

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo experimental de síndrome metabólica

Matheus Marcucci Borges

SÃO PAULO

2021

Matheus Marcucci Borges

Efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo experimental de síndrome metabólica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Educação Física como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientadora: Kátia Bilhar Scapini

Co-orientadora: Priscila Larcher Longo

SÃO PAULO

2021

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca
da Universidade São Judas Tadeu**

Bibliotecária: Adriana Aparecida Magalhães - CRB 8/10264

- B732e Borges, Matheus Marcucci.
 Efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo experimental de síndrome metabólica / Matheus Marcucci Borges. - São Paulo, 2021.
 f. 50: il.; 30 cm.
- Orientadora: Katia Bilhar Scapini.
 Dissertação (mestrado) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2021.
1. Síndrome metabólica. 2. Sistema Nervoso Autônomo. 3. Treinamento Resistido. I. Scapini, Katia Bilha. II. Universidade São Judas Tadeu, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Educação Física. III. Título.

CDD 22 – 796

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar essa sessão agradecendo a todos os participantes do Laboratório do Movimento Humano da Universidade São Judas Tadeu, em especial a uma colega que hoje não está mais no laboratório da USJT, mas que teve e tem muita influência em meu caminho até aqui, a Dra. Juliana Valente, professora que acreditou em mim na graduação e me fez acreditar em ser possível a realização do mestrado. Em seguida, minha orientadora que deu continuidade a esse sonho e esse trabalho a Dra. Kátia Scapini que esteve comigo do início ao fim e participou de cada pequeno detalhe deste projeto, me dando toda base para que eu possa me tornar um profissional cada vez melhor, juntamente com o Dr. Oscar Moraes e a Dra. Priscila Larcher Longo que me ensinaram muito e fizeram com que minha experiência e crescimento fossem incríveis.

Agradeço toda ajuda, partilha e suporte dos colegas de aula e parceiros na parte prática deste projeto, agradeço em especial ao João Eduardo e a Thayna Ribeiro que partilham comigo esta vivência do mestrado.

Agora volto meus agradecimentos a pessoas que se encontram em meu núcleo familiar. Primeiramente agradecer a minha mãe Elaine Marcucci que lutou tanto para me dar toda a base e melhor educação, então se hoje estou aqui boa parte é por ter visto e aprendido com sua luta. E também agradeço a meus amigos que considero minha família Guilherme Pereira, Henrique Silva, Renan Augusto, Gustavo Herrero, Marcela Herrero e Sthefanie D'Ambrosio por todo companheirismo e força durante esse processo. Agradeço também a Larissa Rossini e toda sua família por terem feito parte de boa parte do meu processo, tendo me incentivado, apoiado e motivado em diversos momentos para dar continuidade a cada passo desse sonho.

Agradeço a todos os professores e professoras que participaram da minha formação e também aos convidados de todas as bancas que passei até hoje, em especial a última da defesa. Suas contribuições sempre são especiais e agregam muito em minha forma de pensar, de rever e crescer em meu processo.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) envolve a presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores de risco cardiovascular: obesidade abdominal, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina. Estudos têm demonstrado uma associação entre disfunção autonômica cardiovascular e a SM, sugerindo que as alterações autonômicas precedem as alterações metabólicas em um modelo de SM induzido por sobrecarga de frutose. Evidências clínicas e experimentais demonstram que o treinamento físico resistido (TR), é uma ferramenta importante para melhorar a disfunção autonômica cardiovascular em diferentes condições fisiológicas e patológicas. **Objetivo:** Avaliar os efeitos preventivos do TR nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo de SM induzida por sobrecarga de frutose. **Métodos:** Foram utilizados ratos Wistar machos (8 semanas de idade), divididos em três grupos: grupo controle (GC), grupo frutose sedentário (GFS), grupo frutose treinado (GFT). Os animais dos grupos GFS e GFT foram submetidos à indução da SM por meio de sobrecarga de frutose (100g/L) na água de beber durante 10 semanas. O grupo GFT realizou o TR em escada vertical, 5 vezes por semana, durante 10 semanas, concomitantemente a administração de frutose. No início e ao final do protocolo foram mensuradas glicemia e triglicérides. Os animais foram canulados para registro direto de pressão arterial (4kHz, CODAS), avaliação da modulação autonômica cardiovascular e análise da sensibilidade barorreflexa. Posteriormente foi mensurado a resistência à insulina. Os dados foram apresentados como média e erro padrão e foram analisados através de ANOVA one way, sendo considerados significativos valores de p inferiores a 0,05. **Resultados:** Quanto aos parâmetros metabólicos, não houve diferença entre os grupos GC, GFS e GFT no peso corporal dos animais, bem como nos níveis plasmáticos de glicose e triglicérides, contudo, foi observado um maior peso de tecido adiposo branco e maior resistência a insulina no GFS quando comparado ao GC e GFT. A pressão arterial sistólica e diastólica foi maior no GFS comparado ao GC, enquanto a pressão arterial média também foi maior em relação ao GFT. Quanto à VFC no domínio do tempo os animais que receberam frutose e se mantiveram sedentários apresentaram menor variabilidade total em comparação com os animais controles e treinados que também consumiram frutose. No domínio da frequência, o GFS apresentou maiores valores da banda de baixa frequência, indicativo de modulação simpática, tanto para o coração quanto para os vasos, comparado ao GC e ao GFT, bem como maior a VPAS e para a sensibilidade barorreflexa espontânea, mensurada pelo índice alfa. **Conclusão:** A sobrecarga de frutose promoveu aumento do tecido adiposo branco, resistência à insulina, incremento nos níveis pressóricos, bem como disfunção autonômica cardiovascular, evidenciada pela redução da VFC e aumento da modulação simpática para o coração e para os vasos. Entretanto, o TR foi capaz prevenir ou atenuar essas alterações deletérias observadas tanto nos parâmetros metabólicos quanto nos hemodinâmicos e autonômicos.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, Treinamento resistido, Sistema nervoso autônomo.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic Syndrome (MetS) is characterized by the presence of at least three of the following cardiovascular risk factors: abdominal obesity, hyperglycemia, hyperlipidemia, arterial hypertension and insulin resistance. Studies have shown an association between cardiovascular autonomic dysfunction and MetS, even suggesting that autonomic changes precede metabolic changes in a model of MetS induced by fructose overload. Physical training is a promising non-pharmacological strategy for the treatment of MetS. Clinical and experimental evidence demonstrate that resistance training (RT), isolated or associated with aerobic training, is an important tool to improve cardiovascular autonomic dysfunction in different physiological and pathological conditions. **Objective:** To evaluate the preventive effects of RT on metabolic, hemodynamic and autonomic parameters in a model of MetS induced by fructose overload. **Methods:** Wistar rats (8 weeks old) were divided into three groups: control group (CG), sedentary fructose group (SFG), trained fructose group (TFG). The animals in the SFG and TFG were submitted to MetS induction by fructose overload (100g/L) in drinking water for 10 weeks. The TFG performed RT on a vertical ladder, five times a week, for 10 weeks, concomitantly with the administration of fructose. At the beginning and at the end of the protocol, blood glucose and triglycerides were measured. At the end of the protocol, the animals were cannulated for direct blood pressure recording, at baseline conditions and after the infusion of vasoactive drugs, for further analysis of cardiovascular autonomic modulation (heart rate variability (HRV) and systolic blood pressure variability (SBPV) and baroreflex sensitivity). Subsequently, insulin resistance was measured. Data were presented as mean and standard error and analyzed using one-way ANOVA, with p values below 0.05 being considered significant. **Results:** Regarding the metabolic parameters, there was no difference between groups in the animals' body weight, as well as in the plasma levels of glucose and triglycerides, however, a higher weight of white adipose tissue and greater insulin resistance were observed in FSG when compared to CG and TFG. Systolic and diastolic blood pressure was higher in FSG compared to CG, while mean arterial pressure was also higher in relation to FTG. About HRV in the time domain, animals that received fructose and remained sedentary showed less total variability compared to the control and trained animals that also consumed fructose. In the frequency domain, the FSG showed higher values of the low frequency band, indicative of sympathetic modulation, both for the heart and for the vessels, compared to the CG and the TFG, as well as higher SBPV and spontaneous baroreflex sensitivity, measured by the alpha index. **Conclusion:** Fructose overload increased white adipose tissue, insulin resistance and blood pressure, as well as promoted cardiovascular autonomic dysfunction, evidenced by reduced HRV and increased sympathetic modulation for the heart and vessels. However, RT was able to prevent or mitigate these deleterious changes observed in metabolic and hemodynamic parameters as well as in autonomic modulation.

Key-words: Metabolic syndrome, Resistance training, Autonomic nervous system.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Valores de Glicemia e Triglicérides pré e pós protocolo dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.....	24
Tabela 02	Valores obtidos através do teste de carga máxima inicial, intermediário e final dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.....	25
Tabela 03	Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência em valores percentuais, balanço simpatovagal e Power Total dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.....	28
Tabela 04	Variabilidade da pressão arterial sistólica dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Desenho Experimental	21
Figura 02	Peso do tecido adiposo branco dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	26
Figura 03	Consumo de ração e ingesta calórica dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	27
Figura 04	Consumo de água e ingesta calórica advinda do consumo de água com sobrecarga de frutose dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	27
Figura 05	Ingesta calórica total dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	28
Figura 06	Teste KITT de resistência à insulina dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	29
Figura 07	Parâmetros de pressão arterial e frequência cardíaca dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	30
Figura 08	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	31
Figura 09	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	32
Figura 10	Índice alfa nos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.	33

LISTA DE SIGLAS

5-HT - Serotonina
CT - Colesterol Total
DCV - Doenças Cardiovasculares
DM II - Diabetes Mellitus tipo 2
ECG - Eletrocardiograma
EPM - Erro Padrão da Média
FC - Frequência Cardíaca
GC - Grupo Controle
GFS - Grupo Frutose Sedentário
GFT - Grupo Frutose Treinado
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HF - High Frequency
HPE - Hipotensão Pós-Exercício
IP - Intervalo de Pulso
KITTT - Insulin Tolerance Test
LF - Low Frequency
PA - Pressão Arterial
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAM - Pressão Arterial Média
PAS - Pressão Arterial Sistólica
SDIP - Desvio Padrão do Intervalo de Pulso
SDPAS - Desvio Padrão da Pressão Arterial
SM - Síndrome Metabólica
SNA - Sistema Nervoso Autônomo
TAB - Tecido Adiposo Branco
TCM - Teste de Carga Máxima
TG - Triglicérides
TR - Treinamento Resistido
VARIP - Variância do Intervalo de Pulso
VARPAS - Variância da Pressão Arterial
VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca
VFC DF - Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio da Frequência
VFC DT - Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio no Tempo
VLF - Very Low Frequency

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Hipertensão e treinamento resistido	14
2.2 Diabetes e treinamento resistido	15
2.3 Obesidade e treinamento resistido	15
2.4 Dislipidemia e treinamento resistido	16
2.5 Modulação autonômica e treinamento resistido	17
2.6 Modelo experimental de SM e sobrecarga de frutose	18
3. PROBLEMA DE PESQUISA	19
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo Geral	19
4.2 Objetivos Específicos	19
5. JUSTIFICATIVA	20
6. MATERIAIS E MÉTODO	21
6.1 Considerações Éticas	21
6.2 Desenho Experimental	21
6.3 Amostra	21
6.4 Peso Corporal e Coleta de Tecido Adiposo	22
6.5 Indução da SM por sobrecarga de frutose	22
6.6 Dosagem de glicemia e triglicérides e resistência à insulina	22
6.7 Adaptação à realização de exercício na escada	22
6.8 Teste de carga máxima	23
6.9 Treinamento Resistido	23
6.10 Canulação	23
6.11 Registro direto dos sinais de pressão arterial	23
6.12 Avaliação da sensibilidade barorreflexa	24
6.13 Avaliação da VFC e da VPAS	24
6.14 Eutanásia dos Animais	25
6.15 Análise estatística	25
7. RESULTADOS	26
7.1 Peso corporal e tecido adiposo	26
7.2 Consumo de ração e líquido e ingesta calórica	26
7.3 Glicemia, Triglicérides e resistência à insulina	28
7.4 Teste de Carga Máxima	29
7.5 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	29
7.6 Variabilidade da frequência cardíaca	30
7.7 Variabilidade da Pressão Arterial	32
7.8 Barorreflexo Espontâneo	33
8. DISCUSSÃO	34

9. CONCLUSÃO	38
10. BIBLIOGRAFIA	39
ANEXOS	50

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio multifatorial que envolve o acúmulo central de gordura e resistência à insulina (SBC, 2005). Segundo o NCEP ATPIII, a Síndrome Metabólica envolve a presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores de risco cardiovascular: obesidade abdominal, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina (NCEP ATPIII, 2001).

