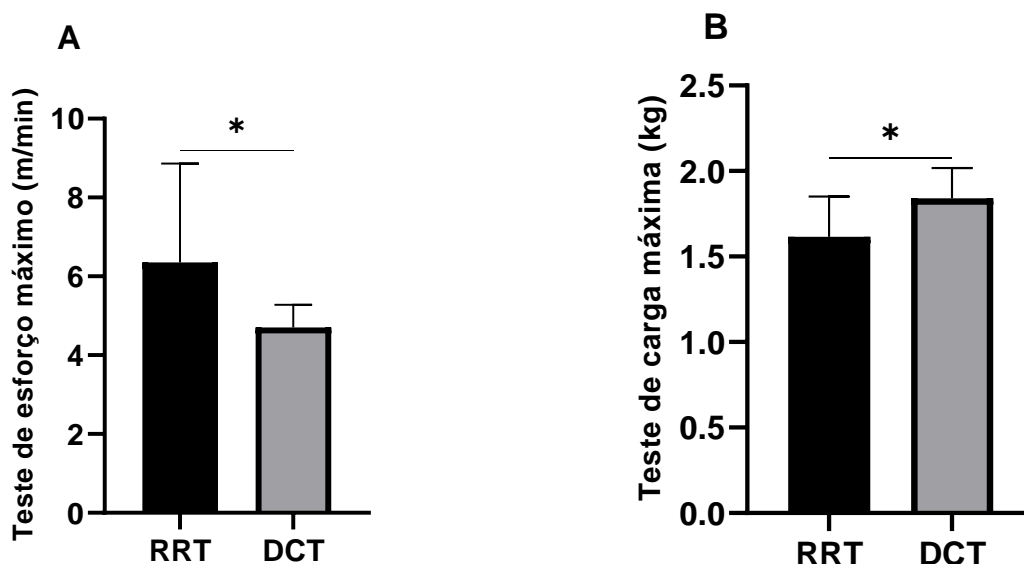


Figura 9: Teste de esforço máximo (TEM) (Figura 9A) e teste de carga máxima carregada (TCM) (Figura 9B) realizados ao fim de cada semana com o objetivo de avaliar a intensidade do treino para a próxima semana dos animais dos grupos raçao para roedores treinados (RRT) e dieta de cafeteria treinados (DCT). Dados apresentados como média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ na comparação entre grupos.

Em relação aos parâmetros inflamatórios, foram avaliadas as concentrações séricas de IL-6, TNF- α e nitrato. Nota-se aumento significativo da concentração sérica de IL-6 nos grupos tratados com LPS (RRSLPS, RRTLPS, DCSLPS e DCTLPS) em comparação aos grupos tratados com salina (RRSS, RRTS, DCSS e DCTS), respectivamente. Adicionalmente, observa-se que a dieta de cafeteria ou o treinamento físico não alteraram significativamente a concentração sérica de IL-6 nos animais tratados com salina (RRTS e DCTS) e nos animais tratados com LPS (RRTLPS e DCTLPS) (Figura 10).

Tabela 3. Concentração sérica de IL-6 nos grupos experimentais.

Grupos experimentais	Média (\pm DP) pg/ml
RRSS	26,7 \pm 12,3
RRTS	23,96 \pm 10,74
RRSLPS	56.528 \pm 22.654
RRTLPS	56.938 \pm 22.060
DCSS	43,53 \pm 27,93
DCTS	37,82 \pm 12,96
DCSLPS	79.749 \pm 19.695
DCTLPS	78.298 \pm 21.225

RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores teimados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS

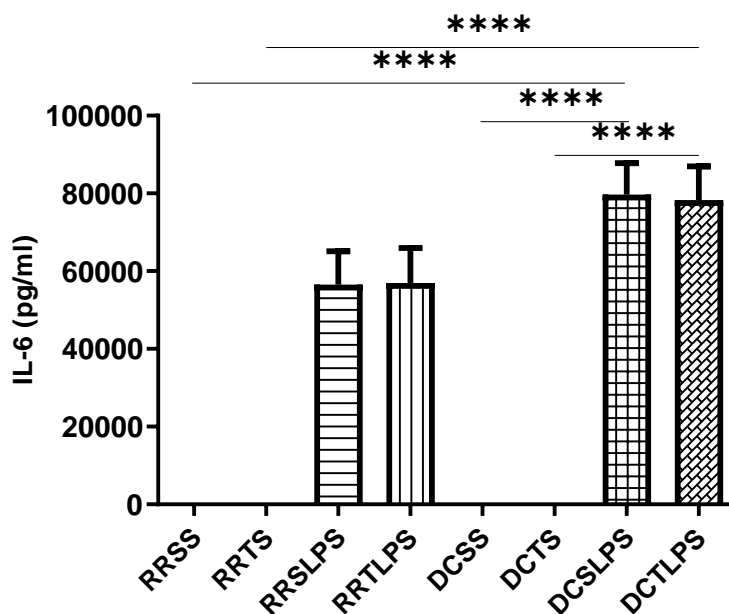


Figura 10: Concentração sérica de IL-6 quatro horas após a administração de Salina ou LPS, RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores teimados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS, Valores expressos como Média \pm Desvio padrão, **** p <0,0001 na comparação entre grupos,

No que se refere a análise da concentração sérica de TNF- α , pode-se observar aumento significativo da concentração sérica do grupo dieta de cafeteria sedentário LPS (DCSLPS), em relação ao grupo ração para roedores sedentário LPS (RRSLPS), respectivamente, pode ser observado aumento significativo da concentração sérica no grupo dieta de cafeteria treinando LPS (DCTLPS), quando comparado ao grupo dieta de cafeteria treinado sedentário (DCTS) na (Figura 13), assim podemos inferir que o treinamento físico não é capaz de atenuar a concentração sérica TNF- α nos animais dieta de cafeteria (DC) tratados com LPS (Figura 11).

Tabela 4. Concentração sérica de TNF- α nos grupos experimentais,

Grupos experimentais	Média (\pmDP) pg/ml
RRSS	ND
RRTS	ND
RRSLPS	68,67 \pm 25,95
RRTLPS	92,55 \pm 54,29
DCSS	ND
DCTS	ND
DCSLPS	164,9 \pm 68,25
DCTLPS	152,6 \pm 74,94

RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinandos LPS; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTLPS– dieta de cafeteria treinandos LPS; ND - Não detectável.

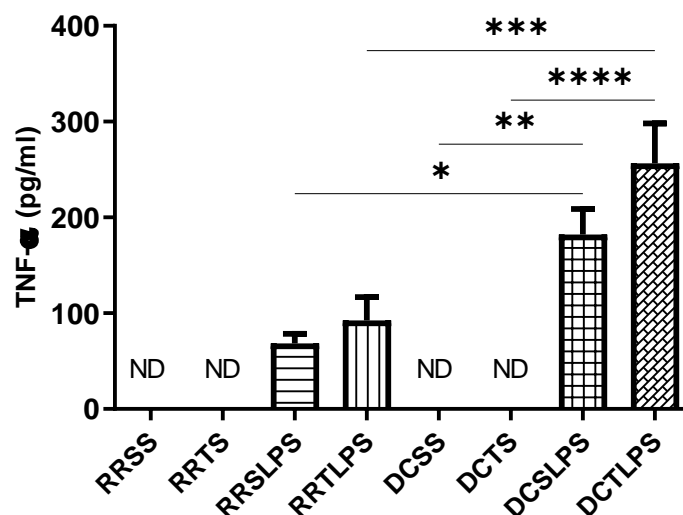


Figura 11: Concentração sérica de TNF- α quatro horas após a administração de Salina ou LPS, RRSLPS–ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS, Valores expressos como Média \pm Desvio padrão, * $p < 0,05$ na comparação entre grupos, ND – não detectável.

Ao analisarmos a atividade da NADPH oxidase um indicador da concentração de ROS (Figura 14), nota-se diferença significativa ao compararmos o grupo dieta de cafeteria sedentário salina (DCSS) com o grupo ração para roedores salina sedentário (RRSS), demonstrando que a dieta de cafeteria pode alterar ROS (Figura 12).

