



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

SANTIAGO TAVARES PAES

**EFEITOS DA ADRENOMEDULAÇÃO E DO TREINAMENTO FÍSICO NO
DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA RICA EM
CARBOIDRATOS EM RATOS**

JUIZ DE FORA
2013

SANTIAGO TAVARES PAES

**EFEITOS DA ADRENODEMEDULAÇÃO E DO TREINAMENTO FÍSICO NO
DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA RICA EM
CARBOIDRATOS EM RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) em parceria com a Universidade Federal de Viçosa (UFV), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Educação Física por Santiago Tavares Paes.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Eliza Andreazzi

JUIZ DE FORA
2013

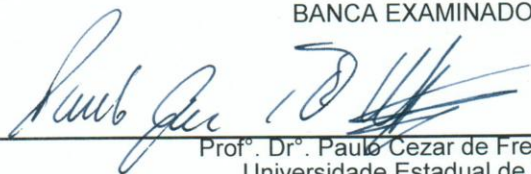
SANTIAGO TAVARES PAES

EFEITOS DA ADRENODEMEDULAÇÃO E DO TREINAMENTO FÍSICO NO
DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA RICA EM
CARBOIDRATOS EM RATOS

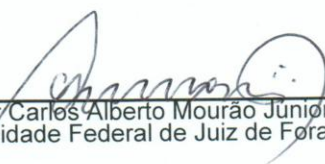
Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) em parceria com a Universidade Federal de Viçosa (UFV), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Educação Física por Santiago Tavares Paes

APROVADA EM 11/12/13

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Paulo Cezar de Freitas Mathias
Universidade Estadual de Maringá



Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora



Orientadora: Prof.ª. Dr.ª. Ana Eliza Andreazzi
Universidade Federal de Juiz de Fora

*"De um filho, para o pai.."
A palavra ainda ecoa...*

AGRADECIMENTOS

Aos meu pais Nilce Correia e Paulo Teófilo Tavares Paes (*In memoriam*), que sempre selaram por mim e foram os responsáveis pela minha educação e caráter. Palavras não descrevem o sentimento, vocês sabem disso... Te amo Mamãe!

Às minhas irmãs, Chaiana e Paola pelo constante incentivo e apoio.

À Fernanda, pelo carinho, cumplicidade e amizade. Por toda atenção e cuidado. Pelo incentivo e suporte, mas principalmente por ser tão companheira.

À professora e amiga Ana Eliza Andreazzi, pela dedicação, carinho e comprometimento em me orientar, pelo incentivo, por me fazer acreditar e pelos ensinamentos, dos quais levo pra vida toda! "*Valeu Mano !*"

Ao Professor Mourão, muito obrigado por toda ajuda, disponibilidade e carinho. Você é um grande exemplo de caráter e personalidade.

À professora Laura, "companheira de laboratório", muito obrigado pelos ensinamentos, sugestões e críticas, sou grato a cada palavra que você disse, me acrescentou muito ao longo dessa jornada.

À professora Elizabeth Lemos Chicourel, por ter sido a primeira a estender a mão, e me mostrar um mundo de possibilidades acadêmicas, toda história tem um início...

Ao professor Henrique Novais Mansur, pelas oportunidades, credibilidade e pela amizade. Que se estenda por muitos anos.

À professora Maria Elisa Caputo Ferreira, pelo ensino através do bom humor, pelas oportunidades, pelo aprendizado e pelo incentivo constante... que muito me fez crescer.

Ao professor Marcelão Matta, grande *pernudo*...cuja simplicidade e grandiosidade me faz constantemente questionar: Afinal, o que nos faz feliz?...Muito grato a ti...

Ao professor *sensei* Jeferson Vianna, pelas oportunidades, pelo incentivo o por fazer acreditar que o horizonte vai bem mais além do que podemos enxergar...

Ao professor e amigo Leonardo Fortes, pela parceria, pela pesquisa e sagacidade...porque o mundo só é pequeno pra quem o enxerga dessa maneira...

Aos companheiros de laboratório Bruno, Cássio, Klaus, Marcos, Ricardo, Tamiris e Thayane pelo companheirismo, pelo aprendizado e por se fazer presentes na luta do dia-a-dia.

Aos amigos do Laboratório de Biologia Celular da UFJF.

Aos amigos do Laboratório de Biologia Celular e Molecular da UFJF.

Aos amigos do Laboratório de Glicoconjugados da UFJF.

Aos amigos do laboratório de biologia celular da secreção da UEM.

Aos amigos da *Ph service*, pelo carinho, pelo cafezinho, pela alegria, pela “prosa”, pela lição de vida e por sempre permitir a limpeza do laboratório... muito obrigado, Dona Maria, Edinho, Seu Jorge, Messi e Cia.

Aos amigos do restaurante universitário pelo ‘pedacinho adicional’ de carne durante as refeições diárias mas principalmente pelo carinho e bom humor, sem dúvida uma pessoa sem amor é uma pessoa sem nada.

Aos que sempre ouviram e incentivaram meus sonhos... A vida de um homem é feita de sonhos... porém, um homem sem sonhos é um homem sem vida...

E a Capes e Fapemig pela bolsa de estudos, fator muito importante durante esse período de grande dedicação e comprometimento.

RESUMO

O presente estudo objetivou: 1) Verificar se o procedimento da adrenodemedulação contribui para potencializar o efeito da dieta rica em carboidratos simples no desenvolvimento da obesidade; 2) Comparar os efeitos do exercício físico crônico, iniciado aos 35 dias de vida, sobre a glicemia e colesterol total de ratos obesos e controles adrenodemedulados ou falso operados; 3) Avaliar se a diminuição do conteúdo das catecolaminas exerce influência no desempenho físico. Os animais foram distribuídos em 2 grupos controles e obesos, e divididos em 4 subgrupos falso operados e adrenodemedulados, exercitados ou sedentários. A indução da obesidade pelo consumo de ração rica em carboidrato iniciou-se aos 21 dias de vida e a adrenodemedulação ocorreu aos 22 dias de vida. O protocolo de exercício físico realizado foi o de corrida em esteira com intensidade e volume incrementais, durante 8 semanas, 5 vezes por semana. Os animais foram eutanasiados aos 92 dias de vida. Avaliou-se o consumo alimentar, peso corporal, índice de Lee, gorduras perigonadal e retroperitoneal, catecolaminas, teste de esforço, glicemia e colesterol. Na análise inferencial, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de três fatores com o intuito de testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico sobre as variáveis dependentes, seguido da ANOVA de um fator para comparar a diferença entre essas variáveis. Os animais com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos apresentaram valores de consumo alimentar mais elevados que os animais controles, o que culminou num aumento 25% maior de peso corporal cujo reflexo foi observado pelo índice de Lee mais elevados que os animais com dieta padrão; essas diferenças foram independentes da adrenodemedulação. Ademais, tanto os valores de gordura perigonadal e retroperitoneal quanto glicemia e colesterol total se mostraram aumentados nos animais obesos, sendo que, para essas variáveis a adrenodemedulação mostrou-se capaz de influenciar significativamente no potencial aumento dos valores apresentados. Por outro lado o treinamento físico mostrou-se capaz de atenuar tais valores. As catecolaminas dos animais adrenodemedulados mostraram-se aproximadamente 100 vezes mais baixas que os grupos falso operados, dado que demonstra a efetividade da cirurgia; entretanto, o desempenho no teste de esforço dos animais adrenodemedulados não se mostrou diferente de seus pares falso

operados, exercitados ou não. Portanto, concluímos que a variável desempenho físico não parece ter sido influenciada pela presença das catecolaminas adrenais. Além disso, sugerimos que a dieta rica em carboidratos quando associada à ausência das catecolaminas adrenais promove maior adiposidade em ratos. O treinamento físico atenua a composição corporal, glicemia e colesterol total independentemente da dieta. Contudo, a adrenodemedulação parece impedir uma redução mais pronunciada dos níveis de glicemia e colesterol.

Palavras-chave: Dieta rica em carboidratos; Adrenodemedulação; Catecolaminas; Treinamento Físico; Obesidade; Ratos.

ABSTRACT

The present study aimed to: 1) Verify if the adrenaldemedullation procedure contributes to potentiate the effect of high-sugar diet during the development of obesity; 2) Compare the effects of chronic exercise, initiated at 35 days of life on blood glucose and total cholesterol of obese and controls sham or adrenaldemedullated rats; 3) Evaluate if the lack of adrenal catecholamine influences physical performance. Animals were distributed into 2 groups of obese and lean rats, and then divided into 4 subgroups sham and adrenaldemedullated, exercised or sedentary. At 21 days old, obesity was induced by high-sugar diet and, adrenaldemedullation was performed at 22 days of life. Exercise protocol performed was treadmill running with incremental intensity and volume, 5 times a week during 8 weeks. Animals were euthanized at 92 days and it were evaluated food intake, body weight, Lee index, retroperitoneal and perigonadal fat pads, total adrenal catecholamine content, performance test, blood glucose and total cholesterol. It was used three-way ANOVA to test the effects of diet, exercise training and adrenaldemedullation on dependent variables followed by one-way ANOVA to compare the difference among variables. High-sugar diet obese groups presented higher values of food intake than control animals, resulting in an increase of 25 % on body weight and higher Lee Index independent of adrenaldemedullation. Moreover, retroperitoneal and perigonadal fat pad, blood glucose and total cholesterol values were enhanced in high-sugar obese animals and potentiated by adrenaldemedullation. On the other hand, physical training was able to attenuate those parameters. Adrenaldemedullated rats, control and obese ones, showed 100 times lower adrenal catecholamine than sham groups, which demonstrates the effectiveness of the surgery. Therefore, the variable physical performance does not appear to be influenced by the presence of adrenal catecholamine. Moreover, we suggest that the high-carbohydrate diet when associated to the absence of adrenal catecholamines promotes greater adiposity in rats. Physical training reduces body composition, blood glucose and total cholesterol levels regardless of diet. However, adrenaldemedullation seems to prevent a more pronounced reduction of blood glucose and cholesterol on trained rats.

KEYWORDS: High-sugar diet; Adrenaldemedullation; Catecholamine; Physical Training; Obesity; Rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição dos Grupos Formados	46
Figura 2	Delineamento do Estudo.....	49
Figura 3	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a área sob a curva do Consumo Alimentar de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	57
Figura 4	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a área sob a curva da Progressão do Peso Corporal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	59
Figura 5	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Peso Corporal aos 92 dias de vida de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	61
Figura 6	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre comprimento Naso-Anal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	62
Figura 7	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Índice de Lee de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	64
Figura 8	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o percentual de Gordura Perigonadal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	67
Figura 9	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o percentual de Gordura Retroperitoneal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	70
Figura 10	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Teste de Esforço Pré-Treinamento de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	71
Figura 11	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Teste de Esforço Pós-Treinamento de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	74
Figura 12	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o peso das Glândulas Adrenais de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	75

Figura 13	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a concentração das Catecolaminas Adrenais de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	77
Figura 14	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a Glicemia de Jejum de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	81
Figura 15	Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Colesterol Total de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da Obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde.....	21
Tabela 2	Composição da Dieta Rica em Carboidratos.....	44
Tabela 3	Protocolo de Treinamento Físico.....	49
Tabela 4	Dados Descritivos das variáveis Amostrais e efeito das Interações da Dieta, Cirurgia de Adrenodemedulação, Treinamento Físico ou entre os 3 fatores.....	53
Tabela 5	Correlação entre Catecolaminas e Gordura Perigonadal, Gordura Retroperitoneal e Teste de Esforço Pós-Treinamento	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11 βHD1	<i>Onze Beta Hidróxisteróide Desidrogenase tipo 1</i>
AMP	<i>Adenosina Monofosfato</i>
AMP_c	<i>Adenosina Monofosfato Cíclica</i>
AMPK	<i>Adenosina Monofosfato Quinase</i>
ANOVA	<i>Análise de Variância</i>
ATP	<i>Adenosina Trifosfato</i>
AUC	<i>Area Sob a Curva</i>
CA_dEXE	<i>Controle Adrenodemedulado Exercitado</i>
CA_dSED	<i>Controle Adrenodemedulado Sedentário</i>
CAT	<i>Catecolaminas</i>
CF_oEXE	<i>Controle Falso Operado Exercitado</i>
CF_oSED	<i>Controle Falso Operado Sedentário</i>
CAN	<i>Comprimento Naso-Anal</i>
CoA	<i>Coenzima A</i>
COL	<i>Colesterol</i>
EPM	<i>Erro Padrão da Média</i>
G	<i>Gramas</i>
GLI	<i>Glicose</i>
GLUT-4	<i>Transportador de Glicose do Tipo 4</i>
GP	<i>Gordura Perigonadal</i>
GR	<i>Gordura Retroperitoneal</i>
HDL	<i>Lipoproteína de Alta Densidade</i>
IKK β	<i>Proteína Quinase IK do tipo Beta</i>
IL	<i>Índice de Lee</i>
IL-10	<i>Interleucina 10</i>
IL-1β	<i>Interleucina 1 Beta</i>
IL-6	<i>Interleucina 6</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corporal</i>
Kgm	<i>Kilogramas por Metros</i>
LDL	<i>Lipoproteína de Baixa Densidade</i>
m/min	<i>Metros por Minutos</i>

Min	<i>Minutos</i>
mRNA	<i>Acido Ribonucléico Mensageiro</i>
MSG	<i>Glutamato Monossódio</i>
NF-K β	<i>Fator de Transcrição Nuclear Kappa Beta</i>
Nm	<i>Nanogramas</i>
ObAdEXE	<i>Obeso Adrenodemedulado Exercitado</i>
ObAdSED	<i>Obeso Adrenodemedulado Sedentário</i>
ObFoEXE	<i>Obeso Falso Operado Exercitado</i>
ObFoSED	<i>Obeso Falso Operado Sedentário</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PGC1- α	<i>Proteína Co-ativadora de Transcrição 1 Alfa</i>
PPC	<i>Progressão do Peso Corporal</i>
SPSS	<i>Statistical Package Software standard</i>
TE Pós	<i>Teste de ESforço Pós-Treinamento</i>
TE Pré	<i>Teste de Esforço Pré-Treinamento</i>
TLR	<i>Receptor do tipo " Toll Like"</i>
TNF-α	<i>Fator de Necrose Tumoral Alfa</i>
UCP	<i>Proteina Desacopladora</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1 <i>Obesidade: Origem, Classificação e Epidemiologia</i>	20
3.2 <i>Obesidade Infantil</i>	23
3.3 <i>Programação Metabólica</i>	24
3.4 <i>A influência da Dieta na Obesidade</i>	25
3.5 <i>Obesidade como Doença Inflamatória</i>	27
3.6 <i>Tecido Adiposo e Inflamação</i>	28
3.7 <i>Obesidade e Disfunção Hipotalâmica</i>	30
3.8 <i>Atividade Nervosa Autonômica e Obesidade</i>	31
3.9 <i>Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus do tipo 2 e Medidas de Prevenção</i>	33
3.10 <i>Influência das Catecolaminas e Sistema Simpatoadrenal na Obesidade</i>	35
3.11 <i>Glicocorticosteróides e Obesidade</i>	37
3.12 <i>Sedentarismo, Exercício Físico e Tratamento Não Medicamentoso da Obesidade</i>	38
4 MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 <i>Obtenção dos Animais</i>	44
4.2 <i>Indução da Obesidade e Adrenodemedulação</i>	44
4.3 <i>Distribuição dos Grupos Experimentais</i>	46
4.4 <i>Adaptação, Treinamento Físico e Teste de Esforço</i>	47
4.5 <i>Eutanásia e Coleta das Amostras</i>	50
4.6 <i>Avaliação da Glicemia e Colesterol</i>	51
4.7 <i>Avaliação das Catecolaminas Adrenais</i>	51
4.8 <i>Análise Estatística</i>	52
5 RESULTADOS	53
6 DISCUSSÃO	84
7 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS	107
ANEXOS	123

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada por uma desordem hormonal e metabólica, estado inflamatório crônico e acúmulo excessivo de gordura corporal cujos desdobramentos estão relacionados ao desenvolvimento de co-morbidades como Diabetes Mellitus do tipo 2, hipercolesterolemia, dislipdemia, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, apnéia do sono, doenças ortopédicas e diversos tipos de cânceres (KOPPLE, 2010; KALIL *et al.*, 2012; WHO, 2013).

Sabe-se que níveis elevados de peso corporal são considerados gatilho para o desenvolvimento de diversas disfunções metabólicas. Esse estado pode ser reflexo de maus hábitos alimentares, sedentarismo ou alterações genéticas que podem comprometer a homeostase dos sistemas e desregular sinais e respostas metabólicas. Paralelamente, o consumo de determinados nutrientes ricos em energia, tais como gorduras saturadas e açúcares, pode prejudicar a atividade metabólica de diversos órgãos (BOGGS *et al.*, 2011; HURT *et al.*, 2011; SWINBURN *et al.*, 2011; LA FLEUR *et al.*, 2013).

Um dos principais agentes relacionados ao controle metabólico são as catecolaminas adrenais. Elas são estimuladas pelo sistema nervoso autônomo simpático e secretadas pela medula das glândulas adrenais. Esses hormônios adrenais desempenham importante ação na atividade catabólica tecidual e disponibilidade energética. Sabe-se que vias de ativação lipolíticas são diretamente acionadas pelas catecolaminas adrenais, o que tem reflexo no controle do peso e acúmulo de gordura corporal (ZOUHAL *et al.*, 1998; DAVY e ORR, 2009).

Adicionalmente, a prática de exercícios físicos é capaz de potencializar fisiologicamente a atividade nervosa simpática e conseqüentemente aumentar a mobilização dos substratos energéticos, estimulando dessa forma o gasto calórico. Paralelamente, adaptações positivas em sistemas orgânicos, são capazes de potencializar morfológicamente diversos tecidos metabólicos como músculos esqueléticos, tecido adiposo marrom, coração e outros, promovendo aumento da atividade metabólica logo após uma sessão de exercícios físicos ou perpetuando os benefícios de forma crônica. Assim, atribuí-se à prática de exercícios físicos um importante fator para o combate e tratamento da obesidade (DISHMAN *et al.*, 2006; ANDREAZZI *et al.*, 2011; CHURCH, 2011).

Entretanto, adiciona-se aos desdobramentos deletérios da obesidade a capacidade de elevar a atividade nervosa simpática de forma patológica (VAZ *et al.*, 1997; ALVAREZ *et al.*, 2000; LUCKETT *et al.*, 2013). Atribui-se a essa disfunção simpática o surgimento de eventos cardiovasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica, síndrome de apnéia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio entre muitos outros (ESLER *et al.*, 2006).

Por outro lado, especular-se-ia que o aumento da atividade nervosa simpática promoveria um aumento da atividade lipolítica. Tal argumento se justificaria por conta do papel estimulatório das inervações simpáticas no tecido adiposo e estimulação das catecolaminas da medula adrenal (DEL RIO *et al.*, 2000).

Entretanto, estudos indicam que indivíduos obesos apresentam uma menor capacidade lipolítica, comprometida principalmente pela supressão da ativação da lipólise mediada pelas catecolaminas adrenais, o que atenua seu sinal nos receptores adrenérgicos e compromete todas as reações bioquímicas envolvidas nessa via metabólica. A resistência à ação das catecolaminas adrenais explicaria, em parte, alguns comprometimentos ligados a doença como o aumento dos estoques de gordura corporal e redução do gasto energético (JOCKEN e BLAAK, 2008).

Paralelamente, ainda é muito discutido se o aumento da atividade catecolaminérgica potencializada pelo exercício físico seria o principal fator associado à promoção de efeitos positivos sobre o acúmulo de gordura e variáveis metabólicas relacionadas à obesidade (JABBOUR *et al.*, 2011; ZOUHAL *et al.*, 2013).