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a disfunção autonômica cardiovascular, um reconhecido fator de risco para morbimortalidade cardiovascular (LA ROVERE et al., 1998) está presente na obesidade (KARASON et al., 1999), no diabetes mellitus (SCHAAN et al., 2004), na dislipidemia (DANEV et al., 1997) e na hipertensão (BALBINOTT et al., 2005), que a associação dessas condições, como ocorre na SM pode potencializar ainda mais a disautonomia cardiovascular (LIAO, D. et al., 1996).

Estudos com modelos animais de SM induzida por sobrecarga de frutose sugerem que a disfunção autonômica cardiovascular, evidenciada pelo aumento da modulação simpática e prejuízo da sensibilidade barorreflexa, pode inclusive preceder as alterações metabólicas e inflamatórias observadas na SM (DE ANGELIS et al., 2012; BERNARDES et al., 2018).

As associações de saúde mais importantes de todo o mundo, como o American College of Sports Medicine, os Centers for Disease Control and Prevention, a American Heart Association, o National Institutes of Health, o US Surgeon General, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, entre outras, têm indicado a prática regular de atividade física como uma estratégia não-farmacológica para a prevenção e reabilitação de doenças cardiovasculares, incluindo a SM (CIOLAC & GUIMARÃES, 2004). Atualmente evidências suportam que alguns dos efeitos protetores e terapêuticos do treinamento físico estão relacionados ao impacto do treinamento sobre o sistema nervoso autônomo (FU & LEVINE, 2013).

De fato, vários estudos demonstram que o treinamento físico aeróbio e resistido exercem um importante papel no controle dos fatores de risco cardiovasculares nos componentes da SM. Além disso, o treinamento físico resistido, isolado ou associado ao treinamento físico aeróbio, melhora a disfunção autonômica cardiovascular observada na SM (CONTI et al., 2015; TURRI-SILVA et al., 2018).

Dessa forma, já existem evidências que suportam que o TR apresenta efeito positivo sobre as comorbidades que compõem a SM. Contudo, há uma necessidade de maiores informações sobre os possíveis efeitos preventivos do TR na SM, bem como na modulação das disfunções autonômicas.

Portanto, o presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos preventivos do TR nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo de Síndrome Metabólica induzida por sobrecarga de frutose.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipertensão e treinamento resistido

A hipertensão arterial é um grave problema de saúde pública, constituindo-se em um fator de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares graves, tais como a doença arterial coronariana e acidentes vasculares cerebrais. As complicações associadas à hipertensão arterial são responsáveis por 9,4 milhões de mortes ao redor do mundo a cada ano. No Brasil, estudos de prevalência regionais têm sugerido que, de forma geral e independente de sexo e faixa etária, cerca de 30% dos adultos brasileiros apresentam hipertensão arterial (SBH, 2016).

No estudo de Cunha et al. (2012) afirma-se que intervenções não farmacológicas para o controle da HAS têm sido destacadas na literatura devido ao baixo custo, risco mínimo e eficácia na diminuição da PA. Entre essas intervenções estão: a redução do peso corporal, a restrição alcoólica, o abandono do tabagismo e a prática regular de atividade física. O mesmo salienta que a prática de exercícios físicos regulares pode provocar modificações importantes na pressão arterial (PA), tanto em indivíduos normotensos como em hipertensos.

Póvoa et al. (2014) mostraram que tanto o treinamento aeróbio quanto o resistido, promoveram melhoria em aspectos importantes da qualidade de vida relacionada à saúde e na capacidade funcional de mulheres hipertensas.

Reis et al. (2015) demonstraram que o TR é seguro para indivíduos hipertensos leves e que o TR de menor intensidade mostrou-se mais eficiente na hipotensão pós-exercício (HPE) nos grupos treinados e não treinados.

Oliveira et al. (2011) e Jannig et al. (2009) apresentaram resultados similares aos do estudo acima no que se refere à intensidade de treino, mostrando que intensidades menores apresentam melhores resultados em hipertensos, ocorrendo hipotensão aguda com duração entre 1 e 10 horas, a qual é maior em exercícios resistidos de baixa intensidade comparada àqueles de alta intensidade.

Ainda, Lizardo e Simões (2005) sugerem, que diferentes formas de exercícios resistidos resultam em HPE, e que sessões envolvendo maior massa muscular, como os membros inferiores, apresentam um efeito hipotensor mais significativo e duradouro em relação a exercícios que utilizem menor massa muscular, como os membros superiores.

Segundo Bermudes et al. (2003), alguns dos fatores que podem influenciar na magnitude e na duração do efeito hipotensivo pós-exercício são os níveis de repouso e o tipo, a duração e a intensidade do exercício. Esses fatores que possibilitam diferentes respostas no sistema cardiovascular, alterando de forma significativa a PA pós-exercício.

Em posicionamento oficial, o American College of Sports Medicine (2004) ressalta que é importante incluir o treinamento resistido em um programa de prevenção, tratamento e controle da hipertensão arterial. Assim, confirma-se a importância de pesquisar os efeitos hipotensivos após

sessão de exercícios resistidos, realizados de várias maneiras, em prol de uma prescrição mais adequada.

2.2 Diabetes e treinamento resistido

O Diabetes Mellitus II (DM II) é uma doença crônica provocada pela resistência à insulina, podendo gerar uma paralisação funcional das células secretoras de insulina (ALMEIDA et al., 2014).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2012) a Diabetes Mellitus (DM) acomete cerca de 366 milhões de pessoas no mundo, só no Brasil os números de pessoas com DM segundo Zabaglia et al. (2009) é de 6 milhões de pessoas podendo ter um aumento de 170% até o ano de 2025, dentro desses dados 90% a 95% são portadores da DM II.

Gomes et al. (2009) afirmam que o TR é visto como uma nova estratégia de exercício para portadores de DM II devido a maior facilidade de execução. O estudo realizado com TR mostra diminuição no percentual de gordura, melhora significativa da força muscular, melhora na composição corporal, aumento da força óssea, diminuição de perdas sarcopênicas, diminuição da fraqueza muscular associada ao envelhecimento, melhora do equilíbrio reduzindo o risco de quedas, diminuição da pressão arterial e melhora do perfil lipídico, consequentemente menores riscos cardiovasculares.

Almeida et al. (2014) demonstraram que o TR causa um aumento na massa muscular e diminuição da gordura corporal em pacientes portadores de DM II, ocasionando uma melhora na sensibilidade à insulina e aumento do metabolismo do açúcar no organismo, evitando assim o aumento no nível glicêmico e diminuindo os fatores de riscos para doenças cardiovasculares. De acordo com estudo de Santos et. al. (2014), o TR ondulatório promoveu em idosos diabéticos do tipo II não fisicamente ativos o aumento da força máxima, tanto de membros inferiores, quanto de membros superiores. Também foi observado aumento do gasto energético basal, redução da adiposidade corporal e do processo inflamatório de baixo grau (citocinas inflamatórias), aumento na captação de glicose por meio do aumento da expressão do transportador de glicose tipo 4 (Glut-4) no músculo esquelético em pessoas obesas e diabéticas.

Ainda, Guttierres e Marins (2008) concluíram em seu estudo que duas sessões de treino de força duas vezes por semana, sem uma dieta para a perda de peso simultaneamente, podem ser efetivas para melhorar a sensibilidade à insulina e a glicemia de jejum e diminuir a gordura abdominal em homens idosos com DM II.

2.3 Obesidade e treinamento resistido

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, em que ocorre uma sobreposição de fatores genéticos e ambientais (ESCRIVÃO et al. 2000), caracterizada pelo excesso de gordura corporal, que causa prejuízos à saúde do indivíduo (RECINE & RADAELLI, 2002).

Segundo Paes et al. (2014), o exercício físico, independentemente do tipo, mostra-se capaz de promover adaptações positivas sobre a obesidade infantil, principalmente por atuar na restauração da homeostase celular e do sistema cardiovascular, na melhoria da composição corporal e também aumento da ativação metabólica.

Agostinete et al. (2015) estudaram o efeito do treinamento combinado na gordura abdominal e densidade mineral óssea em adolescentes obesos e verificaram que o treinamento promoveu diminuição da gordura abdominal e aumento do conteúdo mineral ósseo.

Strasser e Schobersberger (2011) realizaram uma revisão sobre o treinamento resistido e a obesidade, e concluíram que o TR pode ser uma alternativa eficaz para melhorar a composição corporal e manter a massa gorda reduzida em pacientes obesos. Além disso, foi demonstrado que o TR mobiliza preferencialmente o tecido adiposo visceral e subcutâneo na região abdominal. Foi mostrado também que existe um embasamento sólido que mostra que o TR é capaz de diminuir os níveis de hemoglobina glicada em pessoas com um metabolismo anormal da glicose e melhorar os perfis de tendência lipoproteína-lipídio. A diminuição da massa gorda, o controle glicêmico aprimorado e o perfil lipídico no sangue são importantes para reduzir as complicações microvasculares e macrovasculares em pessoas com risco metabólico.

2.4 Dislipidemia e treinamento resistido

Segundo publicação da Anvisa (2011) na dislipidemia há alteração dos níveis séricos dos lipídeos. As alterações do perfil lipídico podem incluir colesterol total (CT) alto, triglicerídeos (TG) alto e alterações nas frações de colesterol caracterizada por redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).

A dislipidemia é considerada como um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração e acidente vascular encefálico. De acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada (elevação da taxa de colesterol no sangue), hipertrigliceridemia isolada (elevação da taxa de triglicerídeos no sangue), hiperlipidemia mista (distúrbio e acúmulo de lipídeos no sangue) e HDL-C baixo (ANVISA, 2011).

No estudo de Rocha et al. (2016) que tinha como objetivo verificar os efeitos do treinamento combinado sobre os parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos de mulheres idosas, foi observado que o treinamento físico combinado realizado 1h/dia, 5X/semana, durante 16 semanas promoveu reduções significativas nos valores de CT, LDL, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e que os valores de glicemia em jejum (GJ), HDL, e TG não apresentaram diferenças significativas. Assim, os autores concluíram que o TR associado ao treinamento aeróbio

melhorou o perfil lipídico e reduziu a pressão arterial de idosas com doenças crônicas não transmissíveis.

Scussolin e Navarro (2007) realizaram uma revisão de literatura, onde viram que o TR, tem um grande impacto nos parâmetros que cercam as dislipidemias, tais como: diminuição da gordura corporal, aumento da demanda de gasto energético, elevação do consumo de oxigênio pós-exercício (EPOC) e aumento ou preservação da massa muscular.

2.5 Modulação autonômica e treinamento resistido

A homeostase do sistema cardiovascular é realizada por eficientes mecanismos de controle e de retroalimentação, que buscam manter a pressão arterial (PA) média e o volume venoso central dentro de uma faixa relativamente estreita de variação. Isso é conseguido pela regulação constante da frequência cardíaca (FC) e do tônus vascular, com grande modulação por parte do sistema nervoso autônomo (SNA) (ZUTTIN et al, 2008).

Condições patológicas, como diabetes, infarto do miocárdio e doenças degenerativas, promovem alterações na modulação autonômica da FC e na dinâmica do sistema cardiovascular. Dessa forma, os ajustes rápidos e compensatórios da FC, determinados pela ação autonômica sobre o nó sinusal para garantir a homeostase, estão comprometidos (ZUTTIN et al, 2008).