Tabela 5. Concentração de ROS nos grupos experimentais,

Grupos experimentais	Média (\pm DP) (RLU/[proteína])
RRSS	1,266 \pm 339
RRTS	1,809 \pm 595,3
RRSLPS	1,877 \pm 606,2
RRTLPS	1,707 \pm 443,8
DCSS	3,589 \pm 1,318
DCTS	3,258 \pm 365,7
DCSLPS	1,850 \pm 921,6
DCTLPS	1,541 \pm 1,011

RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores treinados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS,

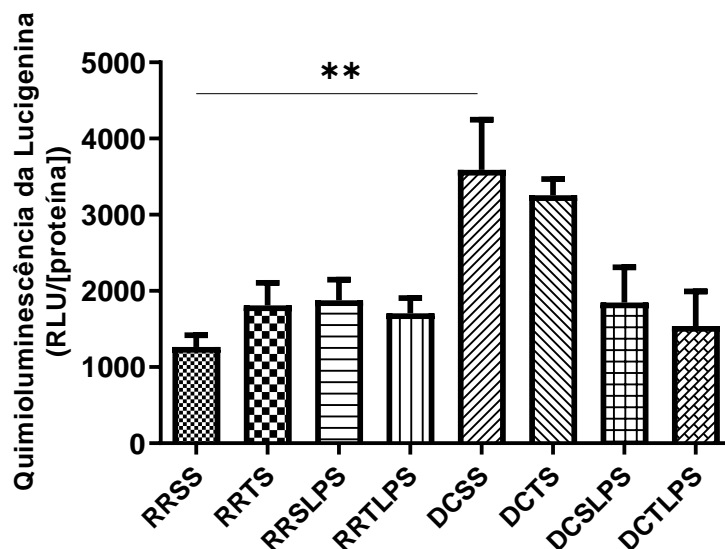


Figura 12 - Atividade da NADPH oxidase no fígado avaliada pela redução de lucigenina, quatro horas após a administração de Salina ou LPS. RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS – ração para roedores treinados salina; RRS LPS – ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS – ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCS LPS – dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS – dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS – dieta de cafeteria treinados LPS, Valores expressos como Média \pm Desvio padrão, * $p < 0,05$ na comparação entre grupos,

No que tange as concentrações séricas de nitrato, nota-se aumento significativo nos grupos tratados com LPS (RRS LPS, RRTLPS, DCS LPS e DCTLPS) em comparação aos grupos tratados com salina (RRSS, RRTS, DCSS e DCTS), indicando que o LPS parece ser o principal fator interveniente para promover grandes alterações na concentração do nitrato, ao ser comparado entre grupos. Adicionalmente, os animais do grupo DCTLPS apresentaram concentração sérica de nitrato superior aos animais do grupo RRTLPS (Figura 13).

Tabela 6. Concentração sérica de nitrato nos grupos experimentais.

Grupos experimentais	Média (\pm DP) μ M
RRSS	20,62 \pm 3,88
RRTS	148,7 \pm 64,93
RRSLPS	23,12 \pm 7,10
RRTLPS	159,5 \pm 64,73
DCSS	21,35 \pm 3,06
DCTS	207,5 \pm 38,85
DCSLPS	38,68 \pm 49,88
DCTLPS	234,9 \pm 39,73

RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores teimados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS

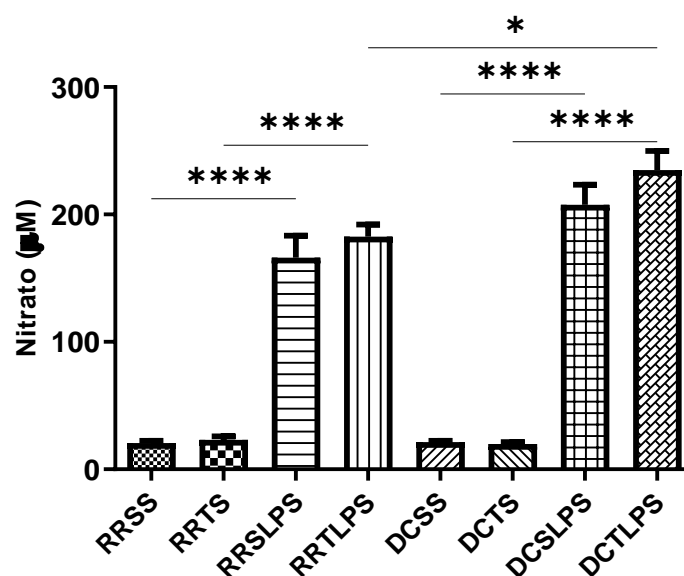


Figura 13: Concentração sérica de nitrato quatro horas após a administração de Salina ou LPS, RRSS – ração para roedores salina sedentários; RRTS– ração para roedores teimados salina; RRSLPS– ração para roedores sedentários LPS; RRTLPS– ração para roedores treinados LPS; DCSS – dieta de cafeteria sedentário salina; DCSLPS– dieta de cafeteria sedentário LPS; DCTS– dieta de cafeteria treinados salina; DCTLPS– dieta de cafeteria treinados LPS, Valores expressos como Média \pm Desvio padrão, **** p <0,0001 na comparação entre grupos.

6. DISCUSSÃO

A obesidade é uma epidemia global e crescente que aumenta o risco de doenças, como hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus (DM), doença renal e câncer (OMS, 2018). Ela ocorre por mudanças profundas na disponibilidade, qualidade, quantidade e fonte de alimentos consumidos, combinada com uma diminuição nos níveis de exercício ou atividade física (ZEENI et al., 2015). Assim, são recomendadas diversas estratégias para mitigar o aumento da prevalência de obesidade, como a prática regular de exercícios físicos e a mudança nos padrões alimentares. A redução de peso diminui os marcadores de estresse oxidativo, aumenta as defesas antioxidantes e reduz os fatores de risco de doenças associados à obesidade (SOFI et al., 2010).

Nesse contexto o exercício físico regular é um dos aspectos mais importantes para a preservação da saúde (FIUZA-LUCES et al., 2013; SANCHIS-GOMAR et al., 2015). Muitas são as vantagens do exercício físico, sendo indicado como uma das principais estratégias não farmacológicas na prevenção de doenças, controle de peso e melhora do humor e do sono.

Visando a melhor compreensão dos efeitos da ingestão de alimentos ricos em gorduras e carboidratos e altamente palatáveis sobre a resposta do organismo frente a um estímulo inflamatório, estudos em roedores têm utilizado a DC para induzir a obesidade, pelo fato dela ser um modelo animal capaz de induzir hiperfagia. A DC é uma das mais indicadas para indução de obesidade em pesquisas científicas pois os animais têm livre escolha dos alimentos que desejam ingerir (SHAFAT et al., 2009). Além disso, é considerada um ótimo modelo para simular a dieta humana moderna, uma vez que é composta em sua maior parte por produtos industrializados, com elevado teor de gordura, açúcar e sal (MARTIRE et al., 2013). O uso da DC para indução da obesidade é uma prática já estabelecida na literatura (ESTADELLA et al., 2004; SUK, SHIN, 2015; PEREIRA et al., 2017). Assim, este estudo objetivou investigar o efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória durante a endotoxemia em ratos obesos e não obesos, nos quais a obesidade foi induzida pela ingestão de DC.

Estudos realizados com essa dieta demonstraram que, com apenas 3 semanas de consumo, há alterações metabólicas importantes, como por exemplo o aparecimento de dislipidemias (DUARTE et al., 2008; PEREIRA et al., 2017). Embora vários estudos tenham sido publicados com a utilização da DC como modelo, o percurso metabólico e

inflamatório da instalação da obesidade e suas comorbidades relacionadas com exercício aeróbio e de força com a endotoxemia, ainda possui lacunas a serem compreendidas.

Em relação ao acúmulo de tecido adiposo neste estudo, o grupo DC apresentou maior massa corporal do que o grupo RR, fato já apresentado na literatura, pois animais alimentados com DC consumida diariamente apresentaram um percentual de peso maior que os animais alimentados com RR. Assim, os animais do grupo DC, ao fim do experimento, apresentam aumento significativamente maior da massa corporal, corroborando com a literatura (ESTADELLA et al., 2004; SPERETTA et al., 2012; PEREIRA et al., 2017).