Por conta disso, desenvolver um modelo experimental de obesidade que tenha suprimida a capacidade de síntese e secreção das catecolaminas adrenais possibilitaria uma condição de estudo capaz de elucidar ou entender melhor o efeito metabólico desses hormônios em variáveis relacionadas à patologia. Adicionalmente, a indução fisiológica proporcionada pelo exercício físico atuaria como mecanismo não invasivo direcionado ao estímulo potencializador para a liberação das catecolaminas adrenais. Dessa maneira o desenvolvimento dessa condição seria essencial para se estudar o efeito das catecolaminas adrenais e exercício físico sobre parâmetros metabólicos vinculados à obesidade.

Tendo em vista essa hipótese, a proposta do presente estudo foi avaliar, em ratos, os efeitos do baixo conteúdo de catecolaminas adrenais e treinamento físico

sobre parâmetros metabólicos relacionados à obesidade, cuja indução foi provocada por dieta rica em carboidratos.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar a interação entre adrenalectomia e treinamento físico no desenvolvimento da obesidade induzida por dieta rica em carboidratos em ratos.

Objetivos Específicos

- Verificar se o procedimento da adrenalectomia contribui para potencializar o efeito da dieta rica em carboidratos simples no desenvolvimento da obesidade;
- Comparar os efeitos do exercício físico crônico, iniciado aos 35 dias de vida, sobre os depósitos de gordura, glicemia e colesterol total de ratos obesos e controles adrenalectomizados ou falso operados;
- Avaliar se a diminuição do conteúdo das catecolaminas adrenais exerce influência no desempenho físico.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Obesidade: Origem, Classificação e Epidemiologia

O desenvolvimento da obesidade, embora insidioso, está associado a desequilíbrios homeostáticos que comprometem diversos sistemas corporais e que trazem comprometimentos à saúde do homem. Tais disfunções alteram, principalmente, o funcionamento de tecidos metabólicos que estão diretamente associados à regulação da ação e sinalização hormonal, o que diminui a eficiência de reações bioquímicas vinculadas à utilização e armazenamento de substratos energéticos.

Com caráter sistêmico, a ineficiência crônica da regulação de fatores centrais e periféricos, acomete o controle operacional e funcional de diversos órgãos alvos. Dessa maneira o prejuízo ocasionado pelos danos da obesidade incide no desenvolvimento de diversas comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* do tipo 2, doença renal crônica e alguns tipo de cânceres, que comprometem a saúde e qualidade de vida do homem e predispõe o indivíduo a diversas limitações, hospitalizações e até mesmo ao óbito (KOPPLE, 2010; PREISS *et al.*, 2010; SCHUSTER *et al.*, 2010; KALIL *et al.*, 2012; WHO, 2013).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade de acordo com as faixas de índice de massa corporal (IMC), que é uma forma prática de avaliar a obesidade, cujo cálculo é feito através de uma equação matemática, que divide a massa corporal (em quilogramas) pela estatura ao quadrado (em metros). Contudo, apresenta a limitação de não levar em consideração a massa de gordura corporal ou muscular (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da Obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)

IMC (kg/m²)	Classificação
< 18,5	Baixo Peso
18,5-24,9	Peso Normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidade Classe I
35,0-39,9	Obesidade Classe II
≥ 40	Obesidade Classe III Extremamente Obeso

A incidência mundial da obesidade já alcança aproximadamente 500 milhões de pessoas, cerca de 15% da população mundial (FINUCANE *et al.*, 2011). Adicionalmente especula-se que em 2030 esse número triplique, atingindo 1,4 bilhões de indivíduos (KELLY *et al.*, 2008). Por conta disso, essa doença é considerada uma pandemia mundial (GLUCKMAN *et al.*, 2011; SWINBURN *et al.*, 2011). No Brasil, especula-se que 50% da população estejam com excesso de peso e desses aproximadamente 30% estão obesos (IBGE, 2010). Ademais, estima-se que nos próximos vinte anos, o número de indivíduos com sobrepeso alcançará aproximadamente 60% da população brasileira (PEIXOTO *et al.*, 2007).

A obesidade e sobrepeso estão entre as 5 principais causas relacionadas à mortalidade no mundo (WHO, 2013) e a segunda maior causa evitável de morte nos Estados Unidos (MOKDAD *et al.*, 2000). Em 2013, estima-se que os gastos dos cofres públicos relacionados à obesidade nos Estados Unidos perpassam 254 bilhões de dólares. Contudo, projeta-se que esses números possam alcançar em 2030, valores entre 900 bilhões de dólares (AHA, 2013).

Historicamente, acredita-se que a Revolução Industrial tenha sido um marco na contribuição para o aumento vertiginoso do número de obesos no mundo.

Tal justificativa estaria relacionada aos avanços socioeconômicos, tecnológicos, científicos e de saúde pública, além da maior oferta de empregos e disponibilidade de alimentos, que, por conseguinte influenciaria entre outros, no aumento da expectativa de vida (HASLAM, 2007).

Paralelamente, a facilidade de acesso e baixo custo de alimentos altamente palatáveis e de grande densidade calórica, juntamente ao menor gasto energético oriundo da prática diária de atividade física, parecem justificar o aumento da incidência e prevalência da obesidade (SWINBURN, 2011).

De fato, os estudos tendem a convergir para que essa premissa seja verdadeira, dado o exponencial crescimento da taxa de indivíduos sobrepesos e obesos ao redor do mundo. Entretanto, por maior que seja a contribuição diária do balanço energético positivo, muitos estudos acreditam que essa condição seja simplista diante da magnitude das possíveis causas da doença.

Os conhecimentos atuais sobre genética e biologia molecular permitem associar a etiopatogenia da obesidade como um fenômeno complexo e multifatorial (BOGGS *et al.*, 2011). Dos quais, diferentes fatores tanto genéticos quanto nutricionais possam atuar como gatilho para o surgimento das disfunções fisiológicas envolvidas na etiologia da obesidade principalmente quando associados ao sedentarismo (HURT *et al.*, 2011).

De fato, existem muitos estudos que apontam a composição nutricional dos alimentos como um dos principais agentes responsáveis pelo desencadeamento de respostas metabólicas direcionadas ao aumento do peso corporal, acionadas tanto pelo componente molecular do alimento quanto pelo energético (ROLLS e SHIDE, 1992; SCHUTZ, 1995; PARK *et al.*, 1999; HILL *et al.*, 2000; BUETTNER *et al.*, 2007; COELHO *et al.*, 2011; LA FLEUR *et al.*, 2013).

Dessa forma, acredita-se que o componente nutricional atue como um dos elementos fundamentais na intrincada rede de fatores obesogênicos.

3.2. Obesidade Infantil

Os índices de obesidade infantil acompanham também o aumento global do número de obesos nas últimas décadas, o que potencializa a carga epidemiológica da obesidade (MACPHEE, 2008).

Em 2011, aproximadamente 33% das crianças e adolescentes estadunidenses, de 2 a 19 anos, apresentavam sobrepeso ou obesidade. Ademais, atualmente cerca de 17% dessa população jovem se encontra obesa (AHA, 2013). Um dos principais fatores de risco para o desencadeamento da obesidade na vida adulta é o estado nutricional apresentado durante as fases iniciais da vida. Adolescentes sobrepesos têm 70% de chances de tornarem-se adultos obesos e 80% se 1 ou ambos os pais estiverem acima do peso ideal ou obesos (MORANDI *et al.*, 2012).

No Brasil, entre 1974 e 2009, a obesidade infantil apresentou incrementos substanciais ao longo deste período, chegando a 47,8% nas crianças e 21,5% nos adolescentes no ano de 2009 (IBGE, 2010).

A obesidade na infância é o mais importante fator de risco conhecido para as doenças cardiovasculares na vida adulta. Os fatores de risco cardiometabólicos pronunciados durante a infância, tornam-se potencialmente expressos e deletérios, na vida adulta, por essa razão, combatê-los desde períodos iniciais da vida, torna-se papel prioritário no que tange a medidas de saúde pública, especialmente por conta de que muitas características e hábitos de vida são assumidos nesse período da vida (MORRISON *et al.*, 2008; CAMHI e KATZMARZYK, 2009).

Portanto, medidas preventivas que visem a instauração de condutas em prol da atenuação e melhora da composição corporal, considerada o gatilho para o surgimento de futuras complicações metabólicas, devem ser incentivadas e disseminadas entre crianças e adolescentes. Além disso, os pais devem também interagir com as informações relacionadas a prevenção e diminuição dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da obesidade, tais como hábitos alimentares saudáveis e prática de atividades físicas (MACPHEE, 2008).

3.3. Programação Metabólica

Desde as últimas décadas diversos pesquisadores vêm atribuindo a obesidade como uma doença de caráter epigenético. Ou seja, fatores ambientais influenciariam a expressão de diversos genes capazes de modular a resposta metabólica dos diversos sistemas energéticos (BLUMBERG, 2011).

Evidências de estudos em humanos e modelos animais indicam que o estado nutricional e saúde materna durante a gestação e/ou lactação podem desencadear nos descendentes, efeitos positivos ou negativos no desenvolvimento biológico de sistemas regulatórios, central e periférico, do balanço energético (JONES e DAYRIES; 1990; VICKERS *et al.*, 2005).

O fenótipo da prole pode ser diretamente afetado se determinados fatores ambientais incidirem sobre a mãe. Dessa maneira, fatores como, privação de comida, estresse, exposição a toxinas, aumentam a suscetibilidade dos filhotes a efeitos epigenéticos. Tais condições ambientais, quando também ocorridas durante o desenvolvimento neonatal dos filhotes, podem contribuir negativamente para o surgimento de condições caracterizadas por desequilíbrios homeostáticos que de maneira crônica podem induzir alterações celulares e predispor os animais a comprometimentos metabólicos e conseqüentemente ao surgimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (PLAGEMANN *et al.*, 2009).

Alterações nutricionais da mãe durante a fase perinatal podem ter impacto no desenvolvimento de desordens metabólicas para o feto. A desnutrição materna durante a gestação leva a uma diminuição da biodisponibilidade intra-uterina de nutrientes ao feto, o que também compromete a formação natural do filhote, fato comprovado em animais (JONES *et al.*, 1982).

O baixo peso ao nascer, desencadeado por essa disfunção nutricional, pode predispor os filhos, a desenvolver mecanismos metabólicos compensatórios que estimulariam ao longo do crescimento o desenvolvimento de uma condição metabólica programada de diminuição da biodisponibilidade energética. Dessa forma, o indivíduo apresentaria um comprometimento de respostas metabólicas adaptativas relacionadas ao estoque energético, o que desencadearia alterações precoces na secreção, sinalização e sensibilidade de hormônios associados à homeostase energética, tais como insulina, leptina, cortisol e também ao controle

central anorexigênico e orexigênico (JONES *et al.*, 1982 ; VICKERS *et al.*, 2000; YURA *et al.*, 2005).

Em contrapartida, o mesmo efeito metabólico pode ser instaurado por condições que aumentem o peso do feto ao nascer. A obesidade materna ou o diabetes gestacional possui estreita relação com o desenvolvimento neonatal da obesidade. Estudos também sugerem que a superalimentação ou o consumo de alimentos altamente calóricos, como as gorduras saturadas, tanto pela mãe quanto pelo filho, durante esses estágios, servem de gatilho para o desenvolvimento e modulação da programação metabólica (BRETON, 2013).

Assim, acredita-se que a obesidade em fases iniciais da vida possa modular a programação metabólica do indivíduo pelo resto da vida. Adicionalmente, disfunções hormonais de caráter metabólico ocasionadas durante os períodos iniciais da vida poderiam atuar como uma janela de programação metabólica, que alterariam o comportamento fisiológico dos sistemas energéticos, e comprometeriam a homeostase energética, culminando, por exemplo, no aumento da adiposidade corporal (SULLIVAN e GROVE, 2010; BLUMBERG, 2011).

3.4. A influência da Dieta na Obesidade

O consumo de alimentos altamente palatáveis constituídos de elevado teor energético, tanto na forma de carboidratos de alto índice glicêmico quanto de gorduras, é fator determinante para o balanço energético positivo, ou seja, nessa condição o consumo energético ultrapassa o dispêndio energético advindo da atividade física.

Estimulado pelo prazer de comer ou sabor dos alimentos, o indivíduo pode submeter-se a um processo compulsório denominado hiperfagia cuja alta ingestão calórica total, em especial, o consumo elevado de alimentos constituídos essencialmente por açúcares ou gorduras saturadas, resulta no ganho excessivo de peso e consequente modificação da morfologia corporal (LA FLEUR *et al.*, 2011; DREWNOWSKI *et al.*, 2012).

No que tange à ingestão alimentar e nutricional, acredita-se que dietas compostas de grandes quantidades de monossacarídeos e dissacarídeos, estejam

relacionadas ao surgimento da obesidade e seus efeitos metabólicos lesivos, devido à alta concentração de glicose sanguínea, sobrecarga na síntese de insulina nas células beta-pancreáticas e aumento da quantidade e tamanho dos adipócitos, o que potencializa o acúmulo de tecido adiposo branco (PARK *et al.*, 1999; LUDWIG *et al.*, 2001; ELLIOT *et al.*, 2002; BRAY *et al.*, 2004; LE *et al.*, 2009; MAERSK *et al.*, 2012).

Adicionalmente destaca-se o papel do consumo de ácidos graxos saturados em acionar vias que afetam negativamente a homeostase dos sistemas (MORAES *et al.*, 2009). O consumo de determinados ácidos graxos saturados, tais como o ácido láurico, palmítico, esteárico e araquídico, elevam a concentração plasmática de metabólitos oriundos desses compostos, provocando também hiperplasia e hipertrofia do adipócito (KASIM-KARAKAS *et al.*, 2006; MILANSKI *et al.*, 2009; SCHUSTER, 2010; GREGERSEN *et al.*, 2012).

Concomitantemente ao papel lipotóxico de alguns ácidos graxos saturados, somam-se aos danos proporcionados por tais nutrientes a capacidade inflamatória inerentes a esses ácidos graxos saturados de cadeia longa. Por exemplo, o ácido láurico é capaz de ativar de forma independente a via dos *toll like receptors* (TLRs). A adesão de resíduos metabólicos oriundos desse nutriente é capaz de ativar tais receptores, o que estimula respostas inflamatórias capazes de aumentar a expressão de citocinas como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, aumentando a inflamação sistêmica e que atua negativamente na atenuação da propagação de sinais desencadeadores de reações metabólicas (HOTAMISLIGIL, 2006; GREGERSEN *et al.*, 2012).

Além disso, estudos evidenciaram que o consumo de dietas ricas em ácidos graxos saturados levam a ativação de apoptose em neurônios hipotalâmicos, o que promove ainda mais o dano celular desencadeado pelo consumo desses nutrientes (MORAES *et al.*, 2009).

Assim, o comprometimento tecidual desencadeado pelo consumo de dietas ricas em ácido graxo saturada, também denominadas *high-fat diet* ou dietas de cafeteria, podem comprometer funções vinculadas ao balanço energético e termogênese (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012).

Entretanto, alguns ácidos graxos insaturados têm o papel inverso, ou seja, tem caráter anti-inflamatório. Estudos evidenciaram que consumo de ácido graxo oléico e linoléico, ambos insaturados, foram capazes de reduzir o estado inflamatório hipotalâmico induzido pelo consumo de ácidos graxos saturados em roedores. O

consumo desses nutrientes também esteve relacionado à melhora da sinalização hipotalâmica de insulina e leptina, expressão de hormônios orexigênicos e também redução da adiposidade corporal (CINTRA *et al.*, 2012).

3.5. Obesidade como Doença Inflamatória

A obesidade está associada, entre outros fatores, a disfunções fisiológicas na célula adiposa, o que inclui lançamento anormal e excessivo de ácidos graxos livres alteração da síntese e sinalização adipocitária. Além disso, há um comprometimento sistêmico na regulação metabólica, essas mudanças estimulam a ação de uma vasta gama de células imunes no tecido adiposo. A ativação e sinalização dessas células imunes contribuem para o surgimento de um estado pró-inflamatório que atua na inibição de cascatas de reações metabólicas tais como a do sinal relacionado a ação da insulina no adipócito, que por si só é capaz de aumentar o estado inflamatório promovido pelas células imunes. Como resultado, a função fisiológica do adipócito torna-se comprometida e um ciclo inflamatório vicioso é acionado (HUMMASTI E HOTAMISLIGIL, 2010).

Níveis circulantes alterados de adipocinas inflamatórias têm sido associados à indivíduos sobrepesos e obesos, o que vincula a doença caráter inflamatório. Esta conexão entre sistema imunológico e obesidade parece estar associada a capacidade de agentes lipídicos acionarem receptores de proteínas de membrana chamadas *toll-like receptors* (FESTA *et al.*, 2001; BULLÓ *et al.*, 2003; TSUKUMO *et al.*, 2007; MILANSKI *et al.*, 2009).

Moléculas de gordura, principalmente oriundas de lipólise do tecido adiposo hipertrofiado de indivíduos obesos se ligam a esses receptores e desencadeiam respostas imunes, provocando inflamação de baixo grau, embora o organismo não esteja sendo efetivamente invadido por nenhum agente estranho. O processo inflamatório sistêmico é considerado como um dos principais desencadeadores da resistência insulínica, principalmente no hipotálamo. O que compele a inflamação hipotalâmica um dos pilares para a gênese da obesidade e síndrome metabólica (DE SOUZA *et al.*, 2005; SCHUSTER, 2010; ARRUDA *et al.*, 2011; JACOBI *et al.*, 2012; THALER *et al.*, 2012; TATEYA *et al.*, 2013).

3. 6. Tecido Adiposo e Inflamação

O adipócito é uma célula diferenciada do tecido adiposo com caráter endócrino e metabólico capaz de sintetizar, armazenar e liberar energia através dos triglicérides ou triacilgliceróis, que recebem a influência de diversos sinais advindos de hormônios, como: insulina, cortisol, catecolaminas, somatropina e são capazes de ativar cascatas de reações metabólicas intracelulares. Além disso, o adipócito secreta uma grande variedade de adipocitocinas que atuam tanto local como sistemicamente, participando da regulação de diversos processos como a função endotelial, aterogênese, sensibilidade à insulina e regulação do balanço energético, tanto centralmente quanto periféricamente (CAMPFIELD *et al.*, 1995; KERSHAW *et al.*, 2004; ROSEN *et al.*, 2006; ZHANG e ZHANG, 2010).

Ademais, essas células estão associadas a complexos enzimáticos protéicos, que permitem o sequestro ou mobilização de produtos lipídicos. Em períodos de necessidade calórica, os triglicérides são hidrolisados por lipases, processo catabólico conhecido como lipólise. Dessa forma, eleva-se a disponibilidade sérica de ácidos graxos e glicerol e conseqüentemente a oxidação mitocondrial, principalmente no tecido adiposo marrom, que diferentemente do tecido adiposo branco é mais metabolicamente ativo (ROSEN *et al.*, 2006; BOSTRÖM *et al.*, 2011).

Entretanto a exacerbação da disponibilidade de moléculas gordurosas no sangue, um dos fatores associados à doença, como o colesterol, por exemplo, diminui a eficiência de lipoproteínas de transporte de alta densidade (HDL), aumentando o acúmulo de resíduos do metabolismo lipídico, que se aderem a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), cuja oxidação remodela a estrutura da molécula, transformando-a em um composto nocivo e lesivo a diversas células e órgãos-alvo. Tal fenômeno é denominado lipotoxicidade (UNGER, 2003).

Uma das morbidades associadas à obesidade é a dislipidemia, caracterizada pela presença de níveis elevados ou alterados de lipídeos e/ou lipoproteínas que são fortemente associadas à aterosclerose e consideradas fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (UNGER, 2002; HAZEN, 2010; MCINTYRE e HAZEN, 2010).