O SNA do coração, por meio de seus ramos eferentes simpático e parassimpático, regula e modula as respostas e as oscilações da FC. As variações da duração dos intervalos R-R (iR-R) em milissegundos (ms) do eletrocardiograma (ECG) estão na dependência da modulação autonômica, sendo essas flutuações temporais entre duas contrações ventriculares consecutivas designadas variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (ZUTTIN et al., 2008)

O SNA desempenha um importante papel na resposta aguda ao treinamento físico, uma vez que treinamento físico promove o desequilíbrio da homeostase da modulação autonômica. Além disso, evidências suportam que alguns dos efeitos protetores e terapêuticos do treinamento físico estão relacionados ao impacto do treinamento sobre o sistema nervoso autônomo (FU; LEVINE, 2013).

Nesse sentido, evidências demonstram que o TR melhora a modulação autonômica parassimpática cardíaca em adultos de meia idade que apresentam disfunção autonômica (KINGSLEY & FIGUEROA, 2016). Foi demonstrado que em 16 semanas o TR promoveu aumento da VFC com melhora da modulação parassimpática cardíaca em mulheres com sobrepeso ou obesas diagnosticadas com fibromialgia (FIGUEROA et al., 2008).

Similarmente, em um estudo com modelo experimental de hipertensão e menopausa o TR realizado durante 8 semanas foi capaz de melhorar a modulação vagal e a sensibilidade barorreflexa (DA PALMA et al., 2016).

Essa melhora do tônus vagal promovida pelo treinamento físico pode ser um dos mecanismos associados aos efeitos do exercício sobre a inflamação, uma vez que foi proposto pelo grupo de Tracey a existência de um reflexo vagal antiinflamatório (BOROVIKOVA et al., 2000; PAVLOV et al., 2003).

2.6 Modelo experimental de SM e sobrecarga de frutose

Em sua pesquisa Fuchs et al. (2018) mencionam a importância da escolha do modelo experimental para o desenvolvimento da pesquisa por conta de diversos fatores: tradução dos achados dos animais para os seres humanos (deve ser escolhida a espécie que tenha maior semelhança de respostas metabólicas ao metabolismo do ser humano para determinado fenômeno), as respostas do modelo experimental ao próprio fenômeno e suas adaptações, entre outros fatores. No estudo então são mencionados modelos experimentais utilizados na Síndrome Metabólica, que são modelos geneticamente modificados como *monogênicos* (camundongo ob/ob e db/db, camundongo KK e KK-AY, rato Zucker, rato Goto-Kakizaki [GK]), *modelos poligênicos* (rato obeso da Nova Zelândia (NZO), *modelos obesos induzidos por dieta - DIO* (camundongo S5B/PI, A/J e C57BL6/J, ratos SD e Wistar), como a sobrecarga de frutose.

Em geral, dietas com altos níveis de frutose imitam a dieta humana e associadas a alto teor de gordura promovem aumento do peso, da gordura abdominal, hiperglicemia e hiperinsulinemia (SATO MITO et al., 2009).

A frutose parece ser importante no desenvolvimento da SM, assim como, da própria obesidade, já que este açúcar leva não só à resistência à insulina, mas também à resistência de leptina, resultando no ganho de peso (AYDIN et al., 2014; SHELUDIAKOVA et al., 2012)

No estudo de Bernardes et al., (2018) em modelo de SM induzida por sobrecarga de frutose (na água de beber 100g/L) durante 60 dias, observou-se que no 7º dia houve uma redução na sensibilidade do barorreflexo e que essa redução foi progressiva ao longo do protocolo. O consumo de frutose também aumentou os níveis de TNF α e IL-6 no tecido adiposo e os níveis de IL-1 β no baço (dia 15 e 30) e aumentou a pressão arterial no dia 30 (8%) e dia 60 (11%). Além disso, induziu uma resistência tardia à insulina no dia 60, mas não afetou os níveis de glicose.

3. PROBLEMA DE PESQUISA

Quais os efeitos do treinamento resistido realizado concomitante com a administração de frutose nos parâmetros hemodinâmicos, autonômicos e metabólicos, em um modelo experimental de síndrome metabólica?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem por objetivo verificar os efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas em um modelo de Síndrome Metabólica induzida por sobrecarga de frutose.

4.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos da sobrecarga de frutose sobre os seguintes parâmetros:

- Metabólicos: peso corporal, glicemia, triglicérides e resistência à insulina;
- Hemodinâmicos: pressão arterial e frequência cardíaca;
- Autonômico: variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa.

Avaliar os efeitos treinamento resistido realizado concomitantemente a sobrecarga de frutose sobre os seguintes parâmetros:

- Metabólicos: peso corporal, glicemia, triglicérides e resistência à insulina;
- Hemodinâmicos: pressão arterial e frequência cardíaca;
- Autonômico: variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e sensibilidade barorreflexa.

5. JUSTIFICATIVA

O aumento do sedentarismo, que no Brasil já atinge cerca de 45,9% da população (Ministério do Esporte, 2013) associado aos maus hábitos alimentares, tem levado a um aumento da prevalência dos fatores de riscos cardiovasculares, bem como da síndrome metabólica.

A síndrome metabólica, além das alterações metabólicas e da hipertensão arterial, que são componentes da síndrome, também está associada a alterações na função autonômica cardiovascular.

O TR já é um tratamento recomendado pelas maiores associações de pesquisa do mundo, entre elas a American Heart Association (AHA), o American College of Sports Medicine (ACSM) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), como terapia coadjuvante no manejo das patologias que compõe a SM. Atualmente, o TR é um método de fácil acesso graças ao crescimento de academias no território brasileiro que é o segundo país com mais academias no mundo em levantamento feito em 2015, possuindo cerca de 24.000 academias registradas, ficando atrás apenas dos Estados Unidos.

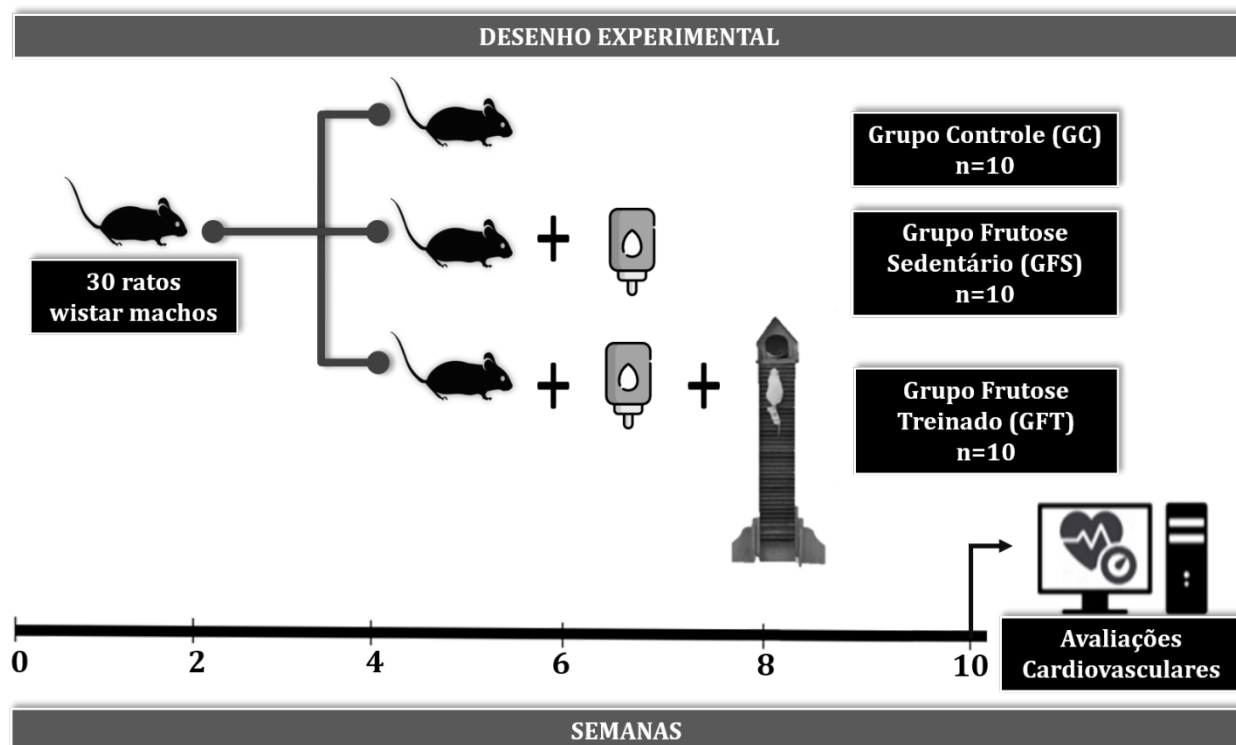
Embora o TR possa ser uma estratégia não farmacológica importante para melhorar a disfunção autonômica cardiovascular poucos estudos investigam os efeitos do TR sobre esses aspectos na SM.

6. MATERIAIS E MÉTODO

6.1 Considerações Éticas

O presente projeto está de acordo com as normas para o cuidado e uso de animais de laboratório e foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética para uso de Animais em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu (CEUA-USJT), com número de aprovação 049/2019 (Anexo 1).

6.2 Desenho Experimental



6.3 Amostra

Para este estudo foram utilizados 30 ratos Wistar machos (8 semanas de idade), provenientes do biotério da Universidade São Judas Tadeu (USJT) divididos em 3 grupos experimentais (n=10 em cada) conforme descrição abaixo:

- Grupo Controle (GC): ratos Wistar acompanhados durante 10 semanas;
- Grupo Frutose Sedentário (GFS): ratos Wistar submetidos a administração de frutose na água de beber (100g/L) durante 10 semanas;
- Grupo Frutose Treinado (GFT): ratos Wistar submetidos concomitantemente a administração de frutose na água de beber (100g/L) e treinamento resistido em escada vertical durante 10 semanas).

Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura e luz controlada (ciclo de 12 horas - claro: escuro) com água e comida *ad libitum*. Todos animais foram alimentados com ração industrial (dieta normoproteica) para ratos e para os animais dos grupos GFS e GFT foi adicionado frutose na água de beber.

6.4 Peso Corporal e Coleta de Tecido Adiposo

O peso corporal dos animais foi mensurado individualmente três vez por semana, preferencialmente as segundas, quartas e sextas, através de balança comercial. Ao final do protocolo, os tecidos adiposos: mesentérico, retroperitoneal e subcutâneo, bem como os músculos sóleo e gastrocnêmio foram coletados e pesados (após a eutanásia).

6.5 Indução da SM por sobrecarga de frutose

A partir da 8ª semana de vida, os animais dos grupos GFS e GFT foram submetidos a ingestão de frutose administrada na água de beber (D-Frutose, 100g/L) por 10 semanas. O consumo de frutose e de ração foram mensurados a cada dois dias e a ingestão calórica calculada considerando que o consumo de uma grama de ração equivale a 2,89 Kcal e uma grama de frutose a 4 kcal. O peso corporal dos animais foi mensurado semanalmente durante todo o protocolo.

6.6 Dosagem de glicemia e triglicérides e resistência à insulina

No início e ao final do protocolo todos os animais ficaram 4 horas em jejum para dosagem de glicemia e triglicérides. Para tal foram retiradas duas gotas de sangue da cauda de cada animal, uma para dosagem da glicemia por meio de glicosímetro (Accucheck, Roche) e a outra para mensuração dos triglicérides (Accutrend GTC, Roche) (DE ANGELIS et al., 2000).

Passada as 10 semanas de protocolo, e após passarem pelo procedimento de canulação, os animais foram submetidos a 2 horas de jejum e anestesiados para avaliação da resistência à insulina. Inicialmente foi administrada uma injeção de insulina (0,75 U/kg peso corporal) através da cânula endovenosa e a glicemia foi mensurada a partir de amostras de sangue obtidas da veia caudal utilizando o mesmo glicosímetro descrito acima nos tempos 0, 4, 8, 12 e 16 min após a injeção de insulina. Os valores de glicemia obtidos nos minutos 4 a 16 foram utilizados para calcular a constante de queda da glicose plasmática (Kitt) (BONORA et al., 1989).