Não foi observada diminuição do acúmulo de tecido adiposo nos animais submetidos ao treinamento físico. Este fato pode estar relacionado à massa livre de gordura, pois o efeito do exercício não foi maximizado. Estes dados discordam do exposto na literatura, que indicam que o exercício é uma das estratégias mais efetivas de forma independente na preservação da massa muscular em indivíduos obesos (TROUWBORST et al., 2018).

Ademais, em relação aos grupos que foram submetidos ao treinamento físico, pode-se observar que não houve alteração no peso corporal desses animais em comparação aos grupos sedentários. Todavia, deve-se considerar que os animais submetidos ao treinamento físico (obesos e não obesos) podem ter aumentado a ingestão de alimentos, inibindo a perda de gordura corporal pela não existência de um balanço energético negativo, que auxiliaria na manutenção e perda de peso durante o tratamento da obesidade, uma vez que o exercício físico é recomendado para aumentar o gasto energético, porém, quando associado a um aumento do consumo alimentar, não contribuirá para a perda de peso corporal (JAKICI; OTTO, 2006). Um estudo que avaliou o efeito do exercício e da dieta isolados ou combinados sobre a perda de peso em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos e obesas mostrou que a dieta e a dieta associada ao exercício resultaram em perda de massa corporal de cerca de 10%, porém, não foi observada perda de massa corporal no grupo que realizou apenas exercício físico, reafirmando os achados deste estudo (VILLAREAL et al., 2011).

Em relação ao peso do tecido muscular, sugere-se que a diferença entre animais alimentados com DC e os alimentados com ração para roedores, se deve ao fato da massa de gordura corporal representar um fator estressante a curto prazo, assim, o que favorece aumento relativo do tecido muscular é a presença de infiltrados de gordura na musculatura, resultando maior peso deste tecido. Os resultados deste estudo não

corroboram os achados de Zhu et al., (2011), os quais observaram que a massa livre de gordura e a duração do exercício tem correlação mais intensa em indivíduos com menor percentual de gordura.

Em relação a circunferência abdominal, IMC e Índice de LEE, os dados demonstram que a dieta de cafeteria possibilitou um aumento significativo desses parâmetros, quando comparados aos animais alimentados com ração para roedores. Este fato encontra respaldo na literatura, pois uma dieta rica em carboidratos e gorduras é capaz de alterar os parâmetros metabólicos tanto em humanos, quanto animais de experimentação. Esse resultado não difere de outros trabalhos com ratos Wistar alimentados com DC (NADERALI et al., 2001) ou dieta hipercalórica (DE MORAES et al., 2007), no quais os índices de adiposidade nos animais alimentados com DC apresentaram-se maiores, sendo significativamente diferentes do grupo alimentado apenas com RR.

Este resultado tem respaldo nos resultados de Terra et al., (2014), no qual ratos alimentados com um tipo de DC foram diferentes estatisticamente dos animais alimentados apenas com DP em relação ao índice de adiposidade observados após trinta dias de experimento.

Em relação ao efeito do treinamento sobre as alterações na massa corporal e nos parâmetros de composição corporal entre os animais obesos treinados e sedentários, diversos fatores como intensidade, frequência semanal, estado nutricional e volume interferem nas repostas metabólicas do treinamento. É possível que mudanças na massa corporal relacionada ao exercício, decorram de submeter os animais a um maior tempo de atividade física. Um estudo conduzido por Kolahdouzi et al., (2019), no qual ratos Wistar obesos foram submetidos ao protocolo de esteira por 10 semanas, cinco vezes por semana, observou-se redução dos depósitos de gordura inguinais, mesentéricos, retroperitoneais, epididimais e perirrenais, quando comparados aos controles, estes fatores demonstram que o exercício é tempo dependente.

Neste estudo o protocolo de treinamento escolhido, por si só, não foi capaz de prevenir totalmente o ganho de massa corporal dos animais alimentados com a DC, mas desacelerou o processo de engorda. Os resultados são semelhantes aos observados por Speretta et al., (2012), que submeteram ratos a treinos de natação e exercício resistido e os alimentaram com dieta padrão e rica em gordura. Os resultados obtidos indicaram que alterações do peso corporal, tanto em humanos quanto em animais, estariam mais relacionadas à dieta do que ao exercício.

Quando comparados os grupos DCT com RRT no TEM, pode-se verificar que os animais do grupo RRT apresentam maior velocidade comparado com ao grupo DCT. Isso pode ter ocorrido devido à massa corporal elevada dos animais do grupo DCT em relação aos animais do grupo RRT. Todavia, em relação ao TFM o grupo DCT apresentou maior carga carregada, quando comparado com o grupo RRT. Esse resultado pode ter sido resultado da maior sobrecarga mecânica decorrente da massa corporal, bem como, do treinamento de força (CREIGHTONN et al., 2001).

Já é sabido que a obesidade é acompanhada por níveis aumentados de ácidos graxos livres e hiperglicemia; o que, por sua vez, leva ao aumento da produção de ERO e ao estresse oxidativo culminando no aumento de IL-6 e TNF- α (LEITER; LEWANCZUK, 2005). Assim, a obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela produção anormal de citocinas e proteínas de fase aguda e ativação de vias de sinalização inflamatórias (COTTAM et al. 2004). O efeito do exercício físico regular é descrito na literatura como passível de promover melhora nas defesas antioxidantes e aumentar a eficiência metabólica, melhorando desta forma o estado funcional geral do organismo (PAIK et al., 2009).

A disfunção imunológica causada pela obesidade tem sido associada ao aumento da suscetibilidade a várias doenças infecciosas (KARLSSON; BECK, 2010). No entanto, estudos de associação entre obesidade e sepse tiveram resultados variados, sem relatos de associação, associação positiva ou negativa, revisados em Trivedi, Bavishi e Jean (2015).

No entanto, um estudo recente mostrou que a presença concomitante de sepse e obesidade parece ser uma importante causa de internações e mortalidade em todo o mundo (RUDD et al., 2020). Dada a dimensão do problema, numerosos estudos investigaram os efeitos potenciais da obesidade no desfecho da sepse (KUPERMAN et al., 2013; PEPPER et al., 2016; WANG et al., 2013). Até o momento, sabe-se que a obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela produção anormal de citocinas e proteínas de fase aguda e ativação de vias de sinalização inflamatórias (COTTAM et al., 2004). Essas alterações promovem importantes efeitos sistêmicos que contribuem para a resistência à insulina, dismetabolismo, doenças cardiovasculares (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011) e comprometem a resposta adaptativa do paciente às doenças críticas (REDINGER, 2007; KOLYVA et al., 2014).

Neste estudo não foi observada diferença na concentração sérica das citocinas analisadas nos animais tratados com salina, ou seja, a inflamação crônica de baixo grau não foi evidenciada, resultado semelhante foi mencionado por outro estudo, o qual

analisou camundongos fêmeas tratadas com dieta hiperlipídica (RAMOS MUNIZ et al., 2018). Por outro lado, após a administração de LPS, os animais não obesos e obesos apresentaram aumento nas concentrações séricas de TNF- α e IL-6, como esperado.

Durante a sepse, a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , ocorre por meio da ativação de células imunes inatas através de receptores de reconhecimento de padrões na superfície celular (PRRs) ou no citosol (SCHULTE; BERNHAGEN; BUCALA, 2013). O TNF- α é encontrado em concentrações elevadas no organismo apenas na fase inicial da sepse, enquanto a IL-6 apresenta concentração mais alta por período prolongado, assumindo maior papel como biomarcador da sepse (PEETERS et al., 2006). Essas citocinas promovem a ativação de células alvo, regulam a produção de mediadores inflamatórios e de proteínas de fase aguda (CHAUDHRY et al., 2013; VAN DER POLL; OPAL, 2008). Além disso, considera-se que elas estão envolvidas na resposta aguda ao estresse (PEETERS et al., 2006). Especificamente a IL-6 e o TNF- α , são moduladores da inflamação e podem ser influenciadas pelo treinamento físico (PENNINX, 2004; HAALAND et al., 2008; ABBAS, 2011).