Acredita-se que a localização corporal do tecido adiposo, apresente características metabólicas diferenciadas, ao passo que, a adiposidade intra-

abdominal esteja relacionada ao maior impacto dos efeitos negativos da obesidade sobre parâmetros metabólicos em humanos. O comportamento metabólico da gordura intra-abdominal parece estar diferenciado do tecido adiposo subcutâneo periférico ou glúteo-femoral. Embora o acúmulo mais pronunciado de gordura intra-abdominal tenha impacto mais preponderante sobre o metabolismo, o adipócito dessa região possui alta capacidade lipolítica (GIORGINO *et al.*, 2005).

Uma das possíveis explicações se baseia na maior expressão de receptores adrenérgicos, localizados na região intra-abdominal, mais sensíveis a ação das catecolaminas. Por outro lado, os adipócitos presentes nessa gordura apresentam menor expressão de receptores de insulina, o que remete ao tecido adiposo intra-abdominal maior capacidade de resistir à ação da insulina (GIORGINO *et al.*, 2005; SAVAGE *et al.*, 2007; PREIS *et al.*, 2010; ECKARDT *et al.*, 2011).

O tecido adiposo como órgão metabólico libera na corrente sanguínea adipocitocinas ou adipocinas, que agem em diversos órgãos como músculo esquelético e fígado. Classicamente as adipocitocinas têm função imune, entretanto elas podem ter caráter pró-inflamatório e/ou anti-inflamatório (HOTAMISLIGIL, 2006; LEAL e MAFRA, 2013).

A leptina é uma molécula protéica com características moleculares mistas de hormônio e citocina produzida pelo tecido adiposo branco cuja magnitude de síntese é diretamente proporcional à quantidade de massa adiposa do indivíduo, sendo um dos principais sinalizadores da ingestão alimentar e gasto energético. A falta dela ou a resistência a sua ação pode desencadear redução do gasto energético, interferências nos sinais centrais para saciedade, hiperfagia, entre outros. Além dela, destaca-se o fator de necrose tumoral alfa, as interleucinas, resistina e visfatina. Por outro lado, com características anti-inflamatórias, destaca-se entre outras, a adiponectina, a interleucina-10 (IL-10) e a interleucina-6 (IL-6), caso seja liberada pela musculatura esquelética e não pelo tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2006).

3.7. Obesidade e Disfunção Hipotalâmica

O hipotálamo é um importante órgão neuroendócrino localizado na região do diencéfalo responsável por diversas funções. Dessas, enfatiza-se o papel da glândula na regulação central de diversos processos metabólicos, principalmente o controle do gasto energético. Esse mecanismo é mediado pela capacidade hipotalâmica de identificar e acionar sinais neurais vinculados à fome, saciedade e apetite (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012).

Adicionalmente, o hipotálamo funciona como um sensor do sistema nervoso central que possibilita a mediação de respostas metabólicas aos estímulos sinalizadores de diferentes hormônios periféricos, como a insulina, leptina e hormônios gastrointestinais liberados de acordo com as oscilações dos níveis circulantes de nutrientes (LEE e KORNER, 2008).

Acredita-se que a grande liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea, e consequente aumento da biodisponibilidade de glicose por conta da ação mitocondrial, seja um dos fatores chaves para o desencadeamento da doença. Sabe-se que o nível de glicose circulante é o fator desencadeador da síntese de insulina pancreática, entretanto, a produção desse hormônio é diretamente proporcional à glicemia plasmática (CINTRA *et al.*, 2012).

Níveis altos de glicose plasmática requerem níveis elevados de insulina, entretanto o recorrente estímulo para a secreção de insulina estimula adaptações celulares regulatórias, diminuindo o efeito metabólico e sinalização celular da insulina, aumentando a resistência a sua ação, principalmente em determinados órgãos. Dessa forma, centralmente a resposta periférica hipotalâmica fica comprometida, desencadeando uma interrupção crônica da homeostase sistêmica da glicose e consequente desenvolvimento patológico de síndromes associadas a essa disfunção metabólica (HIIJIMA, 1989; WILCOX, 2005; ECKARDT *et al.*, 2011; DELA e HELGE, 2013).

Concomitantemente ao estado de hiperinsulinemia, níveis elevados de leptina circulante também são responsáveis pela diminuição da sinalização celular e ação fisiológica desse hormônio oriundo do tecido adiposo. Para tal fenômeno dá-se o nome de hiperleptinemia. Tendo em vista o perfil metabólico da obesidade, estudos demonstram que níveis elevados de leptina e insulina, desencadeiam resistência

hipotalâmica à ação desses hormônios, esse estado resulta numa disfunção da regulação da fome, apetite e saciedade, o que afeta diretamente o gasto energético, termogênese e outras funções hipotalâmicas (BERTHOUD e MORRISON, 2008; LEE e KORNER, 2008; YADAV *et al.*, 2013).

Portanto, acredita-se que a disfunção central do controle dessas funções, comprometa o comando que modula a atividade metabólica sistêmica e potencialize os acometimentos fisiológicos da obesidade (ARRUDA *et al.*, 2012; SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; YADAV *et al.*, 2013).

Além disso, tanto hiperleptinemia quanto hiperinsulinemia, exercem papéis coadjuvantes no desenvolvimento da disfunção nervosa autonômica, fator também presente na fisiopatologia obesidade (LUCKETT *et al.*, 2013; MACHLEIDT *et al.*, 2013).

3.8. Atividade Nervosa Autonômica e Obesidade

Estudos mostram que a atividade nervosa autonômica na obesidade está comprometida. Cogita-se que disfunções tanto na atividade nervosa simpática quanto parassimpática, possam explicar em parte o comprometimento da modulação autonômica de diversos órgãos, acarretando em hiperestimulação ou desestimulação de alguns tecidos e conseqüente alteração fisiológica desses sistemas (ESLER *et al.*, 2001; LAMBERT *et al.*, 2010; KALIL e HAYNES, 2012; GOMES *et al.*, 2013).

Alguns estudos evidenciam que haja um desequilíbrio da atividade nervosa autonômica em ratos obesos. Nesses animais, a atividade nervosa simpática se mostrou diminuída e a parassimpática aumentada. As ilhotas beta pancreáticas são extensivamente invadidas por terminais nervosos colinérgicos parassimpáticos e fibras simpáticas que estão envolvidas na regulação da secreção insulínica mediada por nutrientes (N'GUYEN *et al.*, 1994; BALKAN e DUNNING, 1995; MITRANI *et al.*, 2007).

Cogita-se que a justificativa para tal desequilíbrio é que a atividade da acetilcolina, neurotransmissor que aciona os receptores muscarínicos das ilhotas beta pancreáticas, esteja aumentada, por conta de um maior estímulo glicídico.

Estímulo esse desencadeador da resposta insulinêmica. Assim, haveria ativação sináptica satisfatória dessas vias celulares, suficientemente capaz de estimular a liberação de insulina em resposta à elevação dos níveis glicêmicos (GILON e HENQUIN, 2001; MITRANI *et al.*, 2007; GOMES *et al.*, 2013).

Por outro lado, existem estudos que também relatam que haja disfunção autonômica na obesidade, entretanto, evidenciam hiperatividade nervosa simpática e baixa atividade nervosa vagal, decorrente do aumento do fluxo sináptico para determinados órgãos, tais como: rins, músculo esquelético, vasos e coração (VAZ *et al.*, 1997; DAVY e ORR, 2009; KALIL e HAYNES, 2012).

Os mecanismos responsáveis por essa ativação ainda não foram totalmente elucidados, entretanto algumas evidências sugerem que além da hiperinsulinemia e hiperleptinemia, a apnéia obstrutiva do sono, os polimorfismos de receptores beta-adrenérgicos e o stress, estejam ligados aos mecanismos desencadeadores do aumento da atividade nervosa simpática (ESLER *et al.*, 2006; LAMBERT *et al.*, 2010; MACHLEIDT *et al.*, 2013; LUCKETT *et al.*, 2013).

A partir dessas condições, evidências vinculam a disfunção autonômica como principal componente do desenvolvimento das patologias associadas à obesidade (LAMBERT *et al.*, 2010).

Os estudos mostram que os rins e músculos esqueléticos, aparentam ser os alvos primários do aumento da atividade nervosa simpática (ALVAREZ *et al.*, 2000; VAZ *et al.*, 1997). A potencialização da atividade do sistema renina-angiotensina é um dos fatores que contribuem para esse aumento, principalmente por elevar a secreção de renina e conseqüentemente aumentar a reabsorção tubular de sódio; Além disso, atribui-se a esses fatores o aumento da liberação de angiotensina pelo tecido adiposo do indivíduo obeso (AILHAUD *et al.*, 2000; KAMBHAM *et al.*, 2001). Por conta disso, sugere-se que esse fator seja o principal responsável pelo desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica, doença intimamente relacionada à obesidade (RUMANTIR *et al.*, 1999).

Adicionalmente, a elevação da atividade nervosa simpática muscular está associada à maior atividade do tônus vasoconstritor simpático. Dessa forma, os estudos sugerem que a resistência vascular sistêmica apresentada na obesidade seja diretamente proporcional a atividade nervosa simpática muscular. Assim, essa resistência tem ação direta no surgimento da hipertensão arterial na obesidade, o que compromete o trabalho cardíaco, aumenta os níveis tensionais hemodinâmicos

e a sobrecarga cardíaca e gera efeitos patológicos crônicos sobre o coração (MESSERLI *et al.*, 1983; GRASSI *et al.*, 1998; ESLER *et al.*, 2006).

Outro efeito que é muito discutido é a relação da hiperinsulinemia com o aumento da atividade nervosa simpática. Acredita-se que essa relação esteja associada, entre outros efeitos, com a diminuição do fluxo sanguíneo decorrente do aumento da atividade nervosa simpática vascular e conseqüente redução da entrega e captação de glicose pelo músculo esquelético, o que potencializa a liberação de insulina na corrente sanguínea (BARON *et al.*, 1990; JULIUS *et al.*, 1992; LUCKETT *et al.*, 2013).

Portanto, especula-se que a alteração da atividade autonômica na obesidade tenha aspectos seletivos, devido aos estudos que relatam a presença de hiperatividade nervosa simpática para algumas inervações e elevação da atividade nervosa parassimpática para outras. Entretanto, ressalva-se que os estudos ainda não são consensuais, embora essa hipótese tenha sido bastante sugerida (DAVY e ORR, 2009).

3. 9. Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus do tipo 2 e Medidas de Prevenção

Os diferentes distúrbios metabólicos e hemodinâmicos ao qual está submetido o indivíduo obeso convergem para uma união de fatores patológicos que em conjunto denomina-se síndrome metabólica. A interconexão de alterações glicêmicas em jejum associada à presença de resistência insulínica, ou de forma geral, um estado de intolerância à glicose, é um das bases patológicas da síndrome. Ademais, a alta concentração de gordura visceral, principalmente na região do abdômen, dislipdemia e hipertensão arterial sistêmica são os fatores adicionais que caracterizam a síndrome metabólica, contudo basta o obeso apresentar 3 desses fatores para que se considere que o indivíduo esteja vulnerável as adversidades da síndrome (NCEP- ATP III, 2001; LOIS *et al.*, 2008; RODRÍGUEZ *et al.*, 2011).

Adicionalmente, segundo a Organização Mundial de Saúde a obesidade é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do Diabetes Mellitus do tipo 2.

O principal aspecto desencadeador desse desenvolvimento é a resistência insulínica, também relatada como condição pré-diabética (REAVEN, 2004; HOSSAIN *et al.*, 2007).

A hiperglicemia e a incapacidade de atuação sistêmica da insulina estimulam no pâncreas uma hiperinsulinemia compensatória. Atribui-se também a essa condição, a diminuição da responsividade do músculo esquelético à insulina, principalmente pela diminuição da transdução dos sinais estimulatórios das cascatas de reações intracelulares que culminam com a translocação dos GLUT-4. Com essa via comprometida, diminui-se a captação de glicose pelo músculo esquelético (HUNTER e GARVEY, 1998).

Concomitantemente, esse processo é ainda prejudicado pelos altos níveis séricos de resíduos lipídicos que alteram a fosforilação dos receptores de membrana, impedindo a propagação do sinal insulínico (WILCOX, 2005; ECKARDT *et al.*, 2011).

Contudo, o estímulo contínuo para a secreção insulínica gera uma progressiva ineficiência da resposta secretória das células beta pancreáticas e gradativamente estimulam o processo apoptótico dessas células. Assim, as células beta pancreáticas perdem a capacidade de secretar as concentrações de insulina requeridas para normalizar o nível glicêmico, principalmente durante o jejum, condição relacionada ao diagnóstico do Diabetes Mellitus do tipo 2 (BUTLER *et al.*, 2003; KAHN, 2003; RHODES, 2005).

O Diabetes *Mellitus* por si só é uma doença que causa sérios efeitos comprometedores à saúde. No entanto, a doença costuma ter progressão lenta e insidiosa o que dificulta sua identificação. As co-morbidades associadas à doença provocam danos na maioria das vezes irreversíveis, o que compele à doença caráter extremamente lesivo e mortal (RODRÍGUEZ *et al.*, 2011).

O estado hiperglicêmico no qual está submetido o diabético provoca danos a vários tecidos e células, tais como: neurônios, olhos, vasos, membros, coração, fígado e rins. O comprometimento de algumas estruturas periféricas pode levar desde amputação até cegueira (PIETTE e KERR, 2006).

Tendo em vista o efeito arrasador da doença à saúde e qualidade de vida do homem, medidas de saúde pública e preventivas devem ser incentivadas, além disso, o tratamento deve ser abordado por equipes de profissionais de saúde, preferencialmente, de âmbito interdisciplinar, tendo em vista o caráter multifatorial da

patologia (CHHABRA *et al.*, 2013).

No entanto, para otimizar medidas de prevenção é necessário mais evidências que elucidem o comprometimento fisiológico de outros sistemas que aparentam estar desequilibrados na obesidade. Estudos que demonstraram respostas fisiológicas à inibição farmacológica ou cirúrgica de vias nervosas simpáticas ou bloqueio de receptores beta-adrenérgicos apontaram um importante papel do sistema nervoso simpático em muitos componentes relacionados ao gasto energético diário, incluindo a taxa metabólica de repouso, o que sugere que o comprometimento da termogênese na obesidade venha a ser umas das substanciais justificativas para o decaimento da capacidade lipolítica e metabólica na doença (JULIUS e JAMERSON, 1994; VAZ *et al.*, 1997; MASUO *et al.*, 2003).

3.10. Influência das Catecolaminas Adrenais e Sistema Simpatoadrenal na Obesidade

No que tange a modulação da atividade metabólica corporal, um dos principais órgãos responsáveis pelo gerenciamento de respostas secretórias para regulação da homeostase metabólica são as glândulas adrenais (TSIGOS e CHROUSOS, 2002).

As glândulas adrenais são glândulas inervadas por fibras simpáticas pré-ganglionares, localizadas acima dos rins cuja principal função é a liberação de hormônios com ação metabólica. Por conta disso, a união do sistema nervoso simpático e glândula adrenal é peculiarmente chamado de sistema simpatoadrenal (DEL RIO *et al.*, 2000; ANDREAZZI *et al.*, 2011).

Divididas estruturalmente em córtex e medula, essas diferentes partes estruturais são responsáveis pela liberação de hormônios pertencentes a específicas categorias químicas, cujas funções mecanismos de ação e regulação são totalmente distintas. O córtex adrenal produz diversos hormônios esteróides de diferentes funções, como aldosterona, cortisol e hormônios sexuais (TSIGOS e CHROUSOS, 2002).

Diferentemente, da outra porção da glândula, a medula adrenal é inervada por fibras pré-ganglionares. Morfologicamente, a medula adrenal consiste de neurônios

simpáticos pós-ganglionares modificados, denominados células cromafins, na qual diferentemente dos neurônios simpáticos pós-ganglionares comuns, não apresentam fibras axônicas que terminam em órgãos executores; Ao invés disso, são liberadas diretamente na circulação. O neurotransmissor liberado pelas fibras pós-ganglionares simpáticas é a norepinefrina ou noradrenalina, que interage localmente com o órgão inervado ligando-se a receptores-alvo específicos, conhecidos como receptores adrenérgicos. Juntamente à noradrenalina, a adrenalina ou epinefrina é outro hormônio sintetizado e secretado pela medula adrenal, juntas elas são chamadas de catecolaminas (SHERWOOD, 2010).

A liberação dos hormônios adrenais é estimulada principalmente durante situações de estresse e privação de nutrientes, dessa forma o efeito dos hormônios adrenais, entre outros, atua na conversão de proteínas e/ou gorduras em glicose. Dessa maneira, permitem diminuição da captação de glicose pelas células. Particularmente, as catecolaminas adrenais têm papel fundamental na estimulação bioquímica da utilização metabólica de gorduras no tecido adiposo e também muscular, aumentando a oxidação dos ácidos graxos na matriz mitocondrial e conseqüentemente a liberação de energia na forma de calor, principalmente no tecido adiposo marrom, o que potencializa a termogênese (WANG *et al.*, 2011; JOCKEN e BLAAK, 2008).

O sistema simpatoadrenal é considerado o principal contribuinte da homeostase corporal, exercendo íntimo papel no controle hemodinâmico, balanço energético e metabolismo intermediário. Todavia, deve-se enfatizar que esse sistema é funcionalmente e especificamente ligado a medula da glândula adrenal. Essa ressalva é importante porque justifica a possibilidade desse sistema ser estimulado independentemente de outros estímulos fisiológicos, o que otimiza a ativação e eficácia da liberação de catecolaminas adrenais na circulação (DEL RIO *et al.*, 2000).

As catecolaminas adrenais aumentam o consumo de oxigênio nos órgãos esplênicos e também no músculo esquelético, este último, independentemente do nível de ativação muscular. Além disso, devido à maior afinidade pelos receptores adrenérgicos, tem papel fundamental na lipólise e ativação de enzimas lipolíticas. Ademais, as catecolaminas adrenais também atuam na sinalização central da leptina, influenciando diretamente sua síntese (TRAYHURN *et al.*, 1995). Portanto, pautado na ação metabólica das catecolaminas adrenais nos músculos e no tecido

adiposo, cogita-se que alterações da efetividade desses hormônios possam estar diretamente associadas à obesidade (PAREKH, 2009).

Uma reduzida lipólise induzida pelas catecolaminas adrenais pode exercer efeito direto no aumento do armazenamento dos estoques de gordura tanto em tecidos não-adiposos como músculo esquelético, fígado e pâncreas quanto no próprio tecido adiposo. Dessa forma esse aumento adipocitário principalmente no músculo esquelético pode levar a inibição da transdução do sinal, desencadeando a resistência insulínica. Corroborando com essa situação, elevados níveis plasmáticos de glicose e ácidos graxos estão associados ao perfil metabólico de indivíduos obesos. Investigações têm demonstrado resposta de adrenalina mais baixa a estímulos como hipoglicemia, exercício físico e dietas hipocalóricas em mulheres obesas (DEL RIO *et al.*, 2000).

Evidências mostram que tanto a atividade nervosa simpática para a região esplênica quanto a secreção adrenomedular de adrenalina não aparentam estar alteradas na obesidade (VAZ *et al.*, 1997). Entretanto, a taxa de *turnover* de noradrenalina no tecido adiposo branco está reduzida em obesos quando comparada a indivíduos não-obesos (COPPACK *et al.*, 1998). Outro fator que contribui para a resistência da ação catecolaminérgica é a diminuição da expressão de enzimas lipolíticas, como a lipase hormônio sensível, o que contribui ainda mais para o acúmulo de intermediários lipídicos na musculatura e diminuição do sinal insulínico (LARGE *et al.*, 1999).