6.7 Adaptação à realização de exercício na escada

Antes dos testes de esforço para determinação da capacidade máxima de exercício, todos os animais foram submetidos a um período de adaptação por 5 dias na escada. Durante o período de adaptação ao exercício em escada, os animais foram colocados nos degraus inferiores e adaptados ao ato de escalar, sem nenhuma carga. Nenhuma recompensa ou alimento foi oferecido, tampouco foram utilizados incentivos como estimulação elétrica para que os animais executassem o exercício. O único incentivo para o exercício, quando necessário, foi um toque da mão na base da cauda do animal. No topo da escada, os animais encontraram uma gaiola (20 x 20 x 20 cm) onde descansavam por 60

segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais subissem a escada voluntariamente 5 vezes consecutivas (SANCHES et al., 2014).

6.8 Teste de carga máxima

Todos os grupos estudados foram submetidos a um protocolo de teste de carga máxima (TCM), no início, na metade (5ª semana) e ao final (10ª semana) do protocolo. Os resultados desses testes serviram de base para prescrição do treinamento físico para o grupo frutose treinado (GFT), bem como para evidenciar alteração na capacidade de exercício após o período de treinamento físico. O teste foi realizado em escada vertical adaptada para ratos e uma pequena plataforma no topo, que foi coberta com um pano para promover um ambiente escuro para o animal descansar entre as subidas. A carga inicial foi de 75% do peso corporal do animal colocada na base da cauda do animal. A carga foi aumentada progressivamente em incrementos de 15% a cada subida até a exaustão (SANCHES et al., 2014).

6.9 Treinamento Resistido

Os animais do GFT foram submetidos a treinamento resistido em escada vertical. A sobrecarga utilizada foi determinada com base no valor individual do teste de carga máxima para cada animal e foi ajustada semanalmente de acordo com o peso do animal. O treinamento foi realizado 5 dias por semana por 10 semanas e com intensidade moderada (semanas 1 e 2: 30-40% da carga obtida no TCM; semanas 3 a 5: 40-50% da carga obtida no TCM; semanas 6 a 10: 40-60% da carga obtida no TCM). Os animais realizaram 15 subidas por sessão de treino com intervalo de um minuto entre as subidas (SANCHES et al., 2014).

6.10 Canulação

Ao final do protocolo os animais foram canulados para a avaliação hemodinâmica direta. Para tal os animais foram anestesiados com uma solução inalatória de isoflurano para a implantação de cateteres de polietileno (cânulas; tygon P50) preenchidos com soro fisiológico. Essas cânulas foram posicionadas no interior da artéria femoral e da veia femoral para registro de PA, frequência cardíaca (FC) e administração de drogas, respectivamente. Após a correta e firme implantação das cânulas na artéria e veia femoral, estas foram exteriorizadas no dorso do animal na região cervical e fixadas com fio de algodão na pele (DE ANGELIS et al., 2000; IRIGOYEN et al., 2005). Cada animal foi mantido em uma caixa individual padrão durante a realização das avaliações hemodinâmicas sistêmicas que iniciaram 24h após a canulação.

6.11 Registro direto dos sinais de pressão arterial

No dia seguinte à canulação, com o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm, para permitir livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do

experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético de pressão (Kent Instruments) que, por sua vez, estava conectado a um pré-amplificador (Stemtech). Sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, DATAQ Instruments), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 2KHz por canal para estudo dos valores de PAS, PAD e PAM e intervalo de pulso (IP). A partir do IP foram calculados os valores de FC (DE ANGELIS et al., 2000; IRIGOYEN et al., 2005; SOUZA et al., 2007).

6.12 Avaliação da sensibilidade barorreflexa

Após o registro da PA e do IP, com o animal acordado, uma extensão de 20 cm foi conectada à cânula venosa para a infusão de drogas vasoativas. Fenilefrina (Sigma Chemical Company, St. Louis, EUA), um potente vasoconstritor, foi utilizado para causar incremento da PA, e dessa forma mensurar a bradicardia reflexa. Além disso, também foi utilizado nitroprussiato de sódio (Sigma Chemical Company, St. Louis, EUA), um potente vasodilator, para causar diminuição da PA e elicitar uma resposta taquicárdica reflexa. Fenilefrina (0,25-32,0 µg/Kg) e nitroprussiato de sódio (0,05-1,6 µg/Kg) foram infundidos randomicamente entre os animais, iniciando-se a sessão com um ou outro fármaco. As doses foram infundidas in bolus, de maneira progressiva, sendo que a cada dose foi realizado um intervalo para que a PA e a FC retornassem aos valores basais. Foram obtidas as variações dos valores de PA e de FC elicitados pela administração das drogas. Os índices de bradicardia e taquicardia reflexas, representativos da sensibilidade barorreflexa, foram obtidos pela razão entre o delta de variação da FC pelo delta de variação da PAM (FARAH et al., 1999; MOSTARDA et al., 2014).

6.13 Avaliação da VFC e da VPAS

A partir do registro basal do sinal da pressão arterial, a modulação autonômica cardiovascular pode ser inferida por meio da análise da VFC nos domínios do tempo e da frequência.

Para a variabilidade no domínio do tempo, a série temporal da pressão arterial foi analisada por meio da análise da variância do IP (VAR-IP) e da PAS (VAR-PAS) e do desvio padrão do IP (SD-IP) e da PAS (SD-PAS) que são índices representativos da variabilidade total. Além disso, também foi obtido o RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos de pulso consecutivos), que é um índice representativo da modulação parassimpática cardíaca (SOARES et al., 2004).

Quanto a variabilidade no domínio da frequência (análise espectral), foi utilizado a Transformada Rápida de Fourier no software CardioSeries (versão 2.4, Brasil) utilizando uma interpolação de 10 Hz e segmentos de 512 pontos. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: 1) HF: frequências altas, entre 0,75 a 3 Hz – representativo do

componente parassimpático; 2) LF: frequências baixas, entre 0,20 e 0,75 Hz – representativo do componente simpático; 3) VLF: frequências muito baixas, entre 0 a 0,20 Hz. Ainda, realizou a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico (ISHISE et al., 2008).

6.14 Eutanásia dos Animais

No dia seguinte ao término das avaliações hemodinâmicas e autonômicas, os animais foram eutanasiados, por médico veterinário, utilizando o método de decapitação. O tecido adiposo branco foi coletado e pesado.

6.15 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por meio do software GraphPad Prisma (versão 7.0, CA, USA). A média aritmética e o erro padrão da média (EPM) foram calculados para todas as variáveis estudadas. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar se os resultados apresentavam distribuição normal e o teste de igualdade de variância para verificar se há diferença na variância entre as amostras dos grupos (heterocedasticidade). Após o período experimental, os valores obtidos foram analisados pela análise de variância (ANOVA one way), seguido do post hoc de Tukey. O nível de significância utilizado em todas as análises foi inferior a 5%, ou seja, $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

7.1 Peso corporal e tecido adiposo

Não houve diferença entre os grupos para o peso corporal tanto no início (GC: $342,3 \pm 15,56$; GFS: $355,9 \pm 8,74$; GFT: $359,1 \pm 10,55$ g; $p = 0,577$) quanto ao final do protocolo (GC: $467,0 \pm 13,68$; GFS: $474,2 \pm 14,82$; GFT: $442,2 \pm 11,59$ g; $p = 0,208$). Já, ao analisarmos o tecido adiposo branco, observamos que o peso desse tecido foi maior no GFS quando comparado ao GC e ao GFT (GC: $6,09 \pm 0,75$; GFS: $9,34 \pm 0,93$; GFT: $4,53 \pm 0,65$ g; $p = 0,001$) (Figura 2).

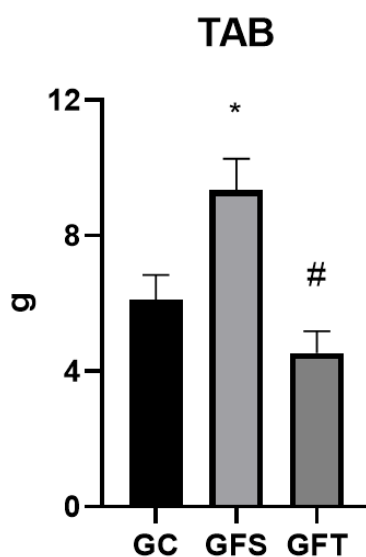


Figura 2 – Peso do tecido adiposo branco dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. TAB: tecido adiposo branco; GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

7.2 Consumo de ração e líquido e ingesta calórica

Os animais dos grupos frutose sedentário e frutose treinado tiveram um menor consumo diário de ração (GC: $25,92 \pm 0,85$; GFS: $18,38 \pm 0,35$; GFT: $16,70 \pm 0,53$ g; $p < 0,0001$) e consequentemente uma menor ingesta calórica advinda da ração quando comparados aos animais do grupo controle (GC: $77,24 \pm 2,54$; GFS: $53,11 \pm 1,02$; GFT: $48,27 \pm 1,54$ Kcal; $p < 0,0001$). (Figura 3)

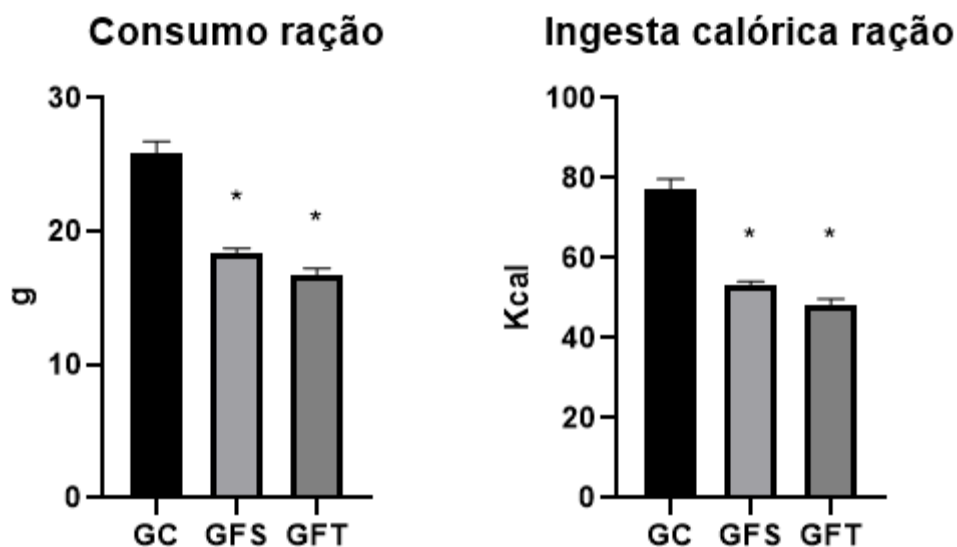


Figura 3 – Consumo de ração em gramas e ingesta calórica advinda da ração dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

O consumo diário de água foi maior nos grupos que receberam frutose na água de beber (GFS e GFT) quando comparado ao GC ($41,38 \pm 0,87$; GFS: $84,48 \pm 2,11$; GFT: $85,22 \pm 2,20$ ml; $p < 0,0001$). A quantidade de calorias consumidas devido à administração de frutose na água dos animais no grupo frutose sedentário foi de $33,79 \pm 0,84$ Kcal e de $34,08 \pm 0,89$ Kcal no grupo no frutose treinado. (Figura 4).