Em relação à concentração sérica de IL-6, por ser uma citocina com papel pró-inflamatório após estímulo imunológico, é esperado que ocorra um aumento expressivo da sua concentração após a administração de LPS, fato evidenciado neste estudo nos animais alimentados com ração para roedores e DC. Além disso, nota-se que a administração de LPS resultou em concentração sérica de IL-6 mais elevada nos animais que receberam DC em relação aos animais tratados com ração, apesar de não ter sido observada significância estatística. Além disso, nota-se que o exercício físico não promoveu alterações nas concentrações séricas de IL-6.

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que desempenha papéis anti-inflamatórios, pró-inflamatórios e atua na regulação de processos fisiológicos na resposta de fase aguda, inflamação e crescimento celular (ROTHAUG; BECKER-PAULY; ROSE-JOHN, 2016). Durante o treinamento físico, em consequência direta da contração muscular, há produção de IL-6, cuja liberação é acompanhada pela produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, promovendo a inibição sistêmica da ação do TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias (PEDERSEN, 2001). Neste contexto, outro mecanismo pelo qual o exercício poderia reduzir os mediadores inflamatórios seria pelo seu efeito na gordura e peso corporal, uma vez que o tecido adiposo tem sido apontado como uma importante fonte de produção de citocinas (MOHAMED-ALI et al., 1999). Seguindo este pensamento, o exercício aeróbico poderia ser mais efetivo para a redução dos mediadores

inflamatórios por seus efeitos sobre a gordura corporal quando comparado aos exercícios resistidos (OBERBACH et al., 2008).

Estudos mostram que exercícios regulares (2 ou 3 vezes por semana) em intensidade moderada melhoram a resposta do sistema imunológico com efeito anti-inflamatório (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Especificamente, o exercício induz efeito imunomodulador, como mudanças no número e na função das células sanguíneas (neutrófilos, B, T, NK e monócitos do sangue periférico), bem como influencia o tráfego das células entre o sangue e os tecidos-avulsos, como os linfócitos em indivíduos hígidos (WALSH, NEIL P et al., 2011; WITARD et al., 2012).

Neste estudo não observamos alterações nas concentrações séricas de IL-6 em favor do treinamento, assim como o estudo de BRUUNSGAARD et al. (2004), em que um treino de resistência muscular não resultou em mudanças. Em contrapartida, níveis séricos elevados desta citocina têm sido considerados indicadores de sarcopenia, perda de massa muscular e função física (FERRUCCI et al., 2002; SANTOS et al., 2011).

Em relação à concentração de TNF- α , observa-se que a administração de LPS resultou em aumento significativo dessa citocina nos animais DC, quando comparados aos animais tratados com RR. Além disso, nota-se que a administração de LPS promoveu aumento na concentração de TNF- α nos grupos DCTLPS e DCSLPS quando comparados com os demais grupos, respectivamente, indicando que a dieta pode influenciar a concentração dessa citocina frente estímulo inflamatório.

O TNF- α que é uma proteína homotrimérica produzida principalmente por macrófagos, linfócitos T e células NK (do inglês, natural-killer) e está envolvida na ativação de outros mensageiros pró-inflamatórios, a exemplo das quimiocinas, além de participar de vias de sinalização que direcionam à morte celular (Jang et al., 2021), sendo de extrema relevância, pois desempenha papel importante em processos inflamatórios agudos e crônicos (PENNINX, 2004; ABBAS, 2011).

Apesar do papel fundamental do TNF- α , não observamos alteração nas concentrações séricas de TNF- α relacionadas ao treinamento físico, mesmo tendo papel fulcral no processo inflamatório de baixo grau, todavia a não detecção pode estar relacionado ao caráter menos estável desta citocina, que varia com o período do dia e tem uma meia-vida curta (PENNINX, 2004; ABBAS, 2011). A produção de TNF- α pelo músculo após o exercício físico parece repercutir somente neste tecido e a detecção sistêmica do TNF- α muscular é pouco provável (BRUUNSGAARD et al., 2004). Além

disso, o volume de treinamento instituído pode não ter sido suficiente para desencadear eventos detectáveis de TNF- α . Em estudo de 12 semanas de intervenção, com treinamento de resistências muscular Bruunsgaard et al., (2004), também não detectaram alterações de TNF- α .

Em relação a sepse, estresse oxidativo e exercício, é importante salientar que a produção dos radicais livres ocorre em diferentes vias e situações, como, por exemplo, no metabolismo mitocondrial, na inflamação e em fagócitos, no processo de isquemia e nos exercícios físicos. Fatores externos pode influenciam nos níveis de radicais livres. Quando presentes em excesso, os radicais livres levam ao estresse oxidativo, causando prejuízos ao organismo (KUMAR; PANDEY, 2015; GUAN; LAN, 2018).

Alguns dos radicais livres são espécies reativas derivadas do oxigênio (ERO), instáveis e altamente reativas, que são resultantes do processo metabólico aeróbico tradicional, mas tornam-se prejudiciais quando seus níveis se encontram elevados. Tal desequilíbrio é denominado estresse oxidativo e pode resultar na degradação de estruturas biológicas essenciais para o funcionamento orgânico celular (ABDALLA, et al., 2001) e proporcionar o desenvolvimento ou agravamento de doenças. Cabe aqui destacar que nem todo ERO é um radical livre e nem todo radical livre é ERRO, e apresentam participação importante em processos fisiopatológicos no organismo, o que dá relevância ao assunto e torna interessante a atualização literária sobre o tema (SIMAS et al., 2021).

No que diz respeito ao estresse oxidativo e sua relação com sepse em exercício, é importante salientar que sua ocorrência decorre de um desequilíbrio entre as defesas do organismo e a produção de ERO. Normalmente, estas defesas são capazes de neutralizar ERO que são produzidas devido a erros na respiração celular. Porém, quando há uma produção exagerada o organismo não tem capacidade de neutralização e acaba gerando um quadro de estresse oxidativo (CRUZAT et al., 2007).

Assim, esta relação é importante devido ao fato de que na sepse ocorre um aumento do estresse oxidativo (EO), decorrente das lesões celulares que também estão aumentas. É sabido que o estresse oxidativo pode gerar lesões na membrana mitocondrial podendo ser um dos principais mecanismos responsáveis pela disfunção de órgão na sepse (MIRON et al., 2019).

Neste sentido o exercício físico, tem papel fundamental devido sua característica antiinflamatórias e antioxidantes (PEPPLER et al., 2017), pois o exercício físico vem sendo utilizado com o intuito de reduzir o estresse oxidativo através do aumento das defesas antioxidantes endógenas, sabe-se também, que ambos os tipos de exercício,

aeróbio e anaeróbio, tem função importante na manutenção destas defesas (CRUZAT et al., 2007; MIRON et al., 2019).

Para determinar se o complexo NADPH oxidase participa do aumento de ROS e se este pode ser modulado pela dieta e pelo exercício físico, avaliamos a atividade deste complexo. O complexo NADPH oxidase constitui importante fonte de geração de ROS. A atividade de NADPH oxidase foi avaliada pela mensuração da quantidade de luz emitida, resultante da reação entre a lucigenina reduzida com o ânion radical superóxido, produto da atividade da NADPH oxidase. Os resultados indicam que o grupo DCSS apresentou maior quimioluminescência da lucigenina em comparação ao grupo RRSS, indicando maior geração de ROS nesse grupo. Esse resultado indica que o tipo de dieta e o aumento da massa gordura parecem ser fatores importantes na geração de estresse oxidativo (MATTA et al., 2021). Nossos resultados mostram ainda que a administração de LPS e o treinamento físico de 4 semanas não modificaram a atividade do complexo NADPH oxidase.

Em relação aos resultados obtidos para nitrato, foi possível observar valores estatisticamente maiores nos grupos tratados com LPS, sendo que os grupos DCSLPS e DCTLPS, apresentam medias relativamente maiores que os demais grupos, apresentando diferenças significativas na concentração de nitrato plasmático entre os grupos que receberam LPS (DCTLPS e RRTLPS), demonstrando que quanto maiores os fatores potencialmente inflamatórios, maior a concentração de nitrato plasmático.