3.11. Glicocorticosteróides e Obesidade

O córtex adrenal sintetiza hormônios corticais, derivados do colesterol que são divididos em 2 tipos: os hormônios sexuais e os corticosteróides. Esse último grupo pode ser classificado em: glicocorticóides ou mineralocorticóides. Os glicocorticóides exercem funções anti-inflamatórias, imunossupressoras e principalmente metabólicas. O principal glicocorticóide endógeno é o cortisol (TSIGOS e CHROUSOS, 2002).

A ativação crônica do córtex adrenal e aumento da liberação de corticosteróides têm sido associados ao aumento da adiposidade visceral,

diminuição da massa óssea e muscular (BJÖRNTORP, 1996).

Por exemplo, a doença de Cushing, caracterizada por uma hipersecreção patológica de glicocorticóides, apresenta um fenótipo de obesidade central e co-morbidades relacionadas à síndrome metabólica, como hiperglicemia, adiposidade visceral abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (CHROUSOS, 2000).

Estudos sugerem que a enzima 11 β -hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HD1), responsável pela conversão de cortisona em cortisol em nível tecidual, seria mais ativa no tecido adiposo visceral de indivíduos obesos, que, supostamente mais sensível ao cortisol, provocaria alterações metabólicas similares às encontradas na síndrome de Cushing (BUJALSKA et al., 1997; STEWART, 2005).

Níveis elevados de glicocorticóides aumentam a estimulação de gliconeogênese hepática, aumentando a concentração sérica de glicose, o que tem efeito direto no aumento da quantidade de insulina liberada pelo pâncreas. Indiretamente, níveis elevados de glicocorticóides causam efeitos deletérios em vários órgãos metabólicos por potencializar o catabolismo muscular e ósseo e agir diretamente na inibição da secreção de hormônios com diferentes ações metabólicas, como os somatotrópicos, tireoidianos e gonadotrópicos (ROSMOND e BJÖRNTORP, 1998).

3.12. *Sedentarismo, Exercício Físico e Tratamento Não Medicamentoso da Obesidade*

Tendo em vista que a obesidade se tornou um sério problema de saúde pública, a ponto de ser considerada o mal do século e que desprende altas cifras para os cofres dos órgãos de saúde tanto no Brasil quanto no mundo todo, medidas de prevenção, controle e combate devem ser insistentemente efetivadas por diferentes agentes de saúde e órgãos governamentais.

Estudos demonstram que as medidas terapêuticas mais eficazes para prevenção e tratamento da doença consistem em dieta, medicamentos, exercício físico e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas (CHURCH, 2011; COELHO *et al.*, 2011).

Pesquisas têm sido promissoras e mostram a eficácia dessas intervenções sobre a atenuação e restauração de parâmetros bioquímicos alterados pela doença; entretanto, a rapidez e complexidade dos danos causados pela obesidade exigem que essas intervenções, especialmente dieta e exercícios físicos tenham caráter crônico (BOUASSIDA *et al.*, 2006).

Além disso, tendo em vista o custo-benefício de medidas que desprendam baixo custo financeiro e que consigam atingir grande parte da população, acredita-se que o exercício físico seja a ferramenta mais indicada e incentivada no combate à obesidade, por conta dos inúmeros benefícios à saúde, prevenção de doenças e aumento de capacidades físicas (DISHMAN *et al.*, 2006).

Paralelamente, muitos estudos atribuem ao sedentarismo fator chave para o desenvolvimento da doença. A inatividade física é maléfica devido à diminuição do gasto energético, o que compromete diversos sistemas que acionam as reações metabólicas (GLUCKMAN *et al.*, 2011).

A ausência da atividade física inviabiliza adaptações fisiológicas positivas que estimulem o aumento da captação de oxigênio, atividade oxidativa mitocondrial, termogênese, eficiência enzimáticas e expressão de proteínas vinculadas ao aumento das taxas metabólicas. Adicionalmente níveis baixos de atividade física estão altamente associados ao aumento da mortalidade (PAFFENBARGER *et al.*, 1986; BOOTH *et al.*, 2008; GLUCKMAN *et al.*, 2011; HALLAL *et al.*, 2012).

Estão comprovados os benefícios que os exercícios físicos promovem para a saúde. Desses, destacam-se a melhora da aptidão cardiorrespiratória, aumento da densidade mitocondrial e eficiência vasodilatadora, resistência a acidose metabólica, ganho de massa muscular e diminuição do depósito de tecido adiposo (DISHMAN *et al.*, 2006; ACSM, 2011). Entretanto, a magnitude e duração desses benefícios estão intimamente relacionadas à especificidade, grau de assiduidade, volume de treinamento e intensidade da atividade (OHKAWARA *et al.*, 2007; RODEN, 2012).

Porém, paralelamente as variáveis de controle do exercício, o nível dos efeitos benéficos do exercício físico, ainda esbarram na individualidade biológica de cada pessoa (KING *et al.*, 2007; KING *et al.*, 2012).

Independente das especificidades, a prática de exercícios físicos tem sido estimulada e utilizada como importante ferramenta no tratamento e prevenção da obesidade (ANDREAZZI *et al.*, 2009; JACKSON *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de qualidades físicas está diretamente associado a

adaptações fisiológicas positivas que promovem o aumento da taxa metabólica e estimulam a utilização de substratos energéticos, como a glicose e ácidos graxos, o que tem efeito direto principalmente sobre os níveis séricos e os sistemas envolvidos na regulação desses substratos (SLENTZ *et al.*, 2009). Além disso, o restabelecimento da normoglicemia e sensibilidade insulínica previne e atenua, comorbidades, como a hipertensão arterial e dislipidemia, ambos observados na síndrome metabólica (DISHMAN *et al.*, 2006; CHURCH, 2011).

Os benefícios da prática de exercícios físicos são atribuídos também ao remodelamento da atividade neural e coordenação de diversos outros tecidos. Alterações nas vias de sinalização hipotalâmicas decorrentes da prática de exercícios físicos, também promovem adaptações positivas na atividade do hipotálamo, impactando direta e indiretamente o controle da homeostase energética (SANDE-LEE *et al.*, 2011).

O exercício físico é capaz de aumentar a sensibilidade hipotalâmica à ação da leptina e insulina, por estimular a fosforilação de várias proteínas envolvidas nesse processo. Com a melhora da transdução desses sinais, há um aumento da eficiência dos efeitos e respostas mediadas pela insulina e leptina no hipotálamo (FLORES *et al.*, 2006). Dessa forma, o aumento da sinalização dessas vias melhora a resposta de funções como o controle da fome, apetite e saciedade, o que tem impacto direto na redução da hiperfagia presente na obesidade (SANDE-LEE *et al.*, 2011).

Dados sugerem que o efeito do exercício físico na regulação do apetite, envolve um aumento na sinalização de hormônios orexigênicos no hipotálamo, regulando as respostas de consumo alimentar e elevando a eficiência da saciedade (KING *et al.*, 2009).

Corroborando as evidências, a intervenção do exercício físico mostra-se capaz de diminuir as concentrações plasmáticas de leptina tanto de indivíduos sobrepesos quanto obesos, contudo não é capaz de promover efeito reducional dos níveis de colecistoquinina e obestatina, dois hormônios periféricos também relacionados ao controle do apetite (MARTINS *et al.*, 2013).

Uma única sessão de exercícios é capaz de reduzir a leptina plasmática, contudo para que haja esse efeito agudo, a sessão deve exigir um gasto calórico maior que 800 quilocalorias. Entretanto, o treinamento físico, ou seja, o exercício físico realizado de maneira crônica e sofrendo os ajustes de intensidade e volume,

pode resultar num declínio mais expressivo e duradouro dos níveis plasmáticos de leptina. Todavia, especula-se que esse efeito esteja vinculado a redução dos estoques de tecido adiposo, órgão responsável pela secreção de leptina (BOUASSIDA *et al.*, 2006).

Os mecanismos moleculares associados à melhora da transdução dos sinais hipotalâmicos hormonais e balanço do consumo alimentar mediados pelo exercício físico envolvem o aumento da ação da proteína anti-inflamatória interleucina-10, inibição da sinalização central das proteínas inflamatórias IKK β /NF- κ β e diminuição do estresse do retículo endoplasmático, característica presente em alguns tecidos de indivíduos obesos (ROPELLE *et al.*, 2010). Ademais, o exercício físico é capaz de suprimir a via de sinalização das *toll like receptors*, principalmente as do tipo 4, diminuindo a ativação inflamatória sistêmica (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A redução do percentual de gordura, induzida pelo exercício físico, está diretamente associada à diminuição do estado inflamatório no qual está inserida a obesidade (ROPELLE *et al.*, 2010). O exercício físico é capaz de diminuir o estresse oxidativo celular e atenuar a liberação de radicais livres, o que aumenta as defesas antioxidantes. Isso contribui para a redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias como a proteína C-reativa, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6, e outras, que culminam na diminuição de espécimes reativas ao oxigênio produzidos pelos macrófagos e monócitos (LEMOS *et al.*, 2012).

Adicionalmente, o músculo esquelético é considerado um órgão endócrino. Ativado principalmente pelo exercício físico, é capaz de expressar e secretar citocinas classificadas como miocinas. Algumas delas exercem seus efeitos dentro da própria musculatura, outras são capazes de se comunicar com outros órgãos tais como o tecido adiposo, fígado, pâncreas, ossos e cérebro. Através da contração muscular elas são potencialmente estimuladas e capazes de efetuar várias ações como hipertrofia e miogênese muscular, ativação da proteína quinase pela adenosina monofosfato, aumento da atividade de células imunes, melhora da função endotelial vascular (PEDERSEN e FEBBRAIO, 2012).

Destaca-se também o papel da miocina Irisina, capaz de induzir um aumento da atividade oxidativa do tecido adiposo branco, através do aumento da expressão da proteína PGC-1 α , fazendo com que esse tecido desenvolva características de tecido adiposo marrom e conseqüentemente aumente o gasto energético por conta da maior capacidade termogênica (OLESEN *et al.*, 2010; BOSTRÖM *et al.*, 2011).

O exercício físico estimula também a atividade do sistema nervoso simpático, o qual é responsável pela mobilização de combustíveis energéticos, dessa maneira, o aumento da atividade metabólica terá impacto sobre a redução do tecido adiposo e peso corporal. O aumento da atividade simpática pode ser observado indiretamente pelo aumento dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina e pelo turnover de noradrenalina em tecidos como o adiposo (STEFFENS *et al.*, 1990; SCHEURINK *et al.*, 1992).

Pesquisas têm mostrado que ratos submetidos a um programa de natação apresentaram aumento na atividade simpática, da mobilização de ácidos graxos e redução da atividade elétrica do nervo vago (SCHEURINK *et al.*, 1989; ZOUHAL *et al.*, 1998).

A mobilização metabólica dos lipídios depende da atividade do sistema simpático e da secreção de catecolaminas da medula adrenal (ZOUHAL *et al.*, 1998; DAVY e ORR, 2009). Camundongos obesos submetidos a um programa de natação apresentaram uma normalização do metabolismo de colesterol (IRANI *et al.*, 2005). Adicionalmente, programas de natação de baixa intensidade foram capazes de reduzir a obesidade em camundongos, principalmente por diminuir o acúmulo de massa adiposa (SCOMPARIN *et al.*, 2006; ANDREAZZI *et al.*, 2009).

O exercício físico promove respostas fisiológicas no músculo esquelético que melhoram a homeostase glicêmica devido ao aumento da taxa de captação de glicose, sensibilidade à insulina e/ou expressão da proteína transportadora de glicose GLUT4 (ROCKL *et al.*, 2008). A insulina e o exercício físico são dois estimuladores da captação de glicose pelo músculo esquelético. A insulina regula a captação e a utilização de glicose e, também, aumenta a produção de glicogênio no fígado e músculo (NIIJIMA, 1989). Por outro lado a contração muscular durante a atividade física induz captação de glicose por uma via insulina-independente; Esse mecanismo envolve alterações na taxa AMP/ATP e a ativação da proteína AMPK (proteína quinase ativada por AMP), que coordena vias de sinalização intracelular para aumentar o número de proteína GLUT4 na membrana da célula muscular (ROCKL *et al.*, 2008).

Em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2, a captação de glicose pela via dependente de insulina está comprometida devido à marcante resistência à insulina; entretanto, nesses indivíduos a via de captação induzida pela atividade física pode ser ativada para reduzir os níveis glicêmicos (GOODYEAR e KAHN, 1998).

A prática de exercícios físicos também exerce influência na diminuição da ação dos glicocorticóides, principalmente por estimular vias metabólicas de controle glicêmico e diminuir a liberação de insulina. Todavia a principal contribuição do exercício físico está relacionada a capacidade anti-estressante, o que reduz a atividade adrenocorticotrófica, liberação de cortisol o que leva atenuação dos níveis de glicose circulantes (BEAUDRY e RIDDELL, 2012).

Nas fases iniciais da vida, o sistema nervoso central está mais vulnerável e qualquer evento estressante pode levar a mudanças permanentes, incluindo áreas neuronais que controlam o peso corporal (UYSAL *et al.*, 2005).

Tendo em vista esse panorama, a prática de exercícios físicos em estágios iniciais da vida, é capaz de exercer efeitos metabólicos positivos e duradouros que influenciam na precoce adaptação positiva de mecanismos alostáticos que atuam no controle da homeostase celular. Estudo demonstrou que a prática de exercícios físicos em estágios iniciais da vida de ratos foi capaz de promover adaptações fisiológicas que permitiram a propagação metabólica do controle glicêmico em estágios mais avançados da vida. Em contrapartida, os animais que iniciaram a prática de exercícios físicos durante a fase adulta, não apresentaram semelhante controle glicêmico (WAGENER *et al.*, 2012).

Corroborando esse achado, estudo mostrou que programas de exercício físico realizado em períodos iniciais da vida, estão relacionados ao aumento do conteúdo de catecolaminas adrenais circulantes e diminuição do acúmulo de gordura na fase adulta de ratos obesos induzidos com tratamento de L-glutamato monossódio (SCOMPARIN *et al.*, 2006).

4. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa tem características de estudo experimental, investigativo e longitudinal.

4.1. Obtenção dos Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, com 21 dias de vida, com peso entre 25-35 gramas, provenientes do biotério do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada de $23 \pm 2^{\circ}$ C e fotoperíodo com ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso à ração e água durante todo o procedimento experimental.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas com no máximo 4 animais por caixa.

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFJF (protocolo 056/2010).

4.2. Indução da Obesidade e Adrenodemedulação

A indução da obesidade iniciou-se aos 21 dias de vida. Todos os animais controles receberam dieta padrão (ração *Nuvital*®, Curitiba, Brasil), os animais obesos receberam dieta rica em carboidratos de alta palatabilidade de acordo com o protocolo de Park e colaboradores (1999). Além disso, a adrenodemedulação ocorreu aos 22 dias de vida.

Composição da dieta rica em carboidratos utilizada para a indução da obesidade está apresentada na tabela 2.

O consumo alimentar e a evolução do peso corporal foram registrados semanalmente. O consumo alimentar foi calculado através do calculo da area sob a curva, dos valores registrados semanalmente. O mesmo foi feito para os registros dos valores de peso corporal. Os ratos consumiram água e ração *ad libitum*.

Tabela 2. Composição da Dieta Rica em Carboidratos

Ingredientes	%	Quantidade
Ração comercial	33%	660 g
Leite condensado	33%	660 g
Açúcar	7%	140 g
Água	27%	810 ml

(Park *et al.*, 2009)

Após anestesia com tiopental de sódio (45mg/kg), parte dos animais controles e obesos foi submetida à tricotomia e antissepsia da região abdominal onde foi realizada uma incisão longitudinal da pele e do tecido subcutâneo para a realização da adrenodemedulação de acordo com Yatomi e colaboradores (1987).

Para manter o efeito sedativo do tiopental, utilizou Isoflurano, dessa maneira os animais eram expostos ao inalante e mantinham-se sedados.

Após a intervenção cirúrgica, foi disponibilizada para consumo, solução salina 0,9% a todos os animais adrenodemedulados. Esse procedimento foi realizado com intuito de suplementar qualquer perda de sódio que poderia ocorrer por conta da secreção inadequada de aldosterona após o procedimento cirúrgico.

Outra parte dos animais foi submetida ao procedimento cirúrgico, porém sem a retirada da medula adrenal (grupo falso operado).

Aos 28 dias, após uma semana de recuperação com administração de analgésico (BANAMINE-Flunixinina meglumina: 1,1mg/kg) e antibióticos (Pentabiótico veterinário pequeno porte-9600 UI/Kg de penicilinas e 20mg/Kg de Estreptomicina e Diidroestreptomicina) os grupo de animais foram aleatoriamente divididos.

Não foi usado nenhum critério específico para a escolha dos animais que compuseram os grupos sedentários e exercitados. Dessa forma relevou-se a individualidade biológica inerente a cada animal.

4.3. Distribuição dos Grupos Experimentais

Após recuperação da intervenção cirúrgica, os ratos foram então subdivididos em 8 grupos, para que os procedimentos relacionados ao protocolo de treinamento físico fossem iniciados.

Os seguintes grupos foram formados: controle falso operado sedentário (CFoSED), controle adrenodemedulado sedentário (CAdSED), controle falso operado exercitado por 8 semanas (CFoEXE), controle adrenodemedulado exercitado por 8 semanas (CAdEXE), obeso falso operado sedentário (ObFoSED), obeso adrenodemedulado sedentário (ObAdSED), obeso falso operado exercitado por 8 semanas (ObFoEXE) e obeso adrenodemedulado exercitado por 8 semanas (ObAdEXE), como descrito na figura abaixo.

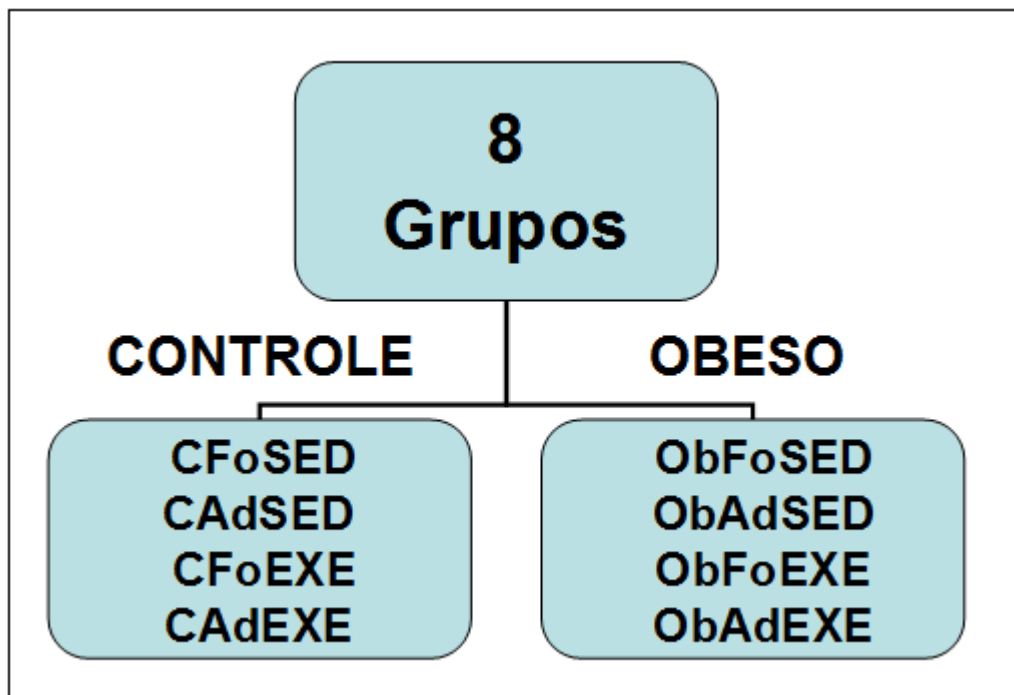


Figura 1. Distribuição dos Grupos Formados

4.4. Adaptação, Treinamento Físico e Teste de Esforço

O tipo de exercício físico realizado foi o de corrida em esteira (*Etabio*®).