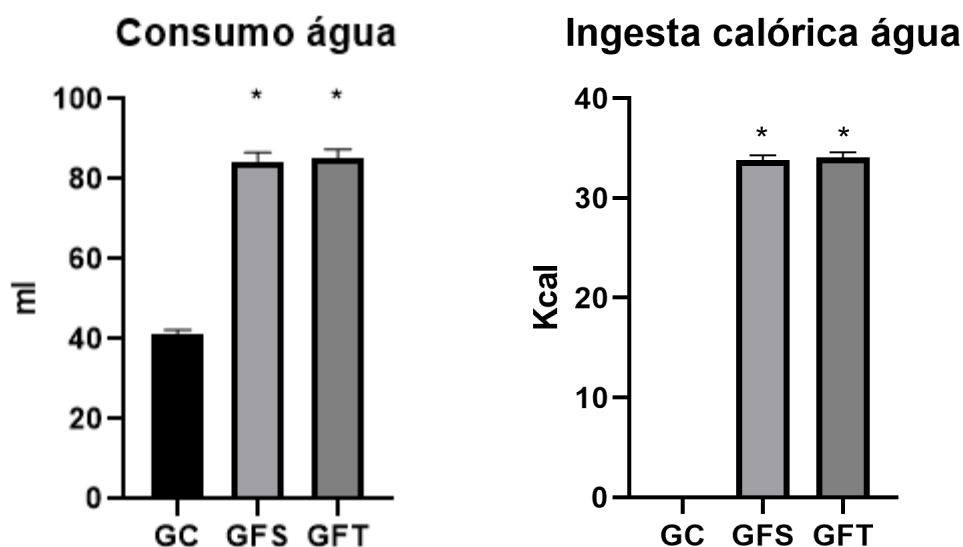


Figura 4 – Consumo de água e ingesta calórica advinda do consumo de água com sobrecarga de frutose dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

Em relação a ingesta calórica da total (soma da ingesta proveniente da ração e da frutose), o GFS apresentou maior consumo de calorias quando comparado ao GC (GC: $78,48 \pm 1,12$; GFS: $86,73 \pm 1,06$; GFT: $82,48 \pm 1,60$ kcal; $p = 0,0008$) (Figura 5)

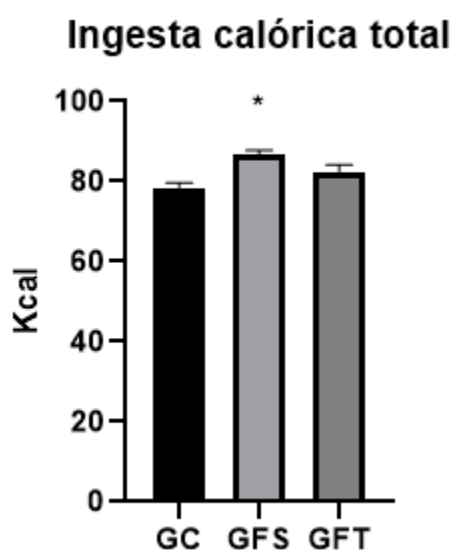


Figura 5 – Ingesta calórica total dos animais dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

7.3 Glicemia, Triglicérides e resistência à insulina

Os valores de glicemia e triglicérides não apresentaram diferença significativa entre os grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado, tanto nas avaliações iniciais, quanto nas avaliações finais (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de Glicemia e Triglicérides pré e pós protocolo dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.

	GC	GFS	GFT	p
Glicemia Inicial (mg/dl)	$85,83 \pm 2,57$	$88,25 \pm 3,60$	$92,11 \pm 4,76$	0.494
Glicemia Final (mg/dl)	$94,88 \pm 3,11$	$112,5 \pm 7,23$	$97,70 \pm 3,97$	0.059
Triglicérides Inicial (mg/dl)	$100,2 \pm 11,60$	$100,6 \pm 6,09$	$101,7 \pm 5,37$	0.989
Triglicérides Final (mg/dl)	$179,7 \pm 31,85$	$201,1 \pm 17,41$	$169,8 \pm 27,84$	0.649

GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. TCM: teste de carga máxima. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão.

Já o teste de KITT apresentou diferença significativa do GFS quando comparado aos GC e GFT (GC: $4,02 \pm 0,16$; GFS: $2,72 \pm 0,42$; GFT: $4,19 \pm 0,37$ mg/dL%; $p = 0,015$), demonstrando assim o desenvolvimento de resistência à insulina nos animais que receberam frutose e se mantiveram sedentários (Figura 6).

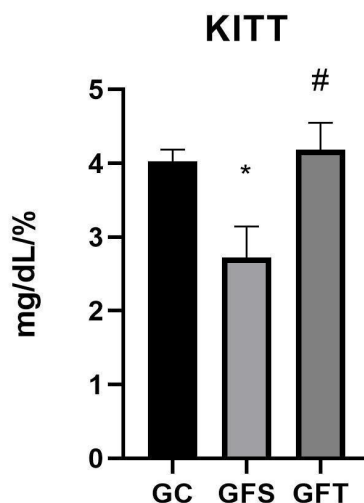


Figura 6 - Teste KITT de resistência à insulina dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário e GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

7.4 Teste de Carga Máxima

No TCM inicial não houve diferença entre os grupos, bem como no TCM intermediário. Já, ao final do protocolo, foi realizado então o último TCM onde observamos uma diferença significativa do GFT em comparação ao GC e ao GFS (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores obtivos através do teste de carga máxima inicial, intermediário e final dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado.

	GC	GFS	GFT	p
TCM Inicial (g)	$326,0 \pm 32,75$	$324,0 \pm 16,59$	$360,0 \pm 20,71$	0.504
TCM Intermediário (g)	$521,4 \pm 57,62$	$534,2 \pm 21,68$	$608,0 \pm 34,48$	0.257
TCM Final (g)	$729,5 \pm 46,90$	$588,5 \pm 29,15$	$1000 \pm 46,75^{*#}$	<0,0001

GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. TCM: teste de carga máxima. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS

7.5 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

A PA sistólica (GC: $141,2 \pm 3,43$; GFS: $153,0 \pm 2,80$; GFT: $142,8 \pm 2,82$ mmHg; $p = 0,0174$) e diastólica (GC: $94,56 \pm 1,90$; GFS: $111,8 \pm 2,55$; GFT: $102,2 \pm 4,09$ mmHg; $p = 0,0007$) foram

maiores no GFS comparado ao GC. Quanto a PA média, o GFS apresentou maiores níveis pressóricos quando comparado ao GC e ao GFT (GC: $114,8 \pm 2,05$; GFS: $130,4 \pm 2,54$; GFT: $120,8 \pm 3,55$ mmHg; $p = 0,001$). A FC não apresentou diferença entre os grupos (GC: $359,6 \pm 6,68$; GFS: $366,3 \pm 6,11$; GFT: $346,9 \pm 9,83$ bpm; $p = 0,2247$) (Figura 7).

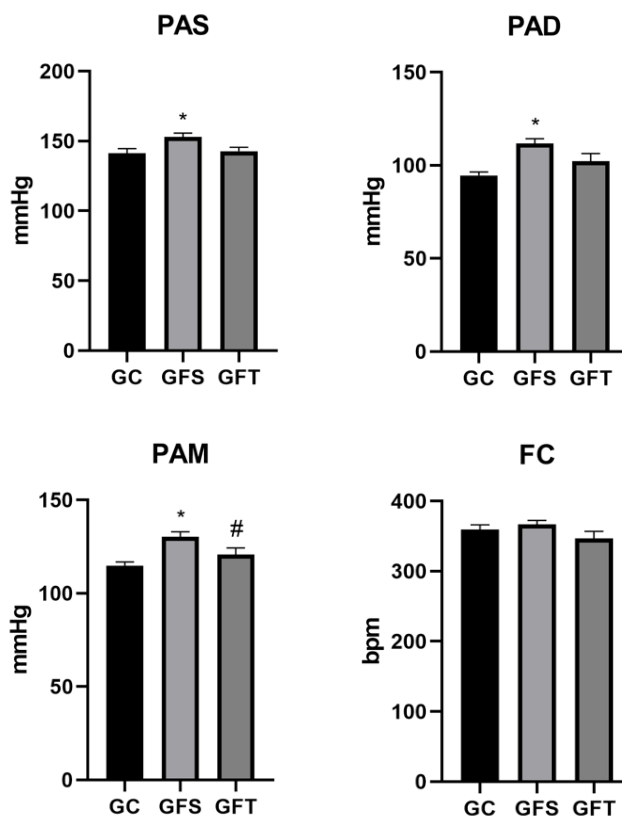


Figura 7 - Parâmetros de pressão arterial e frequência cardíaca dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média e FC: frequência cardíaca. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário e GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

7.6 Variabilidade da frequência cardíaca

Na análise da VFC no domínio do tempo, o desvio padrão do intervalo de pulso foi diferente entre os grupos, sendo menor no GFS em comparação ao GC e ao GFT (GC: $8,92 \pm 0,72$; GFS: $6,06 \pm 0,31$; GFT: $8,42 \pm 0,73$ ms; $p = 0,004$), o que também observamos na variância do intervalo de pulso (GC: $84,84 \pm 12,59$; GFS: $37,66 \pm 3,71$; GFT: $74,82 \pm 12,76$ ms²; $p = 0,005$). Já, o RMSSD, um indicativo modulação vagal, não apresentou diferença significativa entre os grupos (GC: $7,61 \pm 0,79$; GFS: $6,58 \pm 0,37$; GFT: $7,01 \pm 0,49$ ms; $p = 0,439$) (Figura 8).

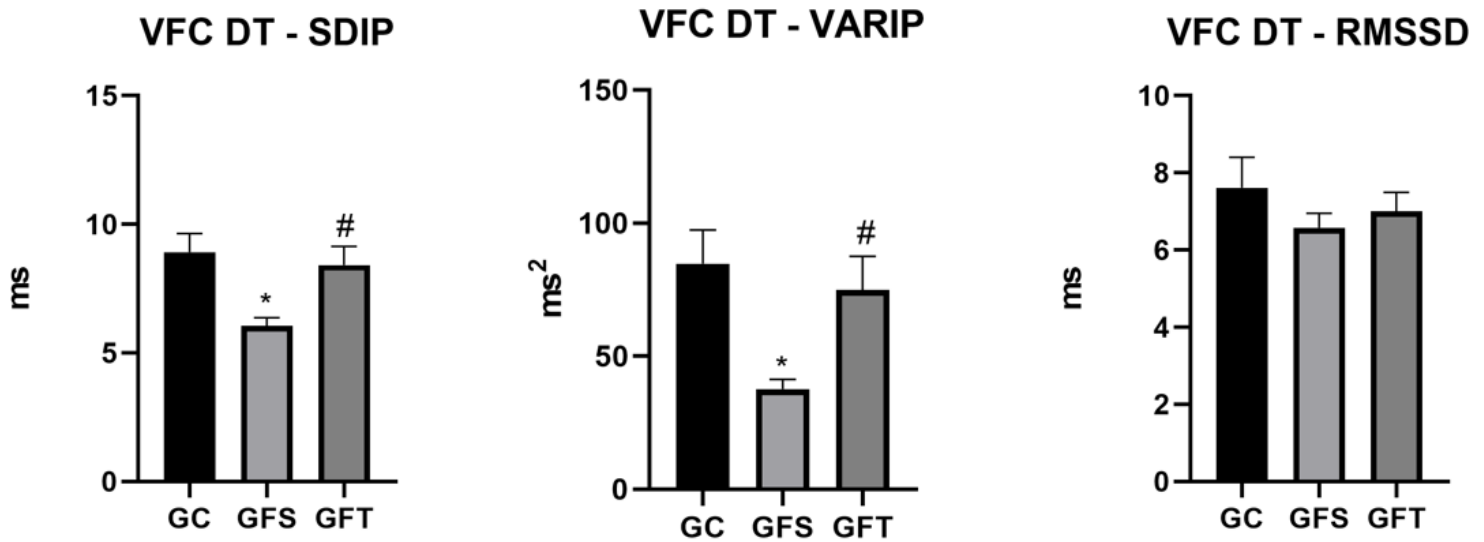


Figura 8 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. SDIP: desvio padrão do intervalo de pulso; VARIP: variância dos intervalos de pulso; RMSSD: raiz quadrada da média ao quadrado das diferenças sucessivas entre os intervalos de pulso. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário e GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

Em relação aos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, não foi observado diferença significativa entre os grupos para o componente VLF em valores absolutos (GC: $14,55 \pm 1,68$; GFS: $12,75 \pm 2,01$; GFT: $11,16 \pm 2,35$ ms²; $p = 0,519$). Já no LF absoluto, um indicativo da modulação simpática cardíaca, houve um aumento do GFS em comparação ao GC e ao GFT (GC: $2,11 \pm 0,28$; GFS: $4,31 \pm 0,82$; GFT: $2,28 \pm 0,48$ ms²; $p = 0,018$). Contudo, o componente HF em valores absolutos, um índice representativo da modulação vagal, não apresentou diferença entre os grupos (GC: $13,52 \pm 3,80$; GFS: $12,31 \pm 1,37$; GFT: $12,64 \pm 2,23$ ms²; $p = 0,943$) (Figura 9).