Os marcadores da sepse como nitrato em conjunto com a avaliação dos sinais vitais, são importantes indicadores sobre a gravidade clínica da sepse em humanos, podendo ser utilizado como parâmetro para o diagnóstico do choque séptico (SINGER et al., 2016). Porém por se tratar de um mediador difícil de ser dosado no ambiente clínico, frequentemente a avaliação do nitrato plasmático se restringe a pesquisa científica.

Outro fator importante a ser considerado frente aos resultados é a inflamação relacionada ao tecido adiposo, uma vez que em mamíferos, o tecido adiposo é histologicamente dividido em dois tipos: tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). Ambos estão associados ao balanço energético, mas apresentam atividades distintas - enquanto o TAB é o sítio primário de armazenamento energético e de liberação de hormônios e citocinas que modulam o metabolismo do corpo e a resistência à insulina, além de estar associado à proteção mecânica e isolamento térmico, o TAM é especializado na dissipação energética na forma de calor (termogênese) por

meio do desacoplamento mitocondrial de fosforilação oxidativa de ácidos graxos livres (HASSAN, 2012, ARMANI, 2010, QUEIROZ, 2009).

No âmbito de suas funções, o tecido adiposo está sendo associado a diversos processos fisiológicos e patológicos do organismo (HASSA, 2012). Tradicionalmente, o tecido adiposo é reconhecido por sua capacidade de armazenar energia em períodos de abundância calórica, ácidos graxos são esterificados e armazenados na forma de triglicerídeos, liberando-os novamente na corrente sanguínea em momentos de escassez energética (MADDALENA et al., 2013), mas suas capacidades funcionais se estendem para além da formação e estocagem de triglicerídeos.

Como funções adicionais, podemos evidenciar a inflamatória – adipócitos expressam diversos receptores, nos quais patógenos e sinais inflamatórios se ligam, iniciando a ativação da cascata de sinalização inflamatória (a partir, por exemplo, de interleucinas IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, interferon- γ e componentes de parede celular de fungos) e deflagrando, conseqüentemente, a liberação de diversas citocinas e mediadores inflamatórios (como fatores do sistema complemento, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, prostaglandina E2, fator de necrose tumoral e amiloide sérico A3, dentre outros (HASSAN, 2012), e a função endócrina, que caracteriza o tecido adiposo como um órgão endócrino chave para o organismo, que produz, secreta e interage com diferentes hormônios (HASSAN, 2012; MADDALENA, 2012).

Ainda há muito a investigar a respeito das influências do exercício no tratamento de disfunções inflamatórias desencadeadas por infecções e seus efeitos cumulativos com a obesidade (IRAHARA et al., 2016). Retratando estudos sobre a influência do treinamento físico prévio à administração do LPS, verificou-se que é difícil comparar os resultados obtidos por outros pesquisadores com os apresentados em nossa pesquisa, pois, nos estudos de (ISHIZASHI et al., 1995; ROWSEY et al., 2006; HUEY; MEADOR, 2009; CHEN; CHEN; JEN, 2010; RAMOS et al., 2018; GONÇALVES et al., 2012; MARTIN et al., 2013; MARTIN et al., 2014; LITTLEFIELD et al., 2015; PEPPLER et al., 2016; PEPPLER et al., 2017), tiveram com objetivo verificar o efeito crônico do exercício/atividade física na prevenção de disfunções associadas à administração de LPS, enquanto (ROWSEY et al., 2006; HUEY; MEADOR, 2009; RAMOS et al., 2010; CHEN; CHEN; JEN, 2010; GONÇALVES et al., 2012; MARTIN et al., 2013; MARTIN et al., 2014; LITTLEFIELD et al., 2015; PEPPLER et al., 2016; PEPPLER et al., 2017), focaram no efeito agudo de uma sessão de exercício/atividade física sobre a reação

inflamatória gerada pela administração de LPS (ISHIZASHI et al., 1995; KATO et al., 2006).

No que se refere aos principais achados desses estudos, aqueles que pesquisaram sobre exercício físico previamente a administração do LPS, todos tiveram resultados positivos em favor do exercício (CHEN; CHEN; JEN, 2010; GONÇALVES et al., 2012; RAMOS et al., 2010; KATO et al., 2006), sendo que Gonçalves et al., (2012) e Ramos et al., (2010) utilizaram como protocolo o exercício contínuo de intensidade moderada realizado pelo período de 60 minutos por dia, três dias na semana por cinco semanas (GONÇALVES et al., 2012) ou cinco dias na semana por seis semanas (RAMOS et al., 2010) e chegaram à conclusão que o exercício contínuo de baixa intensidade é suficiente para diminuir a inflamação aguda. No mesmo sentido, Chen; Chen; Jen (2010), realizaram estudo com exercício contínuo de intensidade moderada. Foi verificado que 60 minutos de corrida em esteira a 60% do VO₂max realizado em cinco dias da semana, por oito semanas os resultados obtidos promoveram melhora no perfil inflamatório e respostas imunes induzidas pelo LPS.

O estudo de Kato et al., (2006) avaliou o efeito agudo de uma sessão de exercício físico sobre citocinas pró-inflamatórias após a administração de LPS e concluiu que uma hora de exercício de baixa intensidade realizado em esteira inibiu a produção do TNF- α induzido por LPS administrado imediatamente após a sessão, mas não influenciou nos níveis de IL-6.

Em relação aos estudos sobre atividade física, todos foram feitos com movimento voluntário com rodinha livre, sendo que alguns obtiveram resultado positivo da atividade física sobre os efeitos da administração de LPS (ISHIZASHI et al., 1995; HUEY; MEADOR, 2009; LITTLEFIELD et al., 2015; PEPPLER et al., 2016; PEPPLER et al., 2017), dois deles não encontraram associação Martin et al., (2013) e Martin et al., (2014) e Rowsey et al., (2006) encontrou um efeito negativo onde o exercício não influenciou a concentração de citocinas fato que respalda nossos resultados.

Em modelos clínicos de sepse, a administração do TNF- α provoca hipotensão, ativação da cascata de coagulação e disfunção orgânica, assim como, atua na produção de NO, confirmando a sua função como mediador de fase aguda e apontando sua potente ação vascular (PARAMESWARAN; PATIAL, 2010), Reforçando nossos resultados e a validando a possibilidade, de que, o fator primordial no controle das disfunções inflamatórias relacionadas a obesidade é alimentação balanceada e manter se ativo com práticas de exercícios regulares.

Embora os resultados deste estudo não tenham apresentados valores estatisticamente significativos para algumas variáveis, é importante destacar que valores de p acima de 0,05 não permitem afirmar a ausência de efeitos (FERGUSON, 2009; HENTSCHEKE; STÜTTGEN, 2011;). Ainda que o valor do p forneça a probabilidade para obtenção de uma estatística significativa, isso não é suficiente para evidenciar a implicação clínica dos resultados (DURLAK, 2009; BERBEN; SEREIKA; ENGBERG, 2012).

Em resumo os resultados deste estudo demonstraram que a DC induziu ao aumento do acúmulo de tecido adiposo nos animais apresentando maior média em relação ao peso do tecido adiposo perigonadal, peso dos músculos gastrocnêmios e acúmulo de triglicérides nos músculos gastrocnêmios, quando comparados aos grupos RR, com relação aos parâmetros morfométricos os animais DCS e DCT apresentaram valores significativamente maiores, quando comparados os animais tratados com RR, adicionalmente os animais DC demonstram menor resistência ao treinamento aeróbio e maior força no teste de carga máxima, quando comparados aos animais tratados com RR.