Todos os animais realizaram uma fase de adaptação ao exercício físico. Essa fase consistia em corrida sob velocidade de 10 metros/minuto (m/min), durante 5 minutos, 5 vezes por semana, durante 1 semana.

O protocolo de adaptação foi realizado com intuito de promoção aos animais do reconhecimento do ambiente e habituação à prática do exercício físico (LEITE *et al.*, 2011).

A familiarização iniciou-se uma semana após o procedimento cirúrgico, aos 28 dias de vida dos animais.

Para avaliação do desempenho físico, os animais foram submetidos ao protocolo de esforço progressivo até atingirem a fadiga. Esses testes de esforço progressivo foram realizados com intuito de verificar a eficácia do treinamento. Dessa maneira esperava-se que os animais treinados suportassem mais tempo durante os testes.

Foram executados 2 testes de esforço. O primeiro, 48 horas antes do início do treinamento físico e o segundo, 48 horas subsequentes a última sessão de treino. Ou seja, aos 33 dias de vida e aos 90 dias de vida, respectivamente.

O protocolo de esforço iniciava-se com velocidade de 10 m/min, e a cada intervalo de 3 minutos era acrescido 1 m/min.

O ponto de fadiga foi determinado a partir do momento que o animal não conseguia manter o ritmo exigido pelo estágio do teste e por conta disso se mantinha na grade de estímulos, ao detectar-se essa condição, a grade de estímulos era imediatamente desligada e o animal removido da esteira (SOARES *et al.*, 2004).

O tempo de permanência no teste e a velocidade pico eram então registrados, sendo essa velocidade correspondente ao último estágio finalizado. O registro desse desempenho foi calculado através da carga de trabalho. Quanto maior fosse o valor alcançado no teste de esforço, maior seria a capacidade de trabalho executada pelos animais.

Para calcular-se a carga de trabalho (Kgm), utilizamos a seguinte fórmula (LEITE *et al.*, 2010):

$$\text{Trabalho (Kgm)} = [\text{Peso Corporal (Kilogramas)}] \times [\text{Tempo total até a fadiga (minutos)}] \times [\text{Velocidade do último estágio completado (metros/minutos)}] \times [\text{Seno de } \theta \text{ (grau de inclinação da esteira)}]$$

O protocolo de treinamento físico foi constituído de corrida em esteira durante 8 semanas e frequência de 5 dias/semana. A intensidade e o volume das sessões de treino foram aumentados gradualmente com intuito de promover os ajustes fisiológicos requeridos pelas sobrecargas de treino. O protocolo iniciou-se sob uma intensidade de 10 m/min e volume de 30 minutos e encerrou-se com 25 m/min e volume de 60 minutos. Estudos mostram que a intensidade de término do protocolo corresponde a aproximadamente 80% do VO₂ Máximo de animais não-treinados, dessa forma sugerimos que o protocolo de treinamento inicia-se sob intensidades baixas e encerra-se com intensidades altas, inferindo-se dessa maneira, que o protocolo promove aos animais um alto grau de desempenho físico (SONNE e GALBO, 1980).

O delineamento do estudo é demonstrado na figura 2.

A progressão da carga de treinamento físico foi gradualmente incrementada até o final da sétima semana, penúltima semana do protocolo de treinamento. Nessa semana, o protocolo inicia-se sob uma velocidade de 17 m/min. e encerra-se a 20 m/min. Para esse intervalo de velocidade, os estudos associam uma necessidade de oxigênio estimada em aproximadamente 66% do VO₂Máx (LEITE *et al.*, 2010).

Todos os protocolos foram realizados sob uma inclinação de 5%.

As sessões de treinamento físico foram realizadas entre 13:00 e 17:00 horas. A temperatura ambiental registrada nos dias de treino era em torno dos 24° C.

O treinamento físico foi realizado com intensidade progressiva, não variando entre os animais de mesma idade, uma vez que a capacidade máxima desses animais não é heterogênea (SONNE e GALBO, 1980).

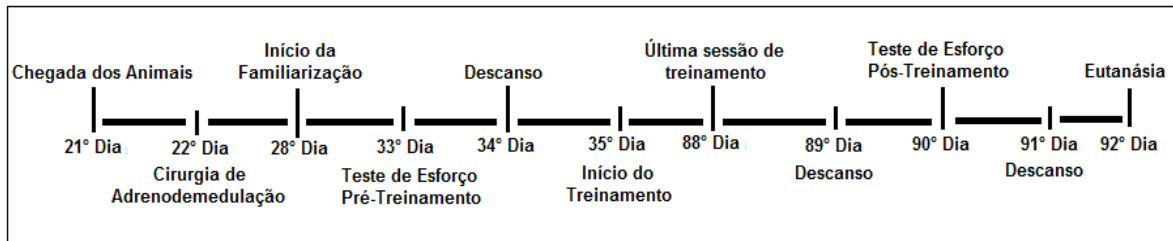


Figura 2. Delineamento do Estudo

A tabela 3 apresenta cronologicamente as características do protocolo de treinamento físico relacionadas à duração e intensidade (adaptado de PRIVIERO *et al.*, 2004). Para garantir a mesma manipulação do grupo treinado, os animais do grupo não-treinado realizaram exercício em esteira rolante durante 5 dias consecutivos por 5 minutos, com intensidade de 10m/min, portanto, todos os animais do presente estudo participaram da fase de familiarização e também dos testes de esforço, pré e pós-treinamento físico.

Tabela 3. Protocolo de Treinamento Físico

1ª semana:

dia 1 – 10m/min (30 min); dia 2 – 11 m/min (30 min); dia 3 – 12m/min (30 min); dia 4 – 12 m/min (35 min); dia 5 - 12m/min (35 min); dia 6 e 7 – descanso.

2ª semana:

dia 1 – 12 m/min (35 min); dia 2 – 12 m/min (40m/min); dia 3 - 12 m/min (45 min); dia 4 – 12 m/min (45 min); dia 5 – 12 m/min (50 min); dia 6 e 7 – descanso.

3ª semana:

dia 1 – 12 m/min (50 min); dia 2 – 13 m/min (50 min); dia 3 – 14 m/min (50 min); dia 4 – 14 m/min (55 min); dia 5 – 14 m/min (55 min); dia 6 e 7 – descanso.

4ª semana:

dia 1 – 14 m/min (55 min); dia 2 – 14 m/min (55 min); dia 3 – 15 m/min (55 min); dia 4 – 15 m/min (55 min); dia 5 – 15 m/min (60 min); dia 6 e 7 - descanso.

5ª semana:

dia 1 – 15 m/min (60 min); dia 2 – 15 m/min (60 min); dia 3 – 16 m/min (60 min); dia 4 – 16 m/min (60 min); dia 5 – 16 m/min (60 min); dia 6 e 7 – descanso.

6ª semana:

dia 1 – 16 m/min (60 min); dia 2 – 16 m/min (60 min); dia 3 – 17 m/min (60 min); dia 4 – 17 m/min (60 min); dia 5 – 17 m/min (60 min); dia 6 e 7 – descanso.

7ª semana:

dia 1 – 17 m/min (60 min); dia 2 – 18 m/min (60 min); dia 3 – 18 m/min (60 min); dia 4 – 19 m/min (60 min); dia 5 – 20 m/min (60 min); dia 6 e 7 – descanso.

8ª semana:

dia 1 – 21 m/min (60 min); dia 2 – 22 m/min (60 min); dia 3 – 23 m/min (60 min); dia 4 – 24 m/min (60 min); dia 5 – 25 m/min (60 min)

(Adaptado de Priviero *et al.*, 2004).

4.5. Eutanásia e Coleta das Amostras

Após anestesiados, os animais foram eutanasiados aos 92 dias de vida por punção cardíaca e rompimento de diafragma. Esse procedimento foi realizado após 12 horas de jejum.

As gorduras perigonadais e retroperitoneais foram removidas e pesadas para estimar a obesidade. Adicionalmente, com intuito de mensuração do grau de obesidade, utilizou-se a medida do Índice de Lee, que relaciona a taxa de massa corporal calculada através da divisão da raiz cúbica do valor de peso corporal expresso em gramas pelo comprimento naso-anal registrado em centímetros (SIMSON e GOLD, 1982).

As glândulas adrenais foram removidas e pesadas. Posteriormente realizou-se a quantificação do conteúdo das catecolaminas e comprovação da possível efetividade da cirurgia de adrenodemedulação.

Para se evitar uma possível influência aguda do exercício físico sobre os parâmetros bioquímicos as coletas foram realizadas 48 horas após o teste de esforço pós-treinamento (WAGENER *et al.*, 2012).

4.6. Avaliação da Glicemia e Colesterolemia

O plasma obtido das amostras de sangue foi utilizado para dosagem da glicemia pelo método da glicose oxidase (BERGMEYER, 1974) com kit comercial (*Gold Analisa*®).

Avaliou-se o colesterol total através de dosagens colorimétricas (Kit LaborLab).

4.7 Avaliação das Catecolaminas Adrenais

As glândulas adrenais foram removidas e pesadas. Durante todo o manuseio, as glândulas foram mantidas em solução padrão Krebs-Hepes dentro de uma recipiente com gelo.

O total de catecolaminas adrenais – adrenalina e noradrenalina- foi quantificado através do método fluorimétrico (KELNER *et al.*, 1985). Os parâmetros usados no fluorímetro foram 420 nm para excitação e 510 nm para emissão. Os resultados foram obtidos através do mapeamento dos valores da regressão linear da curva padrão de epinefrina.

4.8. Análise Estatística

Com intuito de verificar os pressupostos de normalidade e de homocedasticidade, utilizamos, respectivamente, os testes de ShapiroWilk e de Levene, os quais revelaram que os pressupostos para a realização de inferência paramétrica não foram violados. Na análise descritiva, as variáveis estudadas foram expressas por média e erro padrão da média (EPM).

Na análise inferencial, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) de três fatores com o intuito de testar os efeitos da dieta, adrenalectomia e treinamento físico sobre as variáveis dependentes do presente estudo, além de investigar a possibilidade de interação entre os fatores utilizados no modelo da ANOVA. Para testar o efeito simples de cada fator utilizou-se o teste da ANOVA de um fator para comparar a diferença entre as médias das variáveis (GLANTZ e SLINKER, 2001).

O teste Post-hoc de *Tukey* foi posteriormente realizado com intuito de identificar as diferenças entre os grupos, cujas variáveis analisadas foram: Peso Corporal, Comprimento Naso-Anal, Índice de Lee, Percentual de Gordura Perigonadal e também Retroperitoneal, Teste de Esforço Pré e Pós-treinamento, Concentração de Catecolaminas Adrenais, Glicemia e Colesterol total (GLANTZ e SLINKER, 2001).

Utilizou-se também o teste de *Pearson* para avaliar uma possível correlação entre as catecolaminas adrenais e as demais variáveis do estudo.

Todos os dados foram analisados com o auxílio do programa *SPSS* versão 20.0. e *GraphPad Prism 5.0*. Consideraram-se significativos os valores de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

O número total de animais utilizados no presente estudo foi de 73. A distribuição do número de animais para cada grupo foi principalmente influenciada pelo índice de sobrevivência decorrente da intervenção cirúrgica de retirada da medula das glândulas adrenais. Tendo em vista o caráter invasivo do procedimento e o período de vida no qual se encontrava o animal quando operado, o tamanho amostral alcançado se limitou ao máximo de 11 animais por grupo. Entre os grupos, o número amostral variou entre 7 e 11 animais. Em relação aos grupos falso-operados os grupos adrenalectomizados, apresentaram o menor número de animais.

A tabela 4 mostra a distribuição dos valores descritivos (média e erro padrão) das variáveis amostrais e o efeito das interações da dieta, cirurgia de adrenalectomia e exercício físico sobre as variáveis pesquisadas.

Tabela 4. Dados descritivos (média e erro padrão) das variáveis amostrais e efeito das interações da Dieta, Cirurgia de Adrenodemedulação, Treinamento Físico ou entre as 3.

	Controle				Obeso				F			
	Falso Operado		Adreno		Falso Operado		Adreno		Dieta	Adreno	Treino	3
	SED	EXE	SED	EXE	SED	EXE	SED	EXE				
N	10	10	9	8	11	10	8	7	-	-	-	-
AUC	358,1	349,3	366,5	354,1	668,2	575,6	725,9	676,6	***	ns	***	ns
Consumo	±8,3	±9,9	±4,2	±6,9	±3,3	±8,8	±9,42	±5,6				
AUC Peso	1607±	1666±	1690±	1583±	1996±	2066±	1917±	1905±	***	ns	ns	ns
Corporal	64,2	53,8	33,3	23,7	51,9	36,3	15,9	64,9				
Peso (g)	255,1	264,9	268,85	256,4	331,5	324,3	341,77	310,1	***	ns	*	ns
	±7,3	±5,9	±7,6	±9,0	±6,6	±8,3	6,1	±9,3				
IL(g/cm)	272,2	268,5	273,1	270,8	289,1	283,7	290,5	281,1	***	ns	**	ns
	±3,34	±1,8	±1,72	±2,92	±3,9	±1,04	±2,17	±2,52				
GP (%)	1,20	0,69	1,40	0,97	2,59	1,74	3,17	2,00	***	***	***	ns
	±0,06	±0,04	±0,13	±0,06	±0,12	±0,08	±0,14	±0,13				
GR (%)	1,03	0,59	1,3±	0,74	2,49	1,59	2,97	1,99	***	**	***	ns
	±0,08	±0,02	0,25	±0,07	±0,1	±0,11	±0,15	±0,17				
TE Pré	3,74	3,63	3,53±	3,59±	3,73±	3,8±	3,68±	3,7±	ns	ns	ns	ns
	±0,25	±0,26	0,17	0,41	0,25	0,28	0,23	0,14				
TE Pós	17,55	47,61	19,71	46,23	21,17	42,87	20,22	38,4	ns	ns	***	ns
	±1,28	±2,51	±2,0	±4,63	±0,95	±4,17	±1,56	±2,74				
CAT	169,07	202,65	2,12	2,73	168,7	185,79	2,34	3,54	ns	***	**	ns
	±8,44	±4,52	±0,16	±0,35	±6,2	±8,55	±0,24	±0,81				
GLI	101,8	92,63	104,59	98,43	135,24	114,62	142,63	121,85	***	**	***	ns
	±2,71	±2,07	±2,29	±1,96	±3,08	±1,72	±2,77	±5,41				
COL	85,73	76,80	89,76	79,94	113,03	89,33	111,79	98,66	***	*	***	ns
	±2,07	±1,7	±1,87	±1,01	±2,18	±2,15	±2,33	±4,96				

F= Efeito da Interação; Dieta= Dieta rica em carboidratos; Adreno= Cirurgia de Adrenodemedulação; Treino= Treinamento Físico; AUC= Area sob a curva; CNA= Comprimento Naso-anal; IL= Índice de Lee; GP= Gordura Perigonadal; GR= Gordura Retroperitoneal; TE Pré= Teste de Esforço Pré-treinamento; TE Pós= Teste de Esforço Pós-treinamento; CAT = Catecolaminas adrenais; GLI = Glicose; COL= Colesterol; ns = não significativo; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico nos valores de area sob a curva do consumo alimentar mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [F(1,65) = 104,2; p<0,001], efeito não significativo da

adrenodemedulação [F(1,65) = 0,82; p= 0,16] e efeito significativo do treinamento físico [F(1,65) = 31,3; p<0,001]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [F(1,65) = 0,03; p= 0,74], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento físico.

Os valores da área sob a curva relacionados ao consumo alimentar dos animais pesquisados são demonstrados na figura 3. Inferiu-se que não houve diferença significativa entre o consumo alimentar dos subgrupos controle. Por outro lado, os animais submetidos à dieta rica em carboidratos apresentaram valores significativamente mais elevados que os animais controle. Contudo a magnitude dos valores referentes ao consumo dos animais obesos foi potencializada nos animais sedentários. O grupo ObFoSED [668,2±3,32; (IC95% = 661,5 – 674,9)] apresentou um consumo alimentar 87% mais elevado comparado ao grupo CFoSED [358,1±8,3; (IC95% = 341,5 – 374,7); p<0,001] e 82% maior que o grupo CAdSED [366,5±4,21; (IC95% = 356,1 – 374,9); p<0,001].

Adicionalmente, o grupo ObAdSED [725,9±9,12; (IC95%= 707,7 – 744,2)] apresentou um consumo alimentar 103% aumentado comparado ao grupo CFoSED (p<0,001) e 98% maior que o grupo CAdSED (p<0,001). Esse aumento foi maior comparado aos animais controle treinados. O grupo ObFoSED apresentou um consumo alimentar 91% maior que o grupo CFoEXE [349,3±9,89; (IC95%= 339,4 – 359,2); p<0,001]. Ainda comparado ao mesmo grupo CFoEXE, o grupo ObAdSED apresentou um aumento 108% maior no consumo alimentar (p<0,001). Na mesma faixa de aumento, os animais ObFoSED apresentaram um consumo alimentar 89% maior que os animais do grupo CAdSED [354,1±6,89; (IC95% = 347,2 – 360,9); p<0,001], passando esse aumento ser de 105% quando relacionado ao grupo ObAdSED (p<0,001).

Entretanto, a diferença entre esses aumentos foi menor entre os animais obesos submetidos ao treinamento físico. Essa taxa de aumento caiu para 60% entre os animais do grupo ObFoEXE [574,6±8,48; (IC95% = 566,1 – 583,2)] comparados ao grupo CFoSED (p<0,001), ou seja, o consumo alimentar do grupo treinado foi somente 60% maior que o controle sedentário. Ao se comparar os animais do grupo ObAdEXE [676,6±5,55; (IC95%= 671,1 – 682,1) com os CFoSED,

esse aumento passou a ser de 89% ($p < 0,001$). Levemente menor, foi a diferença de aumento entre os grupos obesos exercitados e o grupo CAdSED, onde o consumo alimentar do grupo ObFoEXE foi 57% maior ($p < 0,001$) e o do grupo ObAdEXE passou a ser 85% mais elevado que esse grupo controle.

Entre os exercitados obesos e controle, a diferença se manteve no mesmo patamar. Os animais ObFoEXE demonstraram um consumo alimentar 64% superior que o CFoEXE ($p < 0,001$) e 62% maior que o CAdEXE ($p < 0,001$) e os obesos exercitados do grupo ObAdEXE apresentaram um consumo 94% superior aos CFoEXE ($p < 0,001$) e 91% mais elevado que o grupo CAdEXE ($p < 0,001$).

Corroborando o efeito supressor alimentar do exercício físico, agora entre os subgrupos obesos, o grupo ObFoEXE demonstrou um consumo 14% menor que seu par sedentário ObFoSED ($p < 0,001$) e 21% inferior aos valores apresentados pelo grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Todavia o grupo exercitado ObAdEXE somente apresentou diferença significativa comparado ao seu par sedentário, dessa forma quando comparado ao grupo ObAdSED, o grupo ObAdEXE apresentou consumo alimentar 7% reduzido em relação ao sedentário ($p < 0,001$).

Finalmente, entre os grupos obesos exercitados, o grupo ObFoEXE apresentou consumo inferior ao ObAdEXE, em que o valor apresentado de consumo alimentar se mostrou 18% mais baixo para o grupo ObFoEXE quando comparado ao exercitado ObAdEXE ($p < 0,05$).