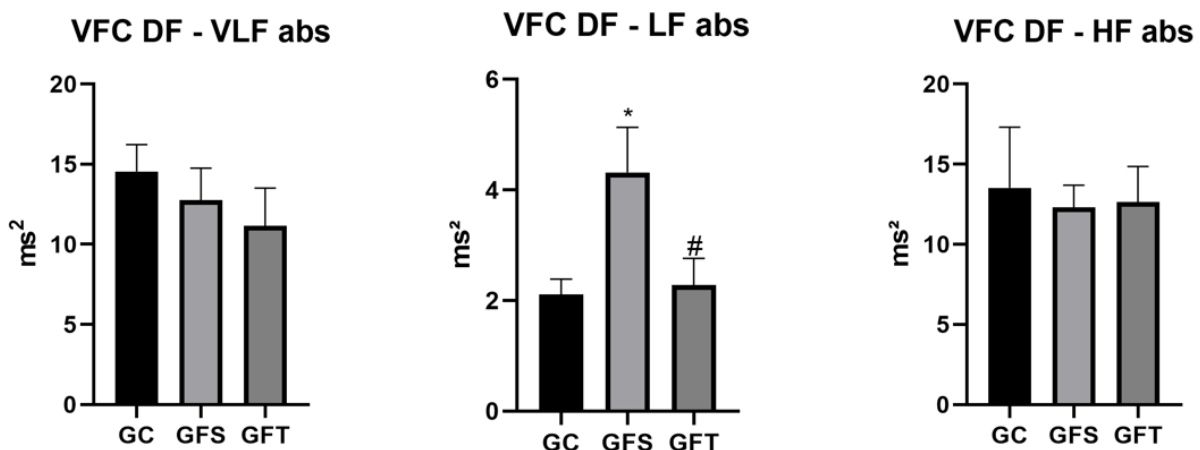


Figura 9 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. VLF abs: banda de muita baixa frequência em valores absolutos; LF: banda de baixa frequência em valores absolutos; HF: banda de alta frequência em valores absolutos. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário e GFT: grupo frutose treinado. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão. * $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS.

A tabela 3 apresenta os componentes da VFC em valores percentuais, o balanço simpátovagal e o power total. Para os valores percentuais das bandas VLF, LF e HF não houve diferença significativa entre os grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. Já, o balanço simpátovagal (LF/HF) foi maior no GFS em comparação ao GC e ao GFT, enquanto o Power Total não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3 - Variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência em valores percentuais, balanço simpátovagal e Power Total dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado

	GC	GFS	GFT	p
VLF %	35,14 $\pm$ 5,360	39,29 $\pm$ 3,350	40,17 $\pm$ 4,792	0,7116
LF %	9,286 $\pm$ 0,9689	14,26 $\pm$ 3,753	7,714 $\pm$ 0,7781	0,1661
HF %	48,22 $\pm$ 5,790	45,50 $\pm$ 4,093	55,83 $\pm$ 3,027	0,3673
LF/HF	0,1764 $\pm$ 0,02382	0,3059 $\pm$ 0,04840*	0,1823 $\pm$ 0,02197#	0,0228
Power Total	34,53 $\pm$ 7,563	27,56 $\pm$ 3,536	30,14 $\pm$ 4,056	0,6952

VLF%: banda de muita baixa frequência em valores percentuais; LF%: banda de baixa frequência em valores percentuais; HF%: banda de alta frequência em valores percentuais; LF/HF: balanço simpátovagal. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. TCM: teste de carga máxima. Variáveis numéricas expressas em média $\pm$ erro padrão.

* $p < 0,05$ vs. C; # $p < 0,05$ vs. GFS

7.7 Variabilidade da Pressão Arterial

A variabilidade da pressão arterial sistólica avaliada a partir do desvio padrão da PAS (SD PAS) e da variância da PAS (VAR PAS) não mostrou diferença entre os grupos. Já, no LF PAS (banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica), que é um indicativo da modulação simpática para os vasos, houve um aumento do GFS em comparação ao GC e ao GFT. (Tabela 4).

Tabela 4 - Variabilidade da pressão arterial sistólica dos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado

	GC	GFS	GFT	p
SD PAS (mmHg)	4,227 ± 0,4914	4,760 ± 0,3209	4,239 ± 0,09942	0,4015
VAR PAS (mmHg ²)	19,07 ± 3,981	23,28 ± 3,263	18,03 ± 0,8336	0,3727
LF PAS (mmHg ²)	3,756 ± 0,4709	5,704 ± 0,5068*	3,754 ± 0,2552#	0,0071

SD PAS: Desvio padrão da pressão arterial sistólica; VAR PAS: Variância da pressão arterial sistólica; LF PAS: Banda de baixa frequência da pressão arterial sistólica. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado. TCM: teste de carga máxima. Variáveis numéricas expressas em média ± erro padrão. *p < 0,05 vs. C; # p < 0,05 vs. GFS

7.8 Barorreflexo Espontâneo

O barorreflexo espontâneo, analisado por meio do índice alfa, não obteve diferença significativa entre os grupos (GC: 0,94 ± 0,11; GFS: 0,69 ± 0,073; GFT: 0,88 ± 0,11 ms/mmHg; p = 0,138) (Figura 10).

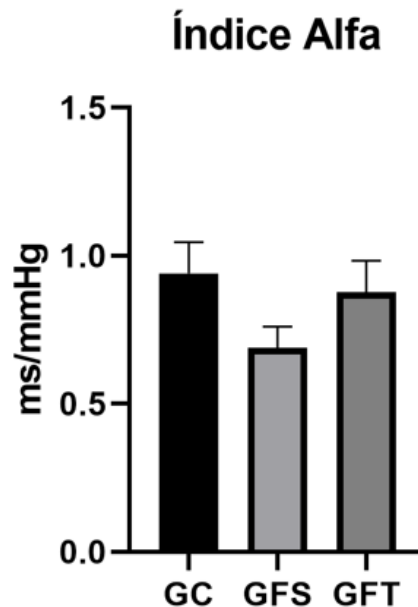


Figura 10 – Índice alfa nos grupos controle, frutose sedentário e frutose treinado. GC: grupo controle; GFS: grupo frutose sedentário; GFT: grupo frutose treinado.

8. DISCUSSÃO

A partir dos nossos resultados podemos observar que a sobrecarga de frutose promoveu diminuição do tecido adiposo branco, e melhorou a resistência à insulina, promovendo incremento nos níveis pressóricos, bem como foi capaz de ocasionar uma disfunção autonômica cardiovascular no GFS, que é evidenciada por meio da redução da VFC e do aumento da modulação simpática para o coração e para os vasos. Entretanto, o TR foi capaz de prevenir ou atenuar essas alterações deletérias observadas tanto nos parâmetros metabólicos quanto nos hemodinâmicos e autonômicos.

Há evidências na literatura que mostram aumento do peso corporal em animais que foram submetidos a sobrecarga de frutose (SATO MITO et al., 2009; AYDIN et al., 2014; SHELUDIAKOVA et al., 2012), bem como estudos onde o peso corporal não aumentou em decorrência da frutose (FARAH et al., 2016). Em nosso trabalho não foi observada nenhuma diferença no peso corporal entre os grupos estudados, porém por conta de um maior consumo de frutose e sem nenhuma intervenção de treinamento, o GFS obteve um peso de tecido adiposo maior em comparação aos outros, o que já era esperado diante do exposto de Sato Mito et al., (2009), que em seu estudo explicou que dietas com altos níveis de frutose associadas a alto teor de gordura, promovem um maior aumento do peso, da gordura abdominal, hiperglicemia e hiperinsulinemia.

Os animais de ambos os grupos que receberam frutose na água de beber realizaram uma troca no consumo de suas calorias, diminuíram de forma significativa o consumo de ração e por conta da sobrecarga de frutose houve um grande aumento do consumo de água. O que pode explicar essa mudança seria o aumento da demanda de mensageiros químicos por conta da sobrecarga de frutose, que trazem aos animais a sensação de prazer e recompensa, possivelmente através de alterações nos níveis de 5-HT (FEIJÓ et al., 2011).

Possivelmente por conta do alto consumo dos animais a este tipo de alimentação, podem estar conectado tanto os fatores “viciantes” dos mensageiros químicos, quanto o aumento da resistência à insulina e também da resistência a leptina como mencionado nos estudos de Aydin et al. (2014) e Sheludiakova et al. (2012), ao mesmo tempo que estes fatores se aliam a falta de intervenção física no grupo sedentário, o que impede também um aumento do gasto calórico do animal. Podemos ver no GFT que o treinamento foi capaz de reverter os ganhos de tecido adiposo, mesmo também tendo realizado o consumo da frutose concomitantemente ao treinamento resistido, mostrando que o treinamento foi capaz de promover um aumento do gasto calórico dos animais, o que preveniu os ganhos de TAB.

Portanto, assume-se que o principal efeito do TR sobre a composição corporal seja uma substituição da massa gorda para a muscular, tendo em vista a diminuição do tecido adiposo

ocasionada pelo gasto calórico ampliado devido ao aumento da massa muscular. Neste sentido, a manutenção de uma grande massa muscular conquistada com o TR pode reduzir os fatores de risco relacionados à obesidade, ou seja, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (STRASSER; ARVANDI; SIEBERT, 2012).

Estudos transversais mostram que a força muscular está inversamente relacionada à síndrome metabólica e também a mortalidade provocada pelas mais variadas causas. O TR é capaz de aumentar a massa muscular e reduzir a gordura abdominal e visceral, prejuízos já reconhecidos com o avançar da idade. Os possíveis mecanismos incluem, aumentos na taxa metabólica de repouso, assim como redução da lipogênese hepática. Dessa forma, o TR crônico através da redução da massa de gordura visceral, produz um efeito anti-inflamatório, criado por cada sessão de treino (STRASSER; ARVANDI; SIEBERT, 2012).

Em nosso estudo também foi demonstrado que não houve diferença significativa entre a glicemia e triglicérides dos animais, o que em partes se torna divergente do estudo de Bernardes et al. (2018), que demonstra um aumento dos triglicérides, enquanto os resultados de glicemia se assemelham aos de nosso estudo, mantendo a glicemia sem diferença significativa mesmo nos grupos que receberam a sobrecarga de frutose. Já o teste de KITT demonstra que houve um pequeno aumento na resistência à insulina dos animais do GFS, o que já é visto no estudo de Machi (2015) justamente como um efeito da sobrecarga de frutose e aumento de tecido adiposo branco, que ocasiona uma diminuição da sensibilidade e comunicação entre o GLUT-4 e o meio intracelular, não possibilitando assim a entrada e consumo da glicose. Isso nos demonstra uma tendência para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2, uma das patologias que compõem a SM. O treinamento novamente foi capaz de reverter e até mesmo melhorar a resistência à insulina do GFT em comparação ao GC, este mesmo resultado também é visto no estudo de Almeida et al. (2014).

O teste de carga máxima obteve resultados que eram esperados, sendo que o GFT foi capaz de desenvolver um aumento de carga no TCM. Em relação aos resultados hemodinâmicos, podemos perceber que a sobrecarga de frutose ocasionou efeitos deletérios na PA do GFS, um aumento tanto da PAD, PAS e PAM. Estes resultados corroboram com os achados de Bernardes et al. (2018) que mostra que a sobrecarga de frutose traz uma tendência ao aumento da PA, podendo promover assim hipertensão arterial que é uma das patologias que compõem a SM. Tal fato pode ser explicado pelo aumento da ação simpática nos vasos, o que de fato observamos em nosso estudo, que é moduladora de diferentes reflexos na pressão e também contribui para o crescimento da parede vascular, influenciando assim os fatores estruturais do vaso, atuando na regulação do calibre e reatividade vascular, do débito cardíaco e volume (IRIGOYEN et al, 2001). De fato, o estudo de Verma et al. (1999) corrobora o importante papel da ação simpática no aumento da pressão induzido por

consumo de frutose, uma vez que os pesquisadores demonstraram que ratos tratados com frutose e submetidos a simpatectomia apresentavam uma atenuação da elevação dos níveis pressóricos.