Em relação aos parâmetros inflamatórios, IL-6, TNF- α e nitrato, nota-se aumento significativo da concentração sérica de IL-6 nos grupos tratados com LPS (RRSLPS, RRTLPS, DCSLPS e DCTLPS) em comparação aos grupos tratados com salina (RRSS, RRTS, DCSS e DCTS), no tocante as dosagens séricas de TNF- α observa-se aumento significativo da concentração do grupo dieta de cafeteria sedentário LPS (DCSLPS), em relação ao grupo ração para roedores sedentário LPS (RRSLPS), observa-se também aumento significativo da concentração sérica de ROS no grupo dieta de cafeteria treinando LPS (DCTLPS), quando comparado ao grupo dieta de cafeteria treinado sedentário (DCTS), nas concentrações séricas de nitrato houveram aumento nos grupos (RRSLPS, RRTLPS, DCSLPS e DCTLPS) em comparação aos grupos tratados com salina (RRSS, RRTS, DCSS e DCTS).

7. Conclusão

O presente estudo forneceu evidências de que a utilização de dieta de cafeteria hiperlipídica e hipercalórica, usada como indutora de obesidade, foi eficaz em alterar índice de adiposidade, bem como colaborar para aumento dos processos inflamatórios, no entanto o exercício físico não foi capaz de prevenir e/ou diminuir a resposta inflamatória durante a endotoxemia em ratos obesos e não obesos, sugere-se que um

tempo maior da prática de exercício possa resultar na prevenção e/ou reversão deste quadro.

Referências

ABBAS, K. A.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ABDALLA, S. et al. Increased AT1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. **Nature medicine**, v. 7, n. 9, p. 1003-1009, 2001.

ADAMCZAK M, WIECEK A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Semin Nephrol**. v. 89, n. 6, p. 2548- 25556, 2013.

AKIRA, S.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Interleukin-6 in biology and medicine. **Adv Immunol**, v. 54, p. 1- 78, 1993.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE. **Chest**, v.101, n. 6, p. 1644- 1655, 2010.

Armani A, Mammi C, Marzolla V, Calanchini M, Antelmi A, Rosano GMC et al. Cellular Models for Understanding Adipogenesis, Adipose Dysfunction, and Obesity. **J. Cell. Biochem**, v. 110, n. 3, p. 564-572, 2010.

Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da obesidade [Internet]. Brasília (DF): **ABESO**; 2018 [acesso em 22 fev 2022]. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>

EVANS, I.V.R, PHILLIPS, G.S, ALPERN, E.R, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. **JAMA**. v. 320, p. 358- 367, 2018.

BASSEL-DUBY, R.; OLSON, E. N. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. **Annu Rev Biochem**, v. 75, p, 19-37, 2006.

BENEDET, Patrícia de Oliveira et al. Óxido nítrico e alterações na reatividade vascular: envolvimento de nitrosotióis. 2013.

BERBEN, Lut; SEREIKKA, Susan M.; ENGBERG, Sandra. Effect size estimation: methods and examples. **International journal of nursing studies**, v. 49, n. 8, p. 1039-1047, 2012.

BRASIL, Vigitel. Saúde Suplementar: Vigilância de Fatores de Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por In-Quérito Telefônico. **Ministério da Saúde: Brasília**, 2015.

- BRUUNSGAARD, Helle et al. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 2, p. 237-241, 2004.
- CARDOSO, R. K. et al. Efeito do treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo em adultos mais velhos e idosos: Uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 20, n. 2, p. 219-228, 2018.
- CASPERSEN, C. J, POWELL, K. E, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Rep.**v.100, n. 2, p.126- 31, 1985.
- CECCONI, Maurizio et al. Sepsis and septic shock. **The Lancet**, v. 392, n. 10141, p. 75-87, 2018.
- CHAUDHRY, H. et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. In vivo (Athens, Greece), v. 27, n. 6, p. 669- 684, 2013.
- CHEN, M.; CHEN, H.; JEN, C. J. Exercise Training Upregulates Macrophage MKP-1 and Affects Immune Responses in Mice. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 42, n. 12, p. 2173-2179, 2010.
- COHEN, J; VINCENT, J. L, ADHIKARI, N. K, MACHADO, F. R; ANGUS, D. C; CALANDRA, T. et al., Sepsis: a roadmap for future research. **Lancet Infect Disease**. v. 15, n 5, p. 58- 614, 2015.
- Conde, K. A. P; et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. **PLoS ONE**, v. 8, n.6, p. 64- 658, 2013.
- COSTA, K.G. Adaptações musculares em marcadores metabólicos e de estresse oxidativo induzidas em ratos pelo treinamento resistido em escada com sistema de roldanas. Dissertação Campinas, SP: [S.N], 116 pág., 2015.
- COTTAM, D. R. et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obesity surgery*, v. 14, n. 5, p. 589–600, maio 2004.
- CREIGHTON, D. L. et al. Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. **Journal of Applied physiology**, v. 90, n. 2, p. 565-570, 2001.
- CRUZAT, Vinicius Fernandes et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, p. 336-342, 2007.
- DE ARAUJO, G. G; et al. Physiological responses during linear periodized training in rats. **Eur J Appl Physiol**. v. 112, n. 3, p. 839- 852, 2012.

DE MORAES, C. et al. Reactivity of mesenteric and aortic rings from trained rats fed with high caloric diet. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology*, v. 147, n. 3, p. 788–792, 2007.

DUARTE, F. O. et al. Caloric restriction and refeeding promoted different metabolic effects in fat depots and impaired dyslipidemic profile in rats. *Nutrition*, v. 24, n. 2, p. 177-186, 2008.

DURLAK, J. A. How to select, calculate, and interpret effect sizes. **Journal of pediatric psychology**, v. 34, n. 9, p. 917-928, 2009.

EL-SOLH, A; et al. Morbid obesity in medical ICU. **Chest**. v. 120, n. 6, p. 1989- 1997, 2001.

ESTADELLA, D. et al. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004.

EVANS, I.V.R, PHILLIPS, G.S, ALPERN, E.R, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. **JAMA**. v. 320, p. 358- 367, 2018.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. **Muscle-derived interleukin-6**: mechanisms for activation and possible biological roles. **FASEB J**, v. 16, p. 1335- 1347, 2002.

FELBLINGER, D. M. Malnutrition, infection, and sepsis in acute and chronic illness. **Crit Care Nurs Clin North Am**, v. 15, n. 1, p.71- 8, 2003.

FERGUSON, C. J. An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. **Professional Psychology: Research and Practice**, v. 40, n. 5, p. 532-538, 2009.

FERREIRA, A. P.S; SZWARCOWALD, C. L; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

FERRUCCI, L. et al. Biomarkers of frailty in older persons. **Journal of endocrinological investigation**, v. 25, n. 10 Suppl, p. 10-15, 2002.

FISCHER, P. C. Interleukin-6 in acute exercise and training: whats is the biological relevance? **Exerc Immunol**, v. 12, p. 6- 33, 2006.

FIUZA-LUCES, C. et al. Exercise is the real polypill. **Physiology**, 2013.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p. S192-S203, 2007.

FREITAS, M. C; CESCHINI, F. L; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.

- GARVEY, W. Timothy et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22, p. 1-203, 2016.
- GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of diabetes. **Nature Reviews Immunology**. v. 11, n. 9, p. 607- 15, 2011.
- GONÇALVES, C.T. R. et al. Protective effects of aerobic exercise on acute lung injury induced by LPS in mice. **Crit Care**, v.16, n.5, p.199, 2012.
- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-445, 2011.
- GUAN, G; LAN, S. Implications of antioxidant systems in inflammatory bowel disease. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.
- HAALAND, D. A. et al. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 18, n. 6, p. 539-548, 2008.
- HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007.
- HASSAN, M; LATIF, N; YACOUB, M. Adipose Tissue: Friend or Foe? **Nat Rev Cardiol**. v. 9, n. 12, p. 689- 702, 2012.
- HENTSCHKE, H; STÜTTGEN, M. C. Computation of measures of effect size for neuroscience data sets. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 12, p. 1887-1894, 2011.
- HESS, D.T. et al. Protein S-nitrosylation: purview and parameters. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 2, p. 150, 2005.
- HORNBERGER, T.A. J.R, FARRAR, R.P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Can J Appl Physiol**, v. 29. p. 16- 31, 2004.
- HOTCHKISS, R. S. et al. Sepsis and septic shock. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-21, 2016.
- Hruby, A; Hu, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**,v. 33, p. 673-689, 2015.
- Hu, F. B. Resolved: There is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. **Obes Rev**. v. 14, p. 606-619, 2013.