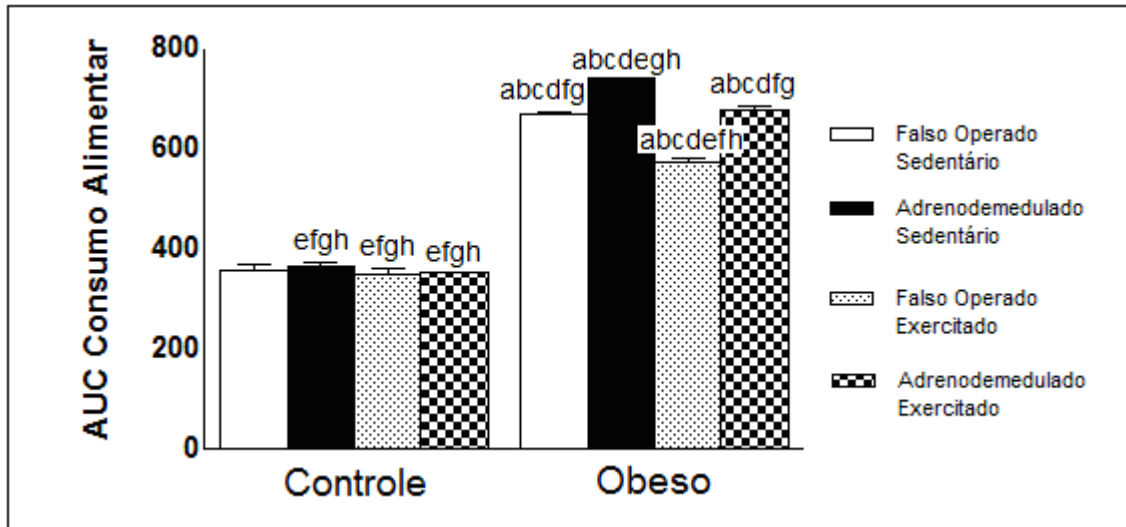


Figura 3 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a area sob a curva do Consumo Alimentar de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-11 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico nos valores de area sob a curva da progressão de peso corporal mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 151,3$; $p < 0,001$], efeito não significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 0,03$; $p = 0,87$] e efeito não significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 2,67$; $p = 0,05$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,14$; $p = 0,93$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os valores da area sob a curva relacionados à progressão do peso corporal (PPC) apresentada pelos animais ao longo das semanas de vida é demonstrada na figura 4. Inferiu-se que os animais obesos apresentaram valores mais elevados relacionados ao ganho de peso semanal.

Os valores associados ao ganho semanal foram significativamente maiores entre os animais obesos comparados aos controles. Não houve diferenças entre a

PPC apresentada pelos subgrupos dos animais controle. Os valores de diferença entre controles e obesos se mostraram bem próximos.

A diferença entre os valores de PPC apresentados pelos animais do grupo ObFoSED [1996±51,9; (IC95% = 1892,2 – 2099,8) foram 24% maiores que as apresentadas pelo grupo CFoSED [1607±64,25; (IC95% = 1478,5 – 1735,5); p<0,001] e 18% mais elevados que o grupo CAdSED [1690±33,3; (IC95% = 1623,4 – 1756,6); p<0,001). Seguindo esses valores, o grupo ObAdSED [2066±45,9; (IC95% = 1974,2 – 2157,8) apresentou valores de PPC 29% maiores comparados aos do grupo CFoSED (p<0,001) e 22% mais elevados que os do grupo CAdSED (p<0,001).

Comparando as diferenças dos valores de PPC entre os animais obesos e os controles exercitados, nota-se que a amplitude de aumento não foi maior que a apresentada pelos controles sedentários. O grupo ObFoSED apresentou valores de PPC 20% mais elevados que o grupo exercitado CFoEXE [1666±53,85; (IC95% = 1558,3 – 1773,7); p<0,001] e 26% maiores comparados ao CAdEXE [1583±33,7; (IC95% = 1515,6 – 1650,4), p<0,001]. De modo semelhante, os valores de PPC apresentados pelo grupo ObAdSED se mostraram 24% mais elevados que o grupo CFoEXE (p<0,001) e 30% maiores comparados aos valores apresentados pelo grupo CAdEXE (p<0,001).

O grupo ObFoEXE [1917±36,3; (IC95% = 1844,4 – 1989,6)] apresentou valores de PPC 19% mais baixos relacionados ao grupo CFoSED (p<0,001) e 13% menores quando comparados aos valores do grupo CAdSED (p<0,001). Paralelamente, os animais obesos pertencentes ao grupo ObAdEXE [1905±64,9; (IC95% = 1805,2 – 2064,8); apresentaram valores de PPC 18% mais altos que o grupo CFoSED (p<0,001) e 13% maiores que o grupo CAdSED (p<0,05).

A comparação entre os valores de PPC entre todos os grupos treinados mostrou que ainda sim, os grupos treinados obesos apresentaram maiores valores que os controles, também exercitados. O grupo ObFoEXE demonstrou valores de PPC 15% mais elevados que o grupo exercitado CFoEXE (p<0,001) e 21 % maiores quando relacionados ao grupo CAdEXE (p<0,001). O grupo ObAdEXE também mostrou valores de PPC 14% mais altos que CFoEXE (p<0,05) e 20% maiores que os do grupo CAdEXE (p<0,001).

Contudo, entre os subgrupos obesos, a única diferença significativa encontrada entre os valores de PPC aconteceu entre os grupos ObFoEXE e ObAdSED, em que o grupo obeso treinado ObFoEXE apresentou valores 8% mais baixos que os apresentados pelos animais do grupo sedentário ObAdSED ($p < 0,01$).

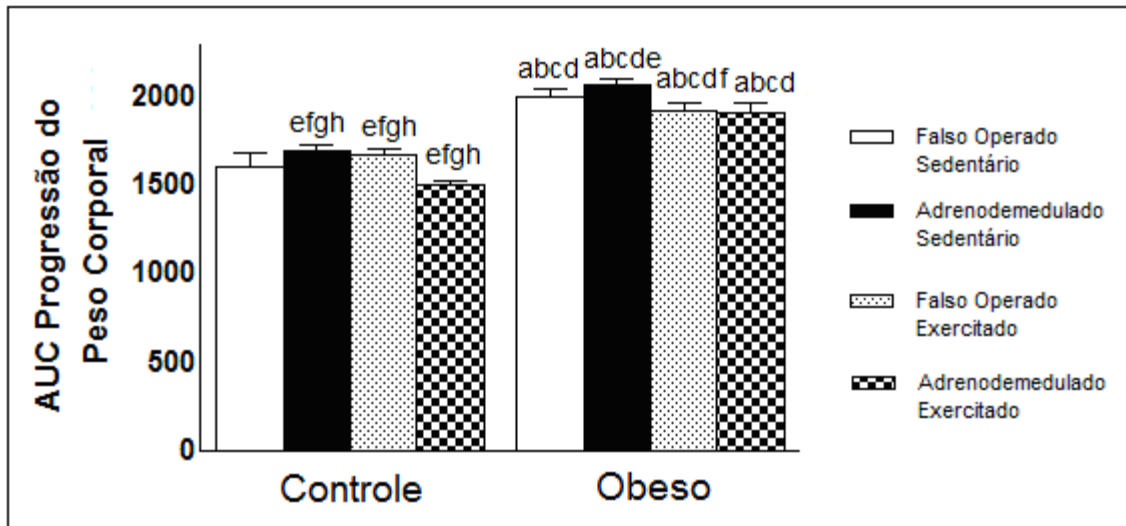


Figura 4 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a area sob a curva da Progressão do Peso Corporal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-11 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico no peso corporal mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 148,4$; $p < 0,001$], efeito não significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 0,02$; $p = 0,96$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 2,67$; $p = 0,04$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,11$; $p = 0,92$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento físico.

A figura 5 mostra os valores descritivos e a comparação dos pesos corporais encontrados nos grupos controle falso operados e obesos induzidos por dieta rica em carboidratos, submetidos à intervenção cirúrgica de adrenalectomia e exercício físico. O peso dos animais controle foi de $261,31 \pm 7,48$ e o dos obesos $326,93 \pm 25,42$ gramas.

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa no peso corporal intra-grupos controle ou obesos. Entretanto, quando comparados, foram encontrados valores mais elevados entre o peso corporal dos grupos sedentários, obesos em comparação aos grupos de animais controle, tanto falso-operados quanto adrenalectomizados.

Entre os grupos falso-operados sedentários, observou-se um aumento de 30% no peso corporal do grupo ObFoSED [$331,56 \pm 6,66$; (IC95% = 316,7 – 346,4)] em relação aos animais do grupo CFoSED [$255,16 \pm 7,31$; (IC95% = 238,6 - 271,7); $p < 0,001$]; Contudo, nos animais adrenalectomizados, esse aumento foi de 27% nos valores apresentados do grupo ObAdSED [$341,77 \pm 6,15$; (IC95% = 327,2 – 356,3)] em relação aos CAdSED [$268,85 \pm 7,66$; (IC95% = 251,2 – 286,5); $p < 0,001$]. Ademais, quando comparados, observou-se um aumento de 34% no peso corporal do grupo ObAdSED ($p < 0,001$) em relação aos valores do grupo CFoSED e de 23% nos valores do grupo ObFoSED comparados ao CAdSED ($p < 0,001$).

Os animais controles submetidos ao exercício físico somente apresentaram redução no peso corporal quando comparados aos animais obesos, tanto falso-operados quanto adrenalectomizados. Essa redução foi de 22,5% entre o grupo CFoEXE [$264,91 \pm 5,95$; (IC95% = 251,4 – 278,4)] e ObFoEXE [$324,34 \pm 8,38$; (IC95% = 305,4 – 343,3); $p < 0,001$]. Entre os grupos adrenalectomizados, similar redução (21%) foi encontrada entre os grupos CAdEXE [$256,34 \pm 9,01$; (IC95% = 235 – 277,6)] e ObAdEXE [$310,05 \pm 9,28$; (IC95% = 287,3 – 332,8); $p < 0,001$]. Quando comparados, o grupo CFoEXE apresentou uma menor redução (17%) no peso corporal relacionado ao ObAdEXE ($p < 0,01$). Diferentemente, o grupo CAdEXE apresentou uma maior redução (26,5%) quando comparado ao ObFoEXE ($p < 0,001$).

Contudo, a magnitude das reduções ocasionadas pelo exercício físico foi maior quando comparados aos animais sedentários obesos.

Observou-se redução de 25% no peso corporal dos animais CFoEXE em comparação aos ObFoSED ($p < 0,001$). Nos animais adrenodemedulados, o grupo CAdEXE apresentou redução de 33% no peso corporal em relação ao valores do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Quando comparados, observou-se uma similar redução de 29% tanto entre o grupo CFoEXE em relação ao ObAdSED ($p < 0,001$) quanto CAdEXE e ObFoSED ($p < 0,001$).

Ressalva-se novamente que as diferenças dos valores encontrados, somente foram significativas tendo por base os animais controle quando comparados aos obesos. Não foi observada diferenças intra sub-grupos controle ou obeso.

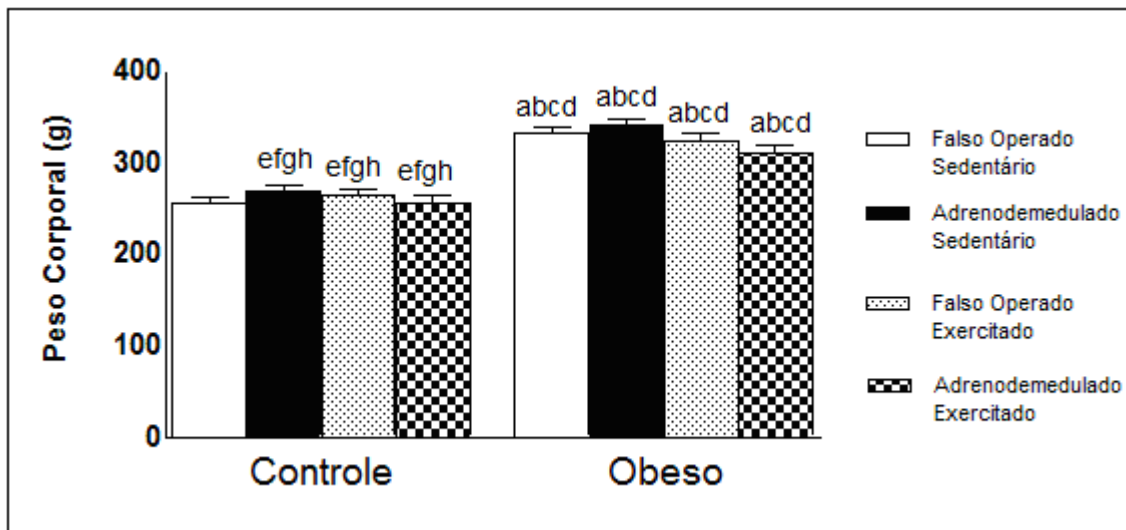


Figura 5 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Peso Corporal aos 92 dias de vida de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-11 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

Não foram observadas diferenças entre os comprimentos naso-anais (CNA) dos animais, conforme mostrado na figura 4. O valor observado nos animais controle foi de $23,6 \pm 0,15$ cm e nos obesos $24 \pm 0,25$.

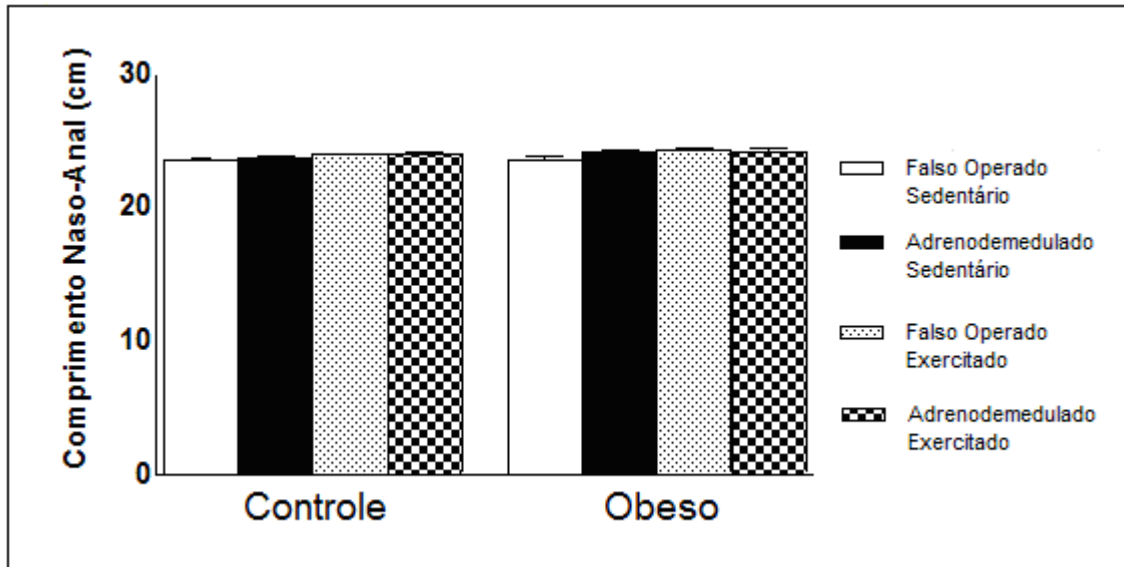


Figura 6 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Comprimento Naso-Anal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-11 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico no Índice de Lee mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 70,3$; $p < 0,001$], efeito não significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 0,83$; $p = 0,77$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 8,42$; $p < 0,001$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,61$; $p = 0,44$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os valores observados pelo Índice de Lee (IL) demonstraram que os animais obesos ($286,1 \pm 2,21$) apresentaram um valor mais elevado (6%) que os animais controle ($271,2 \pm 2,44$). Entretanto, os resultados apresentados na figura 7 permitem destacar algumas peculiaridades.

Não foram observadas diferenças entre os sub-grupos formados pelos animais controle ou obesos. Contudo, quando comparados de modo geral, os

animais sedentários obesos apresentaram os maiores valores quanto ao IL. Todavia as diferenças percentuais entre os grupos foram bem parecidas.

O grupo ObFoSED [289,01±3,98; (IC95%= 282,1 – 295,9)] apresentou um aumento de 6% em relação ao IL do grupo CFoSED [272,21±3,34; (IC95% = 264,6 – 279,8); p<0,001]. Nos grupos sedentários adrenalectomizados, houve igual aumento do IL no grupo ObAdSED [290,55±2,17; (IC95% = 285,4 – 295,7)] quando comparado ao CAdSED [273,13±1,72; (IC95% = 269,2 – 277,1); p<0,001]. Quando comparados, o grupo ObFoSED apresentou aumento de 6% em relação ao grupo CAdSED (p<0,001), também verificada entre o grupo ObAdSED, um aumento de 7% no IL foi observado nesse grupo em relação ao CFoSED (p<0,001).

Os valores observados quanto ao IL quando relacionados ao exercício físico de mostraram diversificados.

Observou-se redução (6%) do IL do grupo CFoEXE [268,59±1,8; (IC95% = 264,5 – 272,7)] comparado ao grupo ObFoEXE [283,74±1,04; (IC95% = 281,4 – 286,1) (p<0,001)]. Nos animais adrenalectomizados exercitados, observou-se redução de 5% nos valores de IL concernentes ao grupo CAdEXE [270,86±2,92; (IC95% = 264 – 277,8)] somente quando relacionado ao grupo ObFoEXE (p<0,05). Ademais, redução igual nos valores de IL foi observada no grupo CFoEXE em relação ao ObAdEXE [281,08±2,52; IC95% = 274,9 – 287,3); p<0,05).

Não obstante, tendo em vista a relação entre os grupos submetidos ao exercício físico e os grupos sedentários, os valores de IL dos grupos obesos exercitados não se mostraram diferentes de alguns grupos controle.

O IL do grupo CFoEXE apresentou uma redução de 8% em relação ao valor apresentado ObFoSED (p<0,001). Nos grupos adrenalectomizados exercitados, foi observado redução de 7 % nos valores de IL do grupo CAdEXE relacionados ao ObAdSED (p<0,001). Quando comparados, o grupo CFoEXE apresentou uma redução de 8% nos valores de IL relacionado ao grupo ObAdSED (p<0,001). Similarmente, foi observada redução de 7% nos valores do IL do grupo CAdEXE em relação ao IL do ObFoSED (p<0,05). Por outro lado, o grupo CFoSED apresentou valor de IL apenas 4% mais baixo que grupo ObFoEXE (p<0,05).

Não foram observados valores diferentes de IL em ambos os grupos obesos exercitados (ObFoEXE e ObAdEXE) comparados ao grupo CAdSED. Além disso, o grupo ObAdEXE também não se mostrou diferente dos grupos CFoSED e CAdEXE.

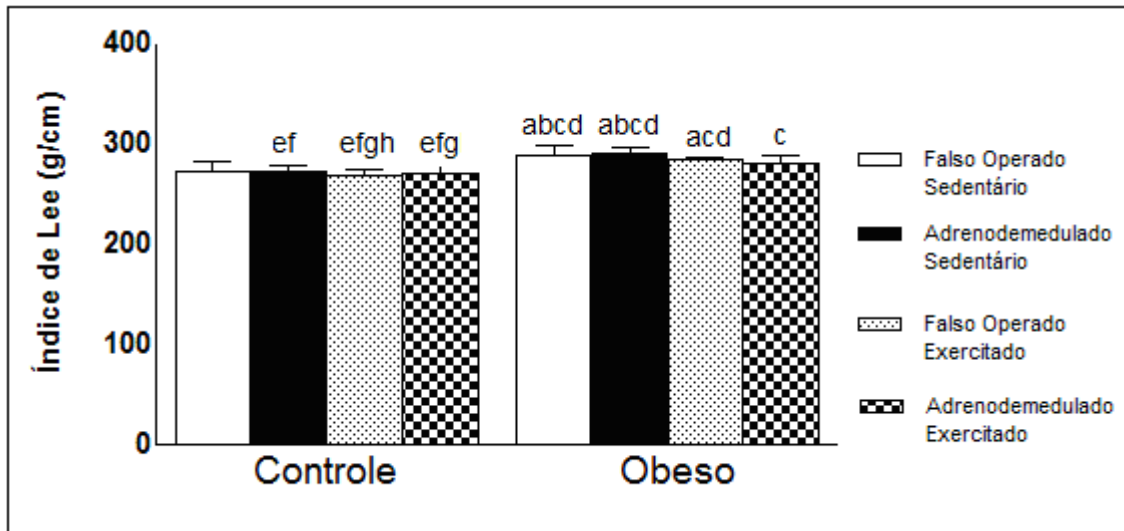


Figura 7 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Índice de Lee de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-11 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico na gordura perigonadal mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 325,7$; $p < 0,001$], efeito significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 20,6$; $p < 0,001$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 103,6$; $p < 0,001$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 1,83$; $p = 0,18$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os valores relacionados ao percentual do acúmulo de gordura perigonadal (GP) e retroperitoneal (GR) estão demonstrados respectivamente nas figuras 8 e 9.