Já o treinamento resistido se mostrou eficiente em atenuar os efeitos deletérios na pressão arterial causados pelo consumo de frutose, sendo que os animais treinados não apresentaram aumento dos níveis pressóricos, bem como o treinamento conseguiu reverter o aumento da ação simpática nos vasos. Já na FC vemos que não houve uma diferença significativa, assim como também visto no estudo de Bernardes et al. (2018).

Referente aos dados de modulação autonômica, pode ser visto uma diminuição da VFC do GFS nos parâmetros SDIP e VARIP, enquanto o TR foi capaz de prevenir essas alterações, fato importante visto que uma diminuição na variabilidade da frequência demonstra uma suscetibilidade a possíveis disfunções cardíacas, como visto nos estudos de Vanderlei et al. (2009) e De Angelis et al. (2012), em que a principal descoberta foi que a disfunção do controle autonômico cardiovascular ocorreu antes de quaisquer alterações metabólicas.

Neste sentido, há diferentes estudos que já vem evidenciando que o exercício resistido promove melhora na função autônoma (BESNIER et al., 2017; SOUSA et al., 2017).

Os mecanismos pelos quais o TR melhora o controle autonômico responsáveis por este efeito, podem estar associados a ajustes nos mecanismos centrais de controle da PA. O treinamento físico tem sido associado a diversos ajustes cardiovasculares, como redução da resistência vascular periférica e remodelamento cardíaco, redução da pressão arterial e redução da FC. Desse modo, observamos que o TR também promoveu adaptações benéficas ao sistema cardiovascular, sendo capaz de atenuar essas alterações deletérias observadas tanto nos parâmetros metabólicos quanto nos hemodinâmicos e autonômicos. (SOUZA et al., 2017).

Os dados da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (VFC DF) corroboram com o exposto acima, demonstrando um aumento da atividade da banda de baixa frequência LF. Este, é um indicativo de maior modulação simpática como demonstrado de forma semelhante por De Angelis et al. (2012), que em seu estudo com ratas submetidas à sobrecarga de frutose por 8 semanas, indicou que o aumento do componente LF da VFC pode explicar o aumento da VFC total em camundongos que ingeriram frutose. A normalização do exacerbado tônus simpático cardíaco pode estar associada a bradicardia de repouso e, consequentemente, a redução do débito cardíaco. Fator não encontrado em nossos resultados, confirmado através da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (VFC-DT) no parâmetro RMSSD, um indicativo de modulação vagal, no qual, não apresentou diferença significativa. Além disso, também foi observado que o aumento no balanço simpatovagal do GFS em comparação aos outros dois grupos (GC e GTF),

sugere uma mudança no equilíbrio do sistema nervoso autônomo, ocasionando a hiperatividade simpática (De Angelis et al. 2012).

Assim como visto o aumento da modulação simpática na FC, podemos ver este mesmo resultado ocorrendo nos vasos, através do aumento que foi constatado do LF PAS que é um indicativo da modulação simpática para os vasos, corroborando com os resultados do estudo de De Angelis (2012), que com o objetivo de compreender os mecanismos envolvidos no aumento da PA em animais tratados com frutose, analisou a modulação do intervalo de pulso e pressão arterial sistólica. Contudo, observamos uma diminuição da modulação simpática para o coração e para os vasos do GFT, demonstrando que o treinamento resistido reverteu a disfunção que poderia ser ocasionada pela sobrecarga de frutose.

O índice alfa se manteve sem diferença significativa entre os grupos, porém este resultado diverge dos resultados do estudo de Bernardes et al. (2018) que demonstram que a sobrecarga de frutose, teve efeitos deletérios diminuindo a sensibilidade do barorreflexo dos grupos estudados. Contudo, vale ressaltar que o índice alfa é um indicativo da sensibilidade barorreflexa espontânea, que embora não tenha apresentado diferença significante entre os grupos, apresentou menores valores médios no GFS, sendo possível que se tivéssemos avaliado a resposta barorreflexa a drogas vasoativas, essa sensibilidade pudesse se mostrar alterada.

9. CONCLUSÃO

Podemos concluir então que a sobrecarga de frutose, embora não tenha ocasionado aumento do peso corporal dos animais, promoveu aumento do tecido adiposo branco e resistência à insulina, enquanto o treinamento resistido foi capaz de prevenir essas alterações.

Além disso, a administração de frutose na água de beber ocasionou aumento da PA, bem como disfunção autonômica cardiovascular, agindo principalmente na redução da VFC e no aumento da modulação simpática para o coração e para os vasos. O treinamento resistido foi capaz de atenuar e até mesmo prevenir muitos dos efeitos deletérios causados pela sobrecarga de frutose, atenuando o aumento nos níveis pressóricos, prevenindo a redução da VFC e impedindo que houvesse um aumento da modulação simpática cardiovascular. O treinamento também promoveu uma melhora no condicionamento físico dos animais.

Dessa forma, sugere-se que o treinamento resistido de intensidade moderada pode ser um grande aliado como tratamento e prevenção não farmacológica das alterações relacionadas à SM, promovendo assim uma melhora metabólica, hemodinâmica e da modulação autonômica cardiovascular.

10. BIBLIOGRAFIA

AGOSTINETE, R.R.; ANTUNES, B.M.M.; MONTEIRO, P.A.; SARAIVA, B.T.C.; JÚNIOR, I.F.F.; FERNANDES, R.A. Efeito do treinamento combinado na gordura abdominal e densidade conteúdo mineral ósseo em adolescentes obesos. **Arq. Ciênc. Saúde**, 2015 Abr/Jun; 22(2) 22-26.

ALMEIDA, R.S.; BÁGGIO, T.V.; JÚNIOR, C.A.S.; ASSUMPÇÃO, C.O. Efeito do treinamento de força em portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, Edição Suplementar 2, São Paulo, v.8, n.47, p.527-535. 2014.

AYDIN, S. et al. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. **Nutrition**. 2014;30(1):1-9.

BÄCKHED, F.; MANCHESTER, J.K.; SEMENKOVICH, C.F.; Gordon, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **PNAS**, v. 104, n. 3, p.979-984, Jan. 2007

BALBINOTT, A. W. et al. Dose-dependent autonomic dysfunction in chronic L-NAMEhypertensive diabetic rats. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 46, n. 5, p. 563-9, Nov 2005

BALDUCCI, S. et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutr, Metab Cardiovasc Dis** 2010; 20:608-17;

BERMUDES, A.M.L.M.; VASSALLO, D.V.; VASQUEZ, E.C.; LIMA, E.G. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em indivíduos normotensos submetidos a duas sessões únicas de exercício: resistido e aeróbio. **Arq Bras Cardiol**. 2003;82:57-64.

BERNARDES, N. et al. Baroreflex impairment precedes cardiometabolic dysfunction in an experimental model of metabolic syndrome: role of inflammation and oxidative stress. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 8578, 2018.

BESNIER, F. et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiopatients. **Ann Phys Rehabil Med**. 60(1):27-35. Jan, 2017.

BOAS, A.B.B.V. Como a educação física e exercício físico podem auxiliar no combate contra a obesidade em crianças e jovens. Trabalho de conclusão de graduação. **Faculdade Sant'ana – PR**, 2016.

BONORA, E. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 374-378, 1989.

BONFIM, M.R.; OLIVEIRA, A.S.B.; AMARAL, S.L.; MONTEIRO, H.L. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos evidências recentes das respostas musculares. **Arq Bras Cardiol**. 2014;

BOROVIKOVA, L.V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, n. 6785, p. 458, 2000.

BRESTOFF, J.R.; ARTIS, D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. **Nature Immunology**, v. 14, n. 7, p.676, 2013.

CAMBRI, L.T.; SOUZA, M.; MANNRICH, G.; CRUZ, R.O.; GEVAERD, M.S. Perfil lipídico, dislipidemias e exercícios físicos. **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.**, v. 8, n. 3, p. 100-106, 2006

CARBAJO-PESCADOR, S. et al. Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. **Disease models & mechanisms**, v. 12, n. 5, p. dmm039206, 2019.

CIOLAC E.G.; GUIMARÃES G.V. Exercício físico e Síndrome Metabólica: artigo de revisão. **Rev Bras Med Esporte**, v.10, n.4, 2004.

CONTI, F.F. et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 309, n. 12, p. R1532-R1539, 2015

COOK, M.D.; ALLEN, J.M.; PENCE, B.D. et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. **Immunol.Cell Biol.** 2016 Feb;94(2):158-63.

CUNHA, E.S.; MIRANDA, P.A.; NOGUEIRA, S.; COSTA, E.C.; SILVA, E.P.; FERREIRA, G.M.H. Intensidade de treinamento resistido e pressão arterial de idosas hipertensas. **Rev Bras Med Esporte** – Vol. 18, No 6 – Nov/Dez, 2012.

CRONIN, O.; KEOHANE, D.M.; MOLLOY, M.G.; SHANAHAN, F. The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. **QJM.** 2017 Oct 1;110(10):629-637.

DA PALMA, R.K. et al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 121, n. 4, p. 1032-1038, 2016.

DANEV, S. et al. Relationship between heart rate variability and hypercholesterolaemia. **Cent Eur J Public Health**, v. 5, n. 3, p. 143-6, Sep 1997.

DE ANGELIS, K.; SENADOR, D.D.; MOSTARDA, C.; IRIGOYEN, M.C.; MORRIS, M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2012 Apr 15;302(8):R950-7

DE ANGELIS, K. et al. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, n. 6, p. 635-41, Jun 2000.

ESCRIVÃO, M.A.M.S.; OLIVEIRA, F.L.C.; TADDER, J.A.A.C.; LOPEZ, F.A. Obesidade exógena na infância e na adolescência. **J. pediatr.** (Rio J.). 2000; 76 (Supl.3):S305-S310: obesidade, epidemiologia, diagnóstico, prognóstico.

EVANS, C.C. et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92193, 2014.

FARAH, V.M. et al. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Braz J Med Biol Res.** 1999 Mar;32(3):361-9.

FARAH, D. et al. Exercise Training Prevents Cardiovascular Derangements Induced by Fructose Overload in Developing Rats. **PLoS One**. 2016 Dec 8;11(12):e0167291.

FEIJÓ, F.M.; BERTOLUCCI, M.C.; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev Assoc Med Bras** 2011; 57(1):74-77.

FERRARI, C.K.B. Atualização: Fisiopatologia e Clínica da Síndrome Metabólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 4, 2007.

FIGUEROA, A.; KINGSLEY, J.D.; MCMILLAN, V.; PANTON, L.B. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clin Physiol Funct Imaging** (2008); 28: 49– 54

FISCHER, M.M. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. **J Strength Cond Res**. 2001; 15:210-6.

FORJAZ, C.L.M.; REZK, C.C.; MELO, C.M.; SANTOS, D.A.; TEIXEIRA, L.; NERY, S.S.; TINUCCI, T. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contraindicação. **Rev Bras Hipertens** 10: 119-124, 2003.

FORTI, L.N.; VAN ROIE, E.; NJEMINI, R.; COUDYZER, W.; BEYER, E.U.; DELECLUSE, C.; BAUTMANS, I. Effects of resistance training at different loads on inflammatory markers in young adults. **Eur J Appl Physiol**. 2017 Mar;117(3):511-519.

FU, Q. I.; LEVINE, B.D. Exercise and the autonomic nervous system. In: Handbook of clinical neurology. **Elsevier**, 2013. p. 147-160.

FUCHS, T. et al. Animal models in metabolic syndrome. **Rev Col Bras Cir** 45(5):e1975, 2018.

GOMES, K.M.S.; GIOMO, A.M.F.; ARAÚJO, F.M.C.; NAVARRO, A.C. Benefícios do treinamento de força para diabéticos mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo. v. 3. n. 18. p. 518-528. Nov/Dez. 2009.

GONZALEZ-GONZALEZ, C.; GIBSON, T.; JAUREGI, P. Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5. **International Journal of Food Microbiology**, v. 167, Oct 2013, P.131-137.

GUIDO, M.; LIMA, R.M.; BENFORD, R.; LEITE, T.K.; PEREIRA, R.W.; OLIVEIRA, R.J. Efeitos de 24 semanas de treinamento resistido sobre índices da aptidão aeróbia de mulheres idosas. **Rev. Bras. Med. Esporte**. 2010;16(4):259-63.