HUEY, K. A.; MEADOR, B. M. Contribution of IL-6 to the Hsp72, Hsp25, and alphaB-crystallin [corrected] responses to inflammation and exercise training in mouse skeletal and cardiac muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 3, p. 1025, 2009.

IRAHARA, T. et al. Low-intensity exercise in the acute phase of lipopolysaccharide-induced sepsis improves lipid metabolism and survival in mice by stimulating PGC-1 α expression. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 80, n. 6, p. 933-940, 2016.

ISHIZASHI, H. et al. Effect of exercise on endotoxin shock with special reference to changes in concentration of cytokines. **Japanese Journal of Physiology**, v. 45, p. 553-560, 1995.

JAKICIC, JOHN M.; OTTO, AMY D. Treatment and prevention of obesity: what is the role of exercise? **Nutrition reviews**, v. 64, n. suppl_1, p. S57-S61, 2006.

Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 5, p.2710, 2021.

JENSEN, M. D. et al. AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines and **The Obesity Society**. *Circulation*, v. 129, n. 252, p. 102-138, 2013.

Ji, L. L. Antioxidants, and oxidative stress in exercise. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 92, p. 222- 283, 1999.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 120, 2013.

KESHET, R; EREZ, A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. **Disease Models & Mechanisms**, v. 11, n. 8, p. dmm033332, 2018.

KARLSSON, E. A.; BECK, M. A. The burden of obesity on infectious disease. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, v. 235, n. 12, p. 1412–1424, dez. 2010.

KATO, T.; KANEKO, S.; KIMIZUKA, R.; OKUDA K. Periodontopathic bacterial endotoxin-induced tumor necrosis factor alpha production was inhibited by exercise in mice. **FEMS Immunology Medicine Microbiology**, v. 47, n. 2, p. 262-266, 2006.

KOLAHDOUZI, S. et al. Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization. **Life sciences**, v. 220, p. 32-43, 2019.

KOLYVA, A. S. et al. The role of obesity in the immune response during sepsis. *Nutrition and Diabetes*, v. 4, n. 9, p. e137-7, 2014.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Radicais livres: implicações para a saúde e sua mitigação por ervas. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, p. 438-457, 2015.

KUPERMAN, E. F. et al. The impact of obesity on sepsis mortality: a retrospective review. **BMC infectious diseases**, v. 13, p. 377, 2013.

LEITER, L; LEWANCZUK, R. Z. Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species: Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. **American journal of hypertension**, v. 18, n. 1, p. 121-128, 2005.

LENARD, N. R.; ZHENG, H.; BERTHOUD, H. R. Chronic antagonism of mu opioid receptors in the nucleus accumbens attenuates development of diet-induced obesity in rats. **Appetite**, v. 2, n. 51, p. 380, 2008.

LITTLEFIELD, A. M. et al. Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 12, p. 1-12, 2015.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis Prevalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180-1189, 2017.

MADDALENA, C.; VODO. S.; PETRONI. A.; ALOISI. A. M. Impact of Testosterone on Body Fat Composition. **J. Cell. Physiol.** v. 227, n. 8, p. 3744- 3748, 2012.

MARINHO R, et al. Efeitos de diferentes intensidades de exercício físico sobre asensibilidade à insulina e atividade da proteína quinase B/Akt no músculo esquelético de camundongos obesos. **Einstein** v.12, n. 1, p. 882 – 89, 2014.

MARTIN, S.A.; DANTZER, R.; KELLEY, K.W.; WOODS, J.A. Voluntary wheel running does not affect lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in young adult and aged mice. **Neuroimmunomodulation**, v. 21, n.1, p.52-63, 2014.

MARTIN, S.A.; PENCE, B.D.; GREENE, R.M.; et al. Effects of voluntary wheel running on LPS-induced sickness behavior in aged mice. **Brain Behavior Immunology**, v. 29, p. 113-123, 2013.

MARTIRE, S. I. et al. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e60407, 2013.

MATOS, M. A. et al. Exercise reduces cellular stress related to skeletal muscle insulin resistance. **Cell Stress and Chaperones**, v. 19, n. 2, p. 263-270, 2014.

MATTA, L. et al. O efeito do exercício aeróbico agudo na homeostase redox e na função mitocondrial do tecido adiposo branco de ratos. **Medicina Oxidativa e Longevidade Celular**, v. 2021, 2021.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício**. Wolters Kluwer Health, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - VIGITEL BRASIL 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2019.

MIRON, V. V. et al. Physical exercise prevents alterations in purinergic system and oxidative status in lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. **Journal of cellular biochemistry**, v. 120, n. 3, p. 3232-3242, 2019.

MOHAMED-ALI, V. et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 277, n. 6, p. E971-E975, 1999.

MOLDOVEANU, A.; SHEPHARD, R.; SHEK, P. The cytokine response to physical activity and training. **Sports Med**, v. 31, p. 115-144, 2001.

NADERALI, E. K. et al. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 101, n. 5, p. 499–506, 2001.

NGUYEN. A.T. et al. Length of Stay and Hospital Cost among Patients with Sepsis: A Nationwide Inpatient Retrospective Cohort Study. **PLoS ONE**. v.11, n. 4, p. e0154599, 2016.

OBERBACH, A. et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the- 174G/C variant in IL-6 gene. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 2, p. 129-136, 2008.

OLIVEIRA, S.N et al. Efeito do treinamento aeróbio combinado com o treinamento de força com resistência elástica sobre aspectos funcional, hemodinâmico e muscular em indivíduos hipertensos. **Tese**. 2018.

Organização Mundial de Saúde. **Obesidade e sobrepeso**. 2018. Disponível em: acessado dia 20 de fevereiro de 2022.

PAIK, Il-Y. et al. Effects of the NADPH oxidase p22phox C242T polymorphism on endurance exercise performance and oxidative DNA damage in response to aerobic exercise training. **Molecules and cells**, v. 27, n. 5, p. 557-562, 2009.

PARAMESWARAN, N; PATIAL, S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 20, n. 2, 2010.

PATEL, H. et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. **World J Cardiol**, v. 9, p. 134-138, 2017.

- PEDERSEN, B. K.; HOFFMANN-GOETZ, L. Exercise, and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiol Rev**, v. 80, p. 1055- 1081, 2000.
- PEDERSEN, B. K.; STEENBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. **J Physiol**, v. 536, p. 329- 337, 2001.
- PENNINX, B.W. J. H. et al. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 31, n. 10, p. 2027-2031, 2004.
- PEPPER, D. J. et al. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. **Critical care** (London, England), v. 20, n. 1, p. 181, jun. 2016.
- PEPPLER, W.T. et al. Habitual physical activity protects against lipopolysaccharide induced inflammation in mouse adipose tissue. **Adipocyte**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2017.
- PEPPLER, W.T. et al. Voluntary wheel running attenuates lipopolysaccharide-induced liver inflammation in mice. **American Journal of Physiology Regular Integrative Compartmental Physiology**, v.310, p.R934–R942, 2016.
- PEREIRA, R. A, S. D. S; BATALHÃO, M. E. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. p. 168- 178, 2017.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**. v. 98, p. 1154- 1162, 2005.
- PEETERS, D. et al. Real-time RT-PCR quantification of mRNA encoding cytokines, CC chemokines and CCR3 in bronchial biopsies from dogs with eosinophilic bronchopneumopathy. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 110, n. 1-2, p. 65-77, 2006.
- PIANEZZER, L; RODRIGUES, P. Comparação de índices morfológicos e cardiovasculares entre praticantes do treinamento de força, treinamento aeróbio e treinamento concorrente. **RBPFE-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 13, n. 86, p. 995-1003, 2019.
- POLITO, M. D. et al. Efeito de 12 semanas de treinamento com pesos sobre a força muscular, composição corporal e triglicérides em homens sedentários. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, p. 29-32, 2010.
- QUEIROZ, J. C. F; ALONSO-VALE, M. I. C; CURI, R; LIMA, F. B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* v. 53, n. 5, p. 582- 594, 2009.
- RAMOS MUNIZ, M. G. et al. Obesity exacerbates the cytokine storm elicited by francisella tularensis infection of females and is associated with increased mortality. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 26- 30, 2018.