Diferentemente do peso corporal, os valores expressos por essas variáveis subsidiam um melhor panorama das características metabólicas dos animais estudados, dessa forma vincula-se quantidades maiores de estoques de gorduras ao estado de obesidade.

Os animais dos grupos controle apresentaram um valor de $1,06 \pm 0,07$ para o acúmulo de gordura perigonadal (GP). O valor apresentado pelos animais obesos foi de $2,37 \pm 0,12$, ou seja, 124% maior que os animais controles.

Tendo em vista somente os animais controles, ou seja, aqueles que não consumiram dieta altamente calórica, observou-se que os valores de GP do grupo CFoEXE [$0,69 \pm 0,04$; (IC95% = 0,59 – 0,79)] foram 42% menores que os do grupo CFoSED [$1,2 \pm 0,06$; (IC95% = 1,05 – 1,35) $p < 0,01$]. Adicionalmente, foi observado uma redução de 51% nos valores de GP no grupo CFoEXE em relação ao grupo CAdSED [$1,4 \pm 0,13$; (IC95% = 1,09 – 1,69); $p < 0,001$].

Os animais sedentários apresentaram os maiores valores de GP, sendo esse aumento mais pronunciado nos animais que consumiram a dieta rica em carboidratos, ou seja, os animais obesos.

Os animais pertencentes ao grupo ObFoSED [$2,59 \pm 0,12$; (IC95% = 2,32 – 2,86)] apresentaram um valor de GP 116% maior que os CFoSED ($p < 0,001$). Quanto aos animais adrenalectomizados sedentários, foi observado um aumento de 126% no valor de GP do grupo ObAdSED [$3,17 \pm 0,14$; (IC95% = 2,82 – 3,51) em relação ao grupo CAdSED. Entretanto, quando comparados aos valores de GP do grupo CFoSED, observou-se que os valores do grupo ObAdSED foram 164% maiores ($p < 0,001$). Por outro lado, os valores de GP do grupo ObFoSED foram apenas 45% maiores que os apresentados pelo grupo CAdSED ($p < 0,001$).

Interessantemente, observou-se que os animais do grupo ObAdSED apresentaram um aumento de 22% nos valores de GP em comparação aos valores observados no ObFoSED ($p < 0,01$). Destaca-se esse achado, pois essa foi a única diferença encontrada entre animais sedentários de mesmo grupo.

Os animais exercitados apresentaram as menores taxas de acúmulo de GP. Foi observado uma redução de 152% nos valores de GP apresentados pelo grupo CFoEXE em comparação ao grupo ObFoEXE [$1,74 \pm 0,08$; (IC95% = 1,56 – 1,92);

$p < 0,001$]. Contudo, os animais do grupo CAdEXE [$0,97 \pm 0,06$; (IC 95% = $0,82 - 1,12$)] apresentaram valores de GP 106% menores que os do ObAdEXE [$2 \pm 0,13$; (IC95% = $1,68 - 2,33$) $p < 0,001$]. Não obstante, os animais CFoEXE apresentaram uma redução de 190% de GP em relação ao grupo ObAdEXE ($p < 0,001$). Todavia, houve redução de 79% dos valores de GP do grupo CAdEXE em relação ao grupo ObFoEXE ($p < 0,001$).

A diferença entre os valores apresentados por animais exercitados foi potencialmente maior em comparação aos grupos sedentários. O exercício físico foi capaz de atenuar a GP do grupo CFoEXE em 275% quando comparado ao grupo ObFoSED ($p < 0,001$) e em 359% em relação aos valores do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Corroborando com tais reduções os valores de GP do grupo CAdEXE foram 167% menores que os do grupo ObFoSED ($p < 0,001$) e 227% diminuídos em comparação ao grupo ObAdSED.

Por outro lado, o exercício físico realizado pelos animais do grupo que ingeriu a dieta rica em carboidratos, foi capaz em promover reduções no acúmulo de GP de tal forma, que os valores apresentados entre os animais obesos exercitados em alguns casos não se mostrou diferente dos controles.

Foi observado que os valores de GP dos animais ObFoEXE foram apenas 45% maiores que os valores relacionados ao grupo CFoSED ($p < 0,001$), similarmente os animais ObAdEXE apresentaram valores de GP 43% mais elevados que os do grupo CAdEXE. Todavia, observou-se um aumento de 67% nos valores de GP do grupo ObAdEXE em comparação ao CFoSED ($p < 0,001$).

Por outro lado, não foi observado diferença no acúmulo de GP nos animais do grupo CAdSED em comparação aos ObFoEXE ($p < 0,001$), o que demonstra em parte que efetiva capacidade metabólica promovida pelo exercício físico.

Concomitantemente, entre os animais que consumiram a dieta altamente energética, o exercício físico se mostrou eficiente na redução dos estoques de GP. Os valores observados de GP no grupo ObFoEXE foram 33% menores que os apresentados pelo grupo ObFoSED ($p < 0,001$). Nos animais adrenodemedulados obesos, o tamanho da redução foi um pouco menor. O grupo ObAdEXE apresentou valores de GP 23% mais baixos que o ObFoSED ($p < 0,001$). Entretanto, quando comparado ao grupo ObAdSED, os valores de GP apresentados pelo grupo ObAdEXE, se mostrou 37% mais baixos ($p < 0,001$). Paralelamente, o grupo CFoEXE reduziu 45% da GP em comparação ao grupo ObAdSED.

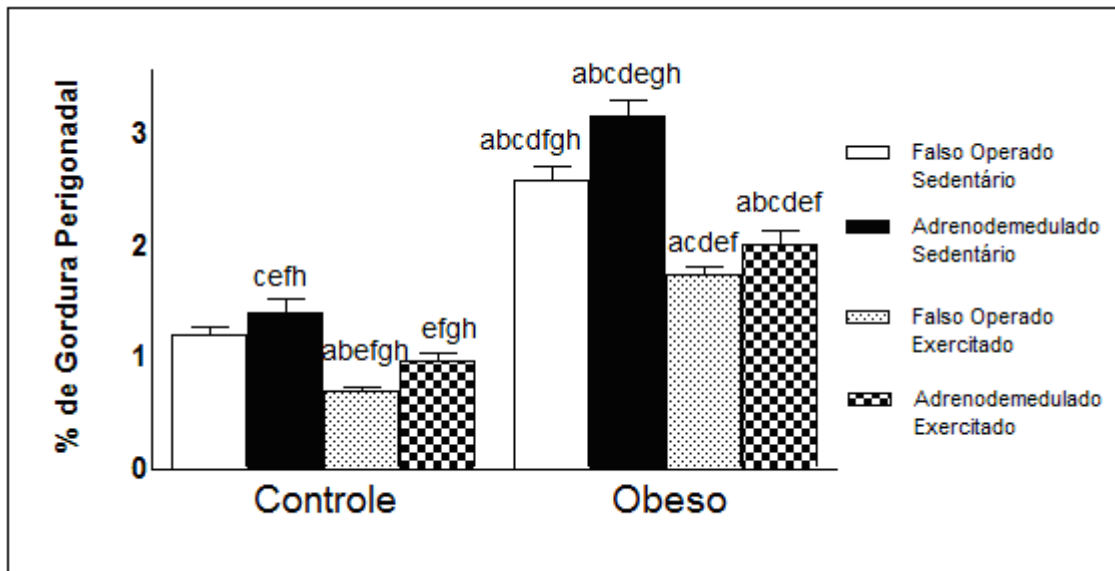


Figura 8 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o percentual de Gordura Perigonadal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico na gordura retroperitoneal mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 30,7$; $p < 0,001$], efeito significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 1,54$; $p = 0,01$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 49,9$; $p < 0,001$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,3$; $p = 0,67$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

A distribuição dos valores observados de GR entre os animais estudados mostraram-se similares aos dados de GP. Entretanto os resultados associados a GR mostraram algumas peculiaridades.

Os valores de GR observados pelos animais controles foram de $0,91 \pm 0,1$, já os animais obesos, assim como os valores de GP, esse número foi de $2,26 \pm 0,13$.

Entre os animais controles, somente foi observado diferença estatisticamente significativa entre o grupo CFoEXE [0,59±0,02; (IC 95% = 0,55 – 0,64) quando comparada ao grupo CAdSED [1,3±0,25; (IC 95% = 0,73 – 1,87)]. Os valores apresentados de GR pelos animais do grupo CFoEXE foram 55% mais baixos que os valores relacionados ao grupo CAdSED ($p < 0,001$).

Em se tratando dos animais sedentários, os valores de GR observados no grupo ObFoSED [2,49±0,1; (IC95% = 2,26 – 2,72)] foram 141% maiores que os apresentados pelo grupo CFoSED [1,03±0,08; (IC95% = 0,85 – 1,22); $p < 0,001$]. Nos animais adrenodemedulados sedentários, foi observado que os animais do grupo ObAdSED [2,97±0,15; IC95% = 2,6 – 3,33] apresentaram valores de GR 128% mais altos que os do grupo CAdSED ($p < 0,001$). Essa diferença de GR é potencialmente maior (187%) entre os valores apresentados pelos animais do grupo ObAdSED em comparação aos do grupo CFoSED ($p < 0,001$). Contudo esse aumento no teor de GR nos animais do grupo ObFoSED foi de 91,5% em comparação aos do grupo CAdSED ($p < 0,001$).

Tendo em vista o treinamento físico, os animais do grupo CFoEXE foram capazes de reduzir o acúmulo de GR em 169% quando comparados ao valores do grupo ObFoEXE [1,59±0,11; (IC 95% = 1,35 – 1,83); $p < 0,001$]. Os valores de redução encontrados no grupo CAdEXE [0,74±0,07; (IC95% = 0,57 – 0,92) foram iguais ao grupo CFoEXE, assim o exercício físico foi responsável pela diminuição de 169% nos valores de GR relacionados ao grupo ObAdEXE [1,99±0,17; (IC95% = 1,56 – 2,42); $p < 0,001$]. Quando comparados, o grupo CAdEXE apresentou valores de GR 115% mais baixos que os do grupo ObFoEXE ($p < 0,001$). Contudo a diminuição de GR apresentada pelo grupo CFoEXE alcançou um valor 227% menor que os valores do grupo ObAdEXE ($p < 0,001$).

Assim como nos dados de GP, a magnitude da diferença entre os estoques de GR dos animais exercitados foi extremamente mais baixa que as dos animais sedentários. Os valores de GR do grupo CFoEXE foram 322% mais baixos que os do grupo ObFoSED ($p < 0,001$). Similar redução aconteceu no grupo CAdEXE, cujos valores de GR foram 301% menores que os do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Entretanto, a maior diferença encontrada foi nos valores de GR do grupo CFoEXE quando comparada os dos ObAdSED. Esses valores de redução apresentados pelo grupo treinado foram 403% menores que os do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Menor

amplitude de aumento, contudo muito expressiva, foi encontrada entre os grupos CAdEXE e ObFoSED. Os valores de GR do grupo CAdEXE foram 236% mais baixos que os do grupo ObFoSED ($p < 0,001$).

Os animais obesos treinados também apresentaram valores mais baixos no acúmulo de GR. Diferentemente dos animais controles, o exercício físico foi capaz de promover diminuição dos valores de GR entre os sub-grupos dos animais obesos. O grupo ObFoSED apresentou valores de GR 36% mais baixos em comparação aos do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Valor próximo ao encontrado entre esses grupos, os animais ObAdEXE apresentaram valores de GR 33% mais baixos que os do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Quando comparados essa redução subiu para 46% entre os valores de GR dos animais treinados do grupo ObFoEXE relacionados aos do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Além disso, a diferença entre os valores de GR dos animais obesos treinados comparados aos controle sedentários, foi reduzida. O que demonstra, em parte, a capacidade do exercício físico em atenuar os efeitos anabólicos da dieta rica em carboidratos.

Corroborando aos efeitos decorrentes do treinamento físico, animais do grupo ObAdEXE apresentaram valores de GR apenas 53% mais elevados que os animais CAdSED ($p < 0,05$). Entretanto, quando relacionados aos animais CFoSED esse aumento na GR passou a ser de 93% ($p < 0,001$).

Um dado que demonstrou o possível efeito catabólico do exercício físico sobre o tecido adiposo localizado na região retroperitoneal, se deve ao fato da não constatação de diferenças estatisticamente significantes entre os estoques de GR do grupo ObFoEXE comparados ao do grupo CAdSED.

Os dados observados de GR apresentaram algumas peculiaridades. Diferentemente, do comportamento encontrado de GP, não foi encontrada diferença significativa entre os animais controles pertencentes ao grupo CFoEXE comparados aos seus pares CFoSED. Outro fato que chamou a atenção foi que os valores apresentados de GR do grupo ObAdSED embora tendenciosamente mais elevados, não se mostrou diferente estatisticamente comparado aos valores do grupo ObFoSED. Adicionalmente, embora apresentassem tendência para redução, os valores de GR observados no grupo ObAdEXE não se mostraram estatisticamente diferentes aos apresentados pelo grupo ObFoSED.

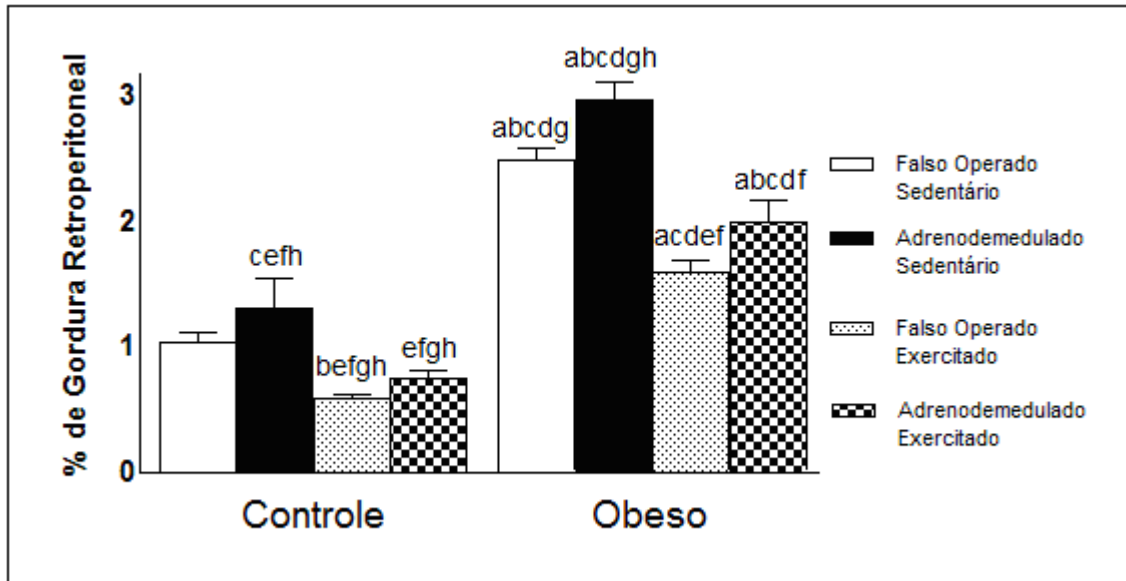


Figura 9 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o percentual de Gordura Retroperitoneal de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico no teste de esforço pré-treinamento mostrou os seguintes resultados: efeito não significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 0,34$; $p = 0,56$], efeito não significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 0,03$; $p = 0,95$] e efeito não significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 0,29$; $p = 0,59$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,09$; $p = 0,77$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os dados relacionados ao desempenho no teste de esforço pré-treinamento são demonstrados na figura 10.

Não foi observada diferença significativamente estatística entre os valores de desempenho calculados sob a forma de trabalho (T). Os valores observados de T dos animais controles foram iguais a $3,62 \pm 1,27$. Tampouco, os valores encontrados de T dos animais obesos foram iguais a $3,72 \pm 0,22$.

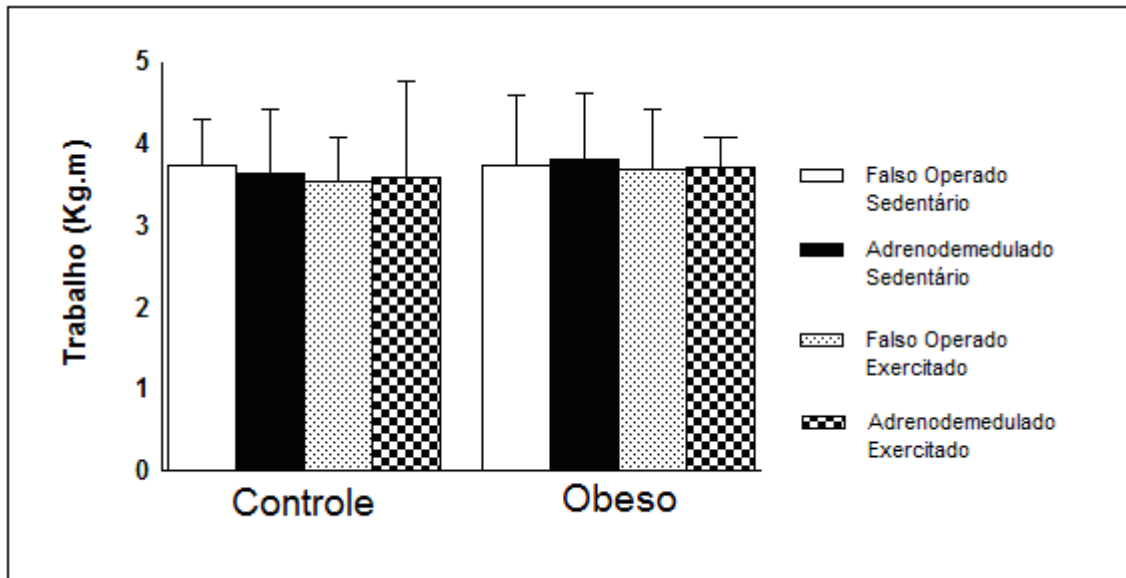


Figura 10 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Teste de Esforço Pré-Treinamento de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0,05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico no teste de esforço pós-treinamento mostrou os seguintes resultados: efeito não significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 0,7$; $p = 0,79$], efeito não significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 2,58$; $p = 0,11$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 77,4$; $p < 0,001$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 1,28$; $p = 0,26$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

A performance relacionada ao teste de esforço pós-treinamento de animais controle e obesos é demonstrada na figura 11.

Foi observado que os maiores valores relacionados ao desempenho, foram alcançados pelos animais exercitados, contudo os valores médios alcançados pelos animais do grupo controle ($32,77 \pm 2,61$) foram similares ao dos animais obesos ($30,66 \pm 2,36$).

Observou-se que as diferenças significativas encontradas foram predominantemente estabelecidas entre os T dos animais exercitados quando comparados aos animais sedentários.