GUO, X.; et al. Development of a real-time PCR method for Firmicutes and Bacteroidetes in faeces and its application to quantify intestinal population of obese and lean pigs. **Lett Appl Microbiol** 47(5): 367–373, 2008.

GUTTIERRES, A.P.M.; MARINS, J.C.B. Os efeitos do treinamento de força sobre os fatores de risco da síndrome metabólica. **Rev Bras Epidemiol** 2008; 11(1): 147-58.

HARTSTRA, A.V.; BOUTER, K.E.C.; BÄCKHED, F.; NIEUWDORP, M. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, p.159-165, Jan. 2015.

IRIGOYEN, M.C. et al.; Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. **Hypertension**, v.46, n.4, p.998-1003, 2005.

IRIGOYEN, M.C; CONSOLIM-COLOMBO, F.M; KRIEGER, E.M. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. **Rev Bras Hipertens** 8: 55-62, 2001.

ISHISE, H. et al. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in conscious dogs with heart failure. p. 1234–1241, 2008.

JANNIG, P.R.; CARDOSO, A.C.; FLEISCHMANN, E.; COELHO, C.W.; CARVALHO, T. Influência da ordem de execução de exercícios resistidos na hipotensão pós-exercício em idosos hipertensos. **Rev. Bras. Med. Esporte** vol.15 no.5 Niterói Sept/Oct. 2009.

JIN, C.H.; RHYU, H.S.; KIM, J.Y. The effects of combined aerobic and resistance training on inflammatory markers in obese men. **J Exerc Rehabil**. 2018 Ago 24; 14 (4): 660-665.

KARASON, K. et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. **Am J Cardiol**, v. 83, n. 8, p. 1242-7, Apr 15 1999.

KINGSLEY, J.D.; FIGUEROA, A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 36, n. 3, p. 179-187, 2016.

LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators**. *Lancet*, v. 351, n. 9101, p. 478-84, Feb 14 1998.

LEY, R.E.; TURNBAUGH, P.J.; KLEIN, S.; GORDON, J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature** 2006 Dec 21;444(7122):1022-3.

LIAO, D. et al. Multiple Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Care**, v. 21, n. 12, p.2116-2122, December 1, 1998 1998.

LIZARDO, J.H.F.; SIMÕES, H.G. Efeitos de diferentes sessões de exercícios resistidos sobre a hipotensão pós-exercício. **Rev Bras Fisioter**. 2005;9:289-95.

LOPES, W.A.; LEITE, N.; DA SILVA, L.R.; BRUNELLI, D.T.; GÁSPARI, A.F.; RADOMINSKI, R.B.; CHACON-MIKAHIL, M.P.; CAVAGLIERI, C.R. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. **J Sports Sci**. 2016 Oct;34(20):1902-12.

MACHI, J.F. Influência do treinamento físico em parâmetros cardíacos, vasculares, inflamatórios e de estresse oxidativo em um modelo de menopausa e síndrome metabólica no envelhecimento. **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 2015.

MATSUMOTO, M. et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 72, n. 2, p. 572-576, 2008.

MAZIDI, M.; REZAIE, P.; KENGNE, A.P.; MOBARHAN, M.G.; FERNS, G.A.; Gut microbiome and metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews** 10s (2016) s150-s157

MOSTARDA, C.T. et al. Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico Hypertension and autonomic modulation in olders: role of exercise training. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 16, n. 1, p. 55-60, 2009.

MOSTARDA, C.T. et al. Low intensity resistance training improves systolic function and cardiovascular autonomic control in diabetic rats. **J Diabetes Complications**. 2014;28(3):273-8.

MOTIANI, K.K. et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. **Med. & Sci. in Sports & Exerc**. 2019

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. **NIH Publications**, n. 01-3305, 2001.

OLIVEIRA, M.M.; DAMASCENO, V.O.; LIMA, J.R.P.; GALIL, A.G.S.; SANTOS, E.M.R.; NOVAES, J.S. Efeito hipotensivo de exercícios resistidos realizados em diferentes intensidades em idosos. **Rev Bras Cardiol**. 2011;24(6):354-61.

O'SULLIVAN, O.; CRONIN, O.; CLARKE, S.F. et al. Exercise and the microbiota. **Gut Microbes**. 2015;6(2):131-6.

PAES, S.T; MARINS, J.C.B; ANDREAZZI, A.E. Efeitos metabólicos do exercício físico na obesidade infantil: uma visão atual. **Associação de Pediatria de São Paulo**, 2014.

PASTER, B.J. et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. **J. Bacteriol**. 183(12), 3770–3783 2001.

PAVLOV, V.A. et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. **Molecular medicine**, v. 9, n. 5-8, p. 125-134, 2003.

PESCATELLO, L.S.; FRANKLIN, B.A.; FAGARD, R.; FARGUHAR, W.B.; KELLEY, G.A.; RAY, C.A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**. 2004;36:533-53.

PETRIZ, B.A. et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. **BMC Genomics** 2014, 15:511

PÓVOA, T.I.R.; JARDIM, P.C.B.V.; SOUSA, A.L.L.; JARDIM, T.S.V.; SOUZA, W.K.S.B.; JARDIM, L.S.V. Treinamento aeróbio e resistido, qualidade de vida e capacidade funcional de hipertensas. **Rev Bras Med Esporte**, Vol. 20, No 1 – Jan/Fev, 2014.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, p. 59, 2010.

QUEIPO-ORTUÑO, M.I. et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e65465, 2013.

RECINE, E.; RADAELLI, P. *Obesidade e desnutrição*. Brasília, 2002.

Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/obesidade_desnutricao.pdf>. Acesso em: 29 maio 2017.

REIS, J.P.C.; ALMEIDA, K.S.; SOUZA, R.A.S.; SOUSA, M.S.S.R. Efeito do treinamento resistido com diferentes intensidades na pressão arterial em hipertensos. **Internacional Journal of Cardiovascular Sciences**. 2015;28(1):25-34

ROCHA, M.C.; STABENOW, W.R.; JACOBINO, A.G.; OLIVEIRA, A.B.; BRESSAN, J.C.M.; FILHO, A.D.R.; VOLTARELLI, F.A.; JUNIOR, R.C.V. Treinamento físico combinado melhorou o perfil lipídico e reduziu a PA de idosos com doenças crônicas não transmissíveis. **Rev. Corpoconsciência**, Cuiabá-MT, vol. 20, n. 01, p. 38-45, jan./abr. 2016.

RODRIGUES, T.; GARCIA, G.C. **ANVISA Rev. de Saúde e Economia** 6ª Ed. Out/2011.

SANCHES, I.C. et al. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. **Int J Sports Med**. 2014;35(4):323-9

SANTOS, G.M.; MONTREZOL, F.T.; PAULI, L.S.S.; SARTORI-CINTRA, A.R.; COLANTONIO, E.; GOMES, R.J.; MARINHO, R.; MOURA, L.P.; PAULI, J.R. Programa de treinamento físico resistido ondulatório aumenta a força máxima de idosos diabéticos tipo 2. **Einstein**. 2014;12(4):425-32.

SARDELI, A.V.; TOMELERI, C.M.; CYRINO, E.S.; FERNHALL, B.; CAVAGLIERI, C.R.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. **Exp Gerontol**. 2018 Oct 1;111:188-196.

SATO MITO, N.; SUZUI, M.; YOSHINO, H.; KABURAGI, T.; SATO, K. Long term effects of high fat and sucrose diets on obesity and lymphocyte proliferation in mice. **J Nutr Health Aging**. 2009;13(7):602-6.

SANCHES, I. C.; CONTI, F. F.; SARTORI, M.; IRIGOYEN, M. C.; DE ANGELIS, K. Standardization of resistance exercise training: Effects in diabetic ovariectomized rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 35, n. 4, 2014. DOI: 10.1055/s-0033-1351254.

SOARES, P. et al. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 113, n. 1–2, p. 24–31, 2004.

SOUZA, R. R. et al. Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. *Braz J Phys Ther*. 21(4):244-250. Jul – Aug, 2017.

SCHAAN, B. D. et al. Relationship between cardiovascular dysfunction and hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 12, p. 1895-902, Dec 2004.

SCUSSOLIN, T. R.; NAVARRO, A. C. Resistance training, a valid alternative in the treatment of the obesity. **Rev. Bras. de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. v.1, n. 6, p. 74-83, Nov/Dez. 2007.

SHELUDIAKOVA, A.; ROONEY, K.; BOAKES, R.A. Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. **Eur J Nutr**. 2012;51(4):445-54.

SILVA, A.G.R.; SILVA, A.S.; SANTOS, M.A.P.; SILVA, M.F.L.; MEDEIROS, E.K.M. Treinamentos de RML e hipertrofia apresentam o mesmo grau de segurança em relação ao comportamento glicêmico em mulheres idosas diabéticas do tipo II. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v. 9, n. 4, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84 (Suplemento I), 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **Rev. Hipertensão** Vol. 2, 2016, XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão.

SOUZA, S.B.C., et al.; Role of Exercise Training in Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Mortality in Diabetic Ovariectomized Rats. **Hypertension** 786–91; 2007.

STRASSER, B.; SCHOBERSBERGER, W. Evidence for Resistance Training as a Treatment Therapy in Obesity. **Journal of Obesity**, 2011.

STRASSER, B.; M. ARVANDI ; U. SIEBERT. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. **Obes Rev**. 2012.

TEIXEIRA, B.C.; LOPES, A.L.; MACEDO, R.C.O.; CORREA, C.S.; RAMIS, T. R.; RIBEIRO, J.L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **J Vasc Bras**. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115.

TSAI, F.; COYLE, W.J. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? **Curr Gastroenterol Rep** 2009; 11 (4): 307-13

TURNBAUGH, P.J.; BACKHED, F.; FULTON, L.; GORDON, J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. **Cell Host.Microbe** 2008 Apr 17;3(4):213-23

TURRI-SILVA, N. et al. Effects of resistance training protocols on nonlinear analysis of heart rate variability in metabolic syndrome. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 8, 2018.

VANDERLEI, L.C.M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2009; 24(2): 205-217

VATANI, D. S; AHMADI, S; DEHRASHID, K. A; GHARIBI, F. Changes in cardiovascular risk factors and inflammatory markers of young, healthy, men after six weeks of moderate or high intensity resistance training. **J Sports Med Phys Fitness**. 2011 Dec;51(4):695-700.

VERMA, S.; SKARSGARD, P.; BHANOT, S.; YAO, L.; LAHER, I.; MCNEILL, J.H. Reactivity of mesenteric arteries from fructose hypertensive rats to endothelin-1. **Am J Hypertens**. 1999 10:1010–1019.

WONG, A.; SANCHEZ-GONZALEZ, M.A.; FILHO, W.M.; KWAK, Y.S.; PARQUE, S.Y. The Effects of a 12-Week Combined Exercise Training Program on Arterial Stiffness, Vasoactive Substances, Inflammatory Markers, Metabolic Profile, and Body Composition in Obese Adolescent Girls. **Pediatr Exerc Sci**. 2018 1 de novembro; 30 (4): 480-486.

ZABAGLIA, R.; ASSUMPÇÃO, C.O.; URTADO, C.B.; SOUZA, T.M.F. Efeito dos exercícios resistidos em portadores de Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**. São Paulo. Vol.3. Núm.18. p.547-558. 2009.

ZUTTIN, R.S.; MORENO, M.A.; CÉSAR, M.C.; MARTINS, L.E.B.; CATAI, A.M.; SILVA, E. Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca nas posturas supina e sentada de homens jovens sedentários. **Rev Bras Fisioter**, São Carlos, v. 12, n. 1, p. 7-12, jan./fev. 2008.

ANEXOS

ANEXO I

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA DE USO EM ANIMAIS

São Paulo, 13 de dezembro de 2019

Ao responsável pelo projeto 049/2019

Ref. Projeto 049/2019

Informamos que na reunião de 06 de Dezembro de 2019 a CEUA considerou APROVADO o projeto 049/2019 intitulado: Efeitos preventivos do treinamento resistido nas alterações metabólicas, hemodinâmicas, autonômicas, inflamatórias e na microbiota intestinal em um modelo experimental de síndrome metabólica.

Sem mais para o momento,

Atenciosamente



Érico Chagas Caperuto

Coordenador do CEUA - USJT