- REDINGER, R. N. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. **Gastroenterology & hepatology**, v. 3, n. 11, p. 856- 863, 2007.
- REED, M; MESZAROS, K; ENTES, L; CLAYPOOL, M., et al. A new rat model of type 2 diabetes: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. **Metabolism**, v.11, n.49, p. 1390-1394. 2000.
- REYES, D.R.A; GOMES, M.J, ROSA, C.M, PAGAN, L.U. et al. Exercise during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure in aortic stenosis rats. **J Cell Mol Med**.v. 23, n. 2, p. 1235- 1245, 2019.
- ROTHAUG, Michelle; BECKER-PAULY, Christoph; ROSE-JOHN, Stefan. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 6, p. 1218-1227, 2016.
- ROWSEY, P. J.; METZGER, B. L.; CARLSON, J.; GORDON, C. J. Effects of chronic exercise conditioning on thermal responses to lipopolysaccharide and turpentine abscess in female rats. **Archives of Toxicology**, v. 80, p. 81–87, 2006.
- RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200-211, 2020.
- RUSSELL, J. A. Management of sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 16, p. 1699-1713, 2006.
- SALES, J.A.L.J; DAVID, C.M; HATUM, R. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 18, p. 9- 17, 2006.
- SANCHIS-GOMAR, F. et al. Physical Inactivity and Low Fitness Deserve More Attention to Alter Cancer Risk and Prognosis Fitness and Cancer. **Cancer Prevention Research**, v. 8, n. 2, p. 105-110, 2015.
- SANTOS, M L a S et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 52, n. 3, p. 322–326, 2011.
- SCHULTE, W.; BERNHAGEN, J.; BUCALA, R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. **Mediators of inflammation**, v. 2013, p. 165- 974, 2013.
- SHAFAT, A; MURRAY, B; RUMSEY, D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. **Appetite**, v. 52, n. 1, p. 34-38, 2009.
- SILVA, E; PEDRO, M.A; SOGAYAR, A.C.B. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**. v. 8, n. 4, p. R251- 260, 2004.

SIMAS, L. A.W; GRANZOTI, R. O; PORSCH, L. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.1, p.10152-10168 Jan. 2021.

SINGER, M; DEUTSCHMAN, C.S; SEYMOUR, C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801- 810, 2016.

SMITH, L.L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? **Med Sci Sports Exerc.** v. 32, p. 317- 331, 2000.

SOFI, F. et al. Acumulando evidências sobre os benefícios da adesão à dieta mediterrânea na saúde: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise. **The American Journal of clinical nutrition**, v. 92, n. 5, p. 1189-1196, 2010.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu, P.; Lussier, D.; Porreca F. et al. Pharmacology of Pain. Seattle: **IASP Press**, 1st Ed, p. 279-302, 2010.

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

SPERETTA, G.E F. et al. Resistance training prevents the cardiovascular changes caused by high-fat diet. **Life Sciences**, v. 146, p. 154-162, 2016.

SRIWIJITKAMOL A, et al. Reduced skeletal muscle inhibitor of kBB content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: **Reversal by exercise training. Diabetes** v. 55, p. 760- 767, 2006.

STARR ME, SAITO H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. **Aging Dis.** v. 5, n. 2, p. 126- 136, 2014.

STRASSER, B; SCHOBERSBERGER, W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. **Journal of obesity**, v. 2011, 2011.

SUK, M; SHIN, Y. Effect of high-intensity exercise and high-fat diet on lipid metabolism in the liver of rats. **Journal of exercise nutrition & biochemistry**, v. 19, n. 4, p. 289, 2015.

SUZUKI, K. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. **Exerc. Immunol Rev**, v. 8, p. 6- 48, 2002.

TANIGUCHI, L. U. et al. Sepsis related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. **Crit Care**. v. 18, n. 6, p. 608- 615, 2014.

TERRA, F; TERUMI, M; BOTTURA, G. et al. A relação entre duas síndromes pró-inamatórias da atualidade: sepse e obesidade/ The link among two pro-inflammatory syndromes of these days: sepsis and obesity. **Rev Med (São Paulo)**. v. 93, n. 2, p. 69-77, 2014.

TIDBALL, J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, p. 345- 353, 2005.

TORIO, C. M.; MOORE, B. J. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013. May 2016. 2019.

TORIO, C. M.; MOORE, B. J. Statistical brief 204 national inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2013. **Hcup** 204, 1–15. 2016.

TRIVEDI, V.; BAVISHI, C.; JEAN, R. Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review. **Journal of critical care**, v. 30, n. 3, p. 518–524, jun. 2015.

TROUWBORST, I. et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 1–21, 2018.

VAN DER POLL, Tom; OPAL, Steven M. Host–pathogen interactions in sepsis. **The Lancet infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 32-43, 2008.

VASCO, C. F. **Lesão renal aguda induzida pela sepse e potenciais terapias renoprotetoras**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2018.

VILLAREAL, D. T. et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1218-29, 2011.

VUADEN, F. C. et al. Lipopolysaccharide alters nucleotidase activities from lymphocytes and serum of rats. **Life sciences**, v. 80, n. 19, p. 1784-1791, 2007.

WASHARASINT, P; BOYD, J.H; RUSSELL, J.A; WALLEY, K.R. One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. **Crit Care**. v.17, n.3, p. R.122, 2013.

WANG, H. E. et al. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v. 21, n. 12, p. E762-9, dez. 2013.

WANG, H. E. et al. Physical inactivity and long-term rates of community-acquired sepsis. **Preventive medicine**, v. 65, p. 58-64, 2014.

WINTER, S.C.N; MACEDO, R.M; FRANCISCO, J.C. et al. et al. Impact of a high-intensity training on ventricular function in rats after acute myocardial infarction. **Arq Bras Cardiol**. v. 110, n. 4, p. 373- 380, 2018.

WITARD, Oliver C. et al. High-intensity training reduces CD8+ T-cell redistribution in response to exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 9, p. 1689-1697, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Overweight and obesity. Geneva: **World Health Organization**. 2015.

ZEENI N, DAGER-HAMALIAN C, DIMASSI H, FAOUR WH. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. **Inflamm Res**, v. 64, p. 501- 512, 2015.

ZHANG, J. M.; An J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin**, v. 45, p. 27- 37, 2007.

ZHU, Y.; M.; HOU, X.; LU, J.; PENG, L.; GU, H.; WANG, C.; JIA, W. Cigarette smoking increases risk for incident metabolic syndrome in Chinese men-Shanghai diabetes study. **Biomed Environ Sci**, v.24, n.5, p.475-82, 2011.

ANEXO



Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902.
Fone: 55 16 3315.3352 - 55 16 3315.3351 - Fax: 55 16 3315.0515
www.eerp.usp.br eerp@usp.br

Cópia

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - ceua@eerp.usp.br

AUTORIZAÇÃO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito do exercício físico sobre a resposta inflamatória na endotoxemia em ratos obesos e não obesos", registrada sob nº 19.1.492.22.1, sob a responsabilidade de Angelita Maria Stabile e Vilson Donizete Matias, que envolve a manutenção e utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.099, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), foi aprovada *ad referendum* em 03/09/2019 pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (CEUA-EERP/USP).

Lembramos da obrigatoriedade de apresentação do relatório de atividades, em modelo da CEUA, para emissão do certificado, como disposto nas Resoluções Normativas do CONCEA.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	03/09/2019 a 03/06/2022
Espécie/Linhagem/Raça	Rato heterogênico Wistar Hannover
Nº de animais	56
Peso/Idade	250 gramas / 45 dias
Sexo	Macho
Origem	Biotério Central da PUSP-RP

Ribeirão Preto, 03 de setembro de 2019.

Gabriela Silva Bisson
Profa. Dra. Gabriela Silva Bisson
 Presidente da CEUA-EERP/USP