Dessa forma, para essa variável de estudo, e sob o cálculo do trabalho como unidade de mensuração do desempenho, o principal componente modulador dos valores encontrados foi o treinamento físico.

Os animais CFoEXE [$47,61 \pm 2,51$; (IC95% = 41,9 – 53,3)] apresentaram valores de T 171% maiores que seus pares sedentários do grupo CFoSED [$17,55 \pm 1,28$; (IC95% = 14,67 – 20,43); $p < 0,001$]. Entre os controles adrenalectomizados, o trabalho do grupo CAdEXE [$46,23 \pm 4,63$; (IC95% = 34,3 – 58,1) foi 134% maior que o T dos animais do grupo CAdSED [$19,71 \pm 2$; (IC95% = 15,09 – 24,33); $p < 0,001$]. Quando comparado ao grupo CFoSED, os valores de T apresentados pelo grupo CAdEXE se mostraram 163% maiores ($p < 0,001$). Grande diferença no T também foi observada entre o grupo exercitado CFoEXE e os valores do grupo CAdSED, no qual a amplitude de aumento dos valores de T, foi 141% maior para os animais do grupo CFoEXE comparados aos animais CAdSED ($p < 0,001$).

Os valores relativos de diferença também foram observados entre os animais controle exercitados quando comparado aos animais sedentários obesos. O grupo CFoEXE apresentou T 125% maior que o grupo ObFoSED [$21,17 \pm 0,95$; (IC95% = 19 – 23,3); $p < 0,001$]. Os animais adrenalectomizados exercitados, apresentaram similares níveis de aumento, o T do grupo CAdEXE foi 129% maior que os valores apresentados pelo grupo ObAdSED [$20,22 \pm 1,56$; (IC95% = 16,5 – 23,9); $p < 0,001$]. Comparado ao mesmo grupo obeso sedentário, o grupo CFoEXE apresentou valores de T, 135% mais altos que os ObAdSED ($p < 0,001$). Paralelamente, os animais CAdEXE apresentaram valores de T, 118% mais altos comparados aos do grupo ObFoSED ($p < 0,001$).

Para essa variável do estudo, os animais obesos submetidos ao treinamento físico, apresentaram taxas de aumento de T similares aos observados entre os animais controle exercitados. Entretanto, não foi observada diferença estatística entre os grupos treinados submetidos ou não a adrenodemedulação.

Dessa forma observou-se que os animais do grupo ObFoEXE [42,87±4,17; (IC95% = 33,3 – 52,5)] apresentaram valores de T, 102% mais altos que seus pares sedentários do grupo ObFoSED ($p < 0,001$). Diferença mais baixa, foi observada entre os adrenodemedulados, em que os valores apresentados de T do grupo ObAdEXE [38,4±2,74; (IC95% = 31,7 – 45,1)] se mostraram 90% maiores que os alcançados pelos animais de seus pares adrenodemedulados sedentários do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Contudo, quando comparado ao grupo ObFoSED, os valores apresentados de T pelo grupo ObAdEXE foram 81% mais altos ($p < 0,001$). Similarmente, os valores de T do grupo ObFoEXE foram 112% mais elevados que os alcançados pelo grupo ObAdSEd ($p < 0,001$).

A performance dos animais obesos exercitados, foi maior que a dos animais controle sedentários. Os valores de T apresentados pelo grupo ObFoEXE foram 144% mais elevados que os alcançados pelos animais CFoSED ($p < 0,001$) e 117% maior os T do grupo CAdSED ($p < 0,001$). Paralelamente, o desempenho alcançado pelos animais ObAdEXE foi 119% mais alto que os valores apresentados pelo grupo CFoSED ($p < 0,001$) e 95% maior quando comparado ao grupo CAdSED ($p < 0,001$).

Indubitavelmente, um importante dado observado diz respeito ao fato da não constatação de valores significativamente diferentes entre os animais exercitados de ambos os grupos tanto adrenodemedulados ou falso operados. Isso mostra que a cirurgia de adrenodemedulação não afetou o desempenho dos animais submetidos ao treinamento, ou seja, tanto animais treinados falso operados quanto adrenodemedulados tiveram valores de desempenho parecido.

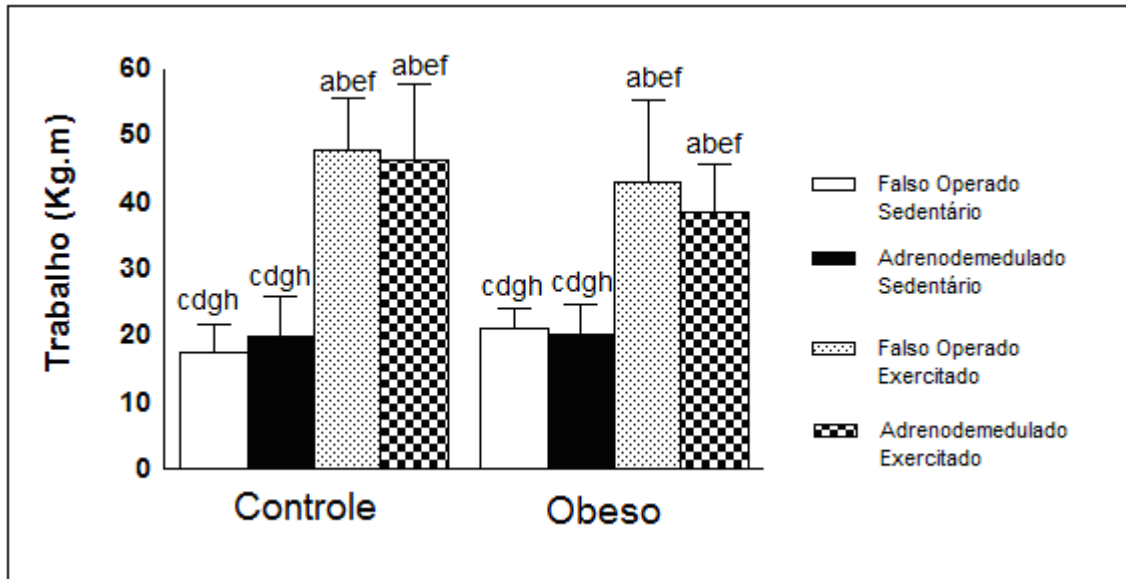


Figura 11 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o Teste de Esforço Pós-Treinamento de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

No presente estudo não foi observado diferenças significativas entre os pesos das glândulas adrenais referentes aos animais pesquisados, os valores são demonstrados na figura 12.

Por conta disso, os valores relacionados à concentração de catecolaminas adrenais não foram divididos pelo peso dessas estruturas.

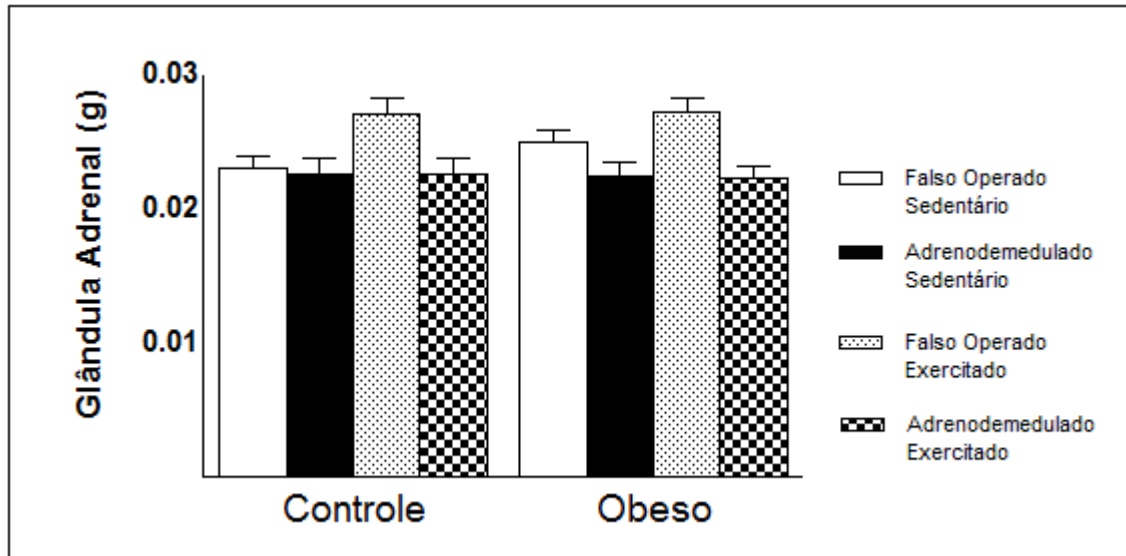


Figura 12 – Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre o peso das Glândulas Adrenais de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico na concentração de catecolaminas mostrou os seguintes resultados: efeito não significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 0,99$; $p = 0,32$], efeito significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 1947,5$; $p < 0,001$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 10,5$; $p = 0,01$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 1,11$; $p = 0,29$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os dados referentes às concentrações de catecolaminas adrenais (CAT) são apresentados na figura 13.

Os grupos adrenodemedulados apresentaram os mais baixos valores de CAT, o que comprova a efetividade da cirurgia de adrenodemedulação.

Os valores de CAT foram semelhantes entre os grupos adrenalectomizados [CAdSED = $2,12 \pm 0,16$; (IC95% = 1,76 – 2,48); CAdEXE = $2,73 \pm 0,35$; (IC95% = 1,96 – 3,5); ObAdSED = $2,34 \pm 0,24$; (IC95% = 1,78 – 2,9); ObAdEXE = $3,54 \pm 0,81$; (IC95% = 1,57 – 5,51)]

Os animais falso operados apresentaram valores de CAT cerca de 100 vezes maiores que os apresentados pelos animais adrenalectomizados [(CFoSED = $169,07 \pm 8,44$; (IC95% = 150 – 188,2); CFoEXE = $202,65 \pm 4,52$; (192,4 – 212,9); ObFoSED = $168,7 \pm 6,2$; (IC95% = 154,9 – 182,5); ObFoEXE = $185,79 \pm 8,55$; (IC95% = 166,4 – 205,1)].

Todos os grupos de animais falso operados quando comparados aos adrenalectomizados apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Entretanto, ao se comparar os subgrupos falso operados, apenas o grupo CFoEXE apresentou valores de CAT adrenais estatisticamente significativos. Os valores de CAT do grupo CFoEXE foram 20% maiores que os apresentados pelos animais de seu par sedentário CFoSED ($p < 0,01$). Ademais, os valores de CAT encontrados no grupo CFoEXE se mostraram 20,5% mais altos que os apresentados pelo grupo ObFoSED ($p < 0,01$). Contudo, não houve diferença estatística entre os valores de CAT encontrados no grupo CFoEXE comparados aos grupo ObFoEXE.

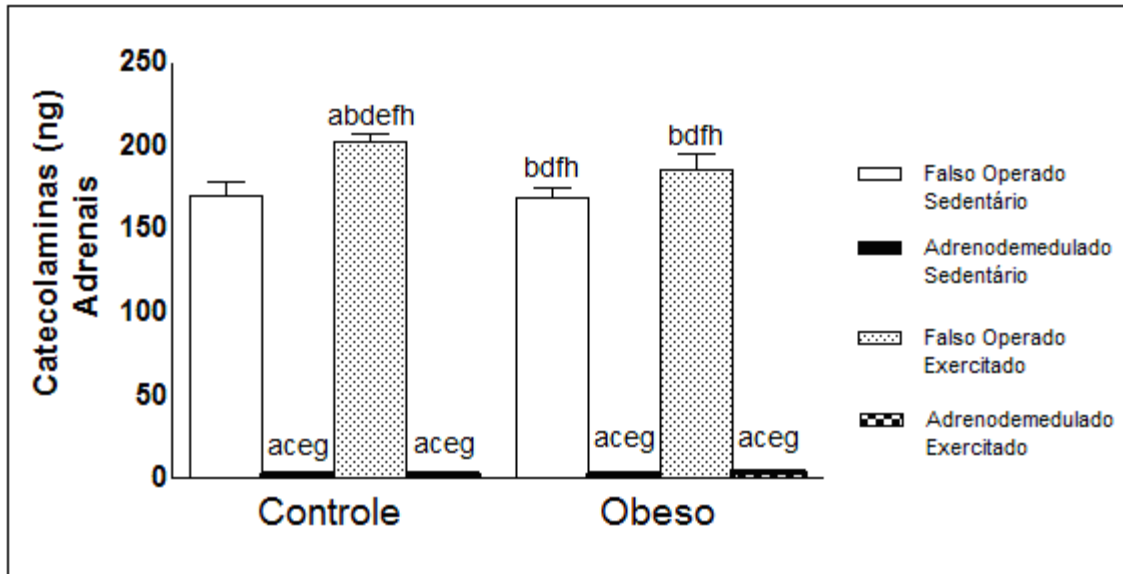


Figura 13 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a concentração das Catecolaminas Adrenais de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A tabela 5 demonstra os valores de correlação entre o conteúdo de catecolaminas adrenais e os depósitos de gordura perigonadal, retroperitoneal e o teste de esforço.

Inferiu-se que o grupo CFoEXE apresentou valores significativos ($r = -0,59$; $p = 0,03$) e também o grupo ObFoEXE ($r = -0,60$; $p = 0,03$) quando correlacionados os valores apresentados de catecolaminas adrenais e o percentual de gordura perigonadal.

Os mesmo grupos também apresentaram significativa correlação entre as catecolaminas e o percentual de gordura retroperitoneal, onde o grupo CFoEXE apresentou valores de correlação de ($r = -0,57$; $p = 0,04$) e o grupo ObFoEXE de ($r = -0,80$; $p = 0,01$).

Os valores do teste de esforço pós-treinamento não apresentaram correlação significativa com os conteúdos de catecolaminas adrenais entre os respectivos grupos.

Tabela 5. Correlação entre Catecolaminas Adrenais e Gordura Perigonadal, Gordura Retroperitoneal e Teste de Esforço Pós-Treinamento

	Catecolaminas Adrenais					
	% G Peri		% G Retro		TE Pós	
	r	p	r	p	r	p
CFoSED	0,41	0,12	-0,24	0,25	-0,37	0,15
CAdSED	-0,26	0,25	-0,07	0,43	-0,50	0,83
CFoEXE	-0,59	0,03*	-0,57	0,04*	0,08	0,42
CAdEXE	0,44	0,14	0,03	0,47	0,54	0,08
ObFoSED	0,28	0,20	0,24	0,24	0,12	0,36
ObAdSED	0,40	0,16	0,62	0,05	-0,56	0,75
ObFoEXE	-0,60	0,03*	-0,80	0,01*	0,46	0,09
ObAdEXE	-0,11	0,40	0,29	0,28	0,20	0,38

% G Peri= Percentual de Gordura Perigonadal; % G Retro= Percentual de Gordura Retroperitoneal; TE Pós= Teste de Esforço Pós-treinamento; *p<0,05.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico na concentração de glicose mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [F(1,65) = 215,3; p<0,001], efeito significativo da adrenodemedulação [F(1,65) = 8,48; p= 0,01] e efeito significativo do treinamento físico [F(1,65) = 50,7; p<0,001]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [F(1,65) = 0,16; p= 0,69], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os valores referentes a glicemia em jejum (GLI) são demonstrados na figura 14. Foi observado que o valor apresentado pelos animais controle foi de 99,36±2,26, não obstante, os animais obesos apresentaram valores glicêmicos de 128,58±3,24.

De acordo com os valores encontrados de glicemia de jejum, pode-se inferir que os animais sedentários apresentaram os maiores valores relacionados a glicemia. Adicionalmente, ao sedentarismo, inferiu-se que os animais expostos a dieta rica em carboidratos apresentaram maiores valores de GLI.

Não foram encontradas diferenças nos valores de GLI entre os subgrupos controles. Em contrapartida, os subgrupos de animais obesos exercitados mostraram reduções estatisticamente significantes quando comparados aos obesos sedentários. Contudo, os menores valores apresentados de GLI foram relacionados aos animais controles.

Os animais do grupo CFoSED [101,8±2,71; (IC95% = 95,7 – 107,9)] apresentaram valores de GLI 30% menores comparados aos animais ObFoSED [135,24±3,08; (IC95% = 128,4 – 142,1); p<0,001] e 40% menores quando comparados aos valores de GLI do grupo ObAdSED [142,63±2,77; (IC95% = 136,1 – 149,2); p<0,001]. Adicionalmente, o grupo CAdSED [104,59±2,29; (IC95% = 99,3 – 109,9)] apresentou valores de GLI 29% menores comparados aos animais do grupo ObFoSED (p<0,001) e 36% mais baixos que os valores de GLI relacionados ao grupo ObAdSED (p<0,001).

Os valores de GLI apresentados por todos os grupos treinados se mostraram menores que os demais. O grupo CFoEXE [92,63±2,07; (IC95% = 87,9 – 97,3)] apresentou valores de GLI 46% mais baixos comparados ao grupo ObFoSED (p<0,001) e 54% menores que os valores do grupo ObAdSED (p<0,001). Da mesma forma, os animais do grupo CAdEXE [98,43±1,96; (IC95% = 93,8 – 103,1)] demonstraram valores de redução 38% menores que os valores de GLI apresentados pelo grupo ObFoSED (p<0,001). Quando comparados aos animais ObAdSED, os valores de GLI apresentados pelo grupo CAdEXE, se mostraram 45% mais baixos (p<0,001).

Por outro lado, a magnitude das diferenças encontradas nos valores de GLI entre os grupos obesos exercitados e os controle, mesmo exercitados, se mostraram menos amplas. Os valores observados de GLI no grupo CFOEXE foram apenas 24% menores que os apresentados pelo grupo ObFoEXE [114,62±1,72; (IC95% = 110,7 – 118,5); (p<0,001)] e 31% mais baixas quando comparadas ao grupo ObAdEXE [121,85±5,41; (IC95% = 108,6 – 135,1) (p<0,001). Esses valores se mostraram ainda mais estreitos ao se comparar o grupo CAdEXE ao ObFoEXE, no qual os valores de GLI do grupo controle adrenodemedulado foram somente 16% mais reduzidos que os animais obesos do grupo ObFoEXE (p<0,001). Adicionalmente, quando comparada ao grupo ObAdEXE a redução de GLI apresentada pelo grupo CAdEXE foi de 24% (p<0,001).

Ademais, destaca-se que os valores observados de GLI pelo grupo CAdSED não foram estatisticamente diferentes dos valores apresentados pelo grupo ObFoEXE.

Dessa forma, foi observado que os animais obesos submetidos ao treinamento apresentaram valores reduzidos de GLI que se aproximavam aos apresentados pelos animais controle.

O grupo ObFoEXE apresentou valores de GLI apenas 12% maiores que os animais do grupo CFoSED ($p < 0,001$). Um pequeno aumento de 16% foi também observado nos valores de GLI do grupo ObAdEXE quando comparados aos do grupo CAdSED ($p < 0,001$). Adicionalmente, leve aumento de 20% foi observado nos valores de GLI do grupo ObAdEXE quando comparado aos animais do grupo CFoSED ($p < 0,001$). Por outro lado, ao comparar os animais obesos submetidos ao exercício físico aos seus pares sedentários, foi observada taxas mais baixas de GLI por parte dos animais treinados. O grupo ObFoEXE apresentou valores 15% mais baixos comparado ao seu par sedentário ObFoSED ($p < 0,001$) e 20% menor quando relacionado aos valores de GLI do grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Também comparado ao grupo ObAdSED, os valores de GLI do grupo ObAdEXE se mostraram 14% mais baixos que o grupo sedentário ($p < 0,001$). Contudo, os valores de GLI apresentados entre o grupo ObAdEXE e o ObFoSED, foram apenas 10% mais baixos no grupo exercitado quando comparado ao sedentário ($p < 0,01$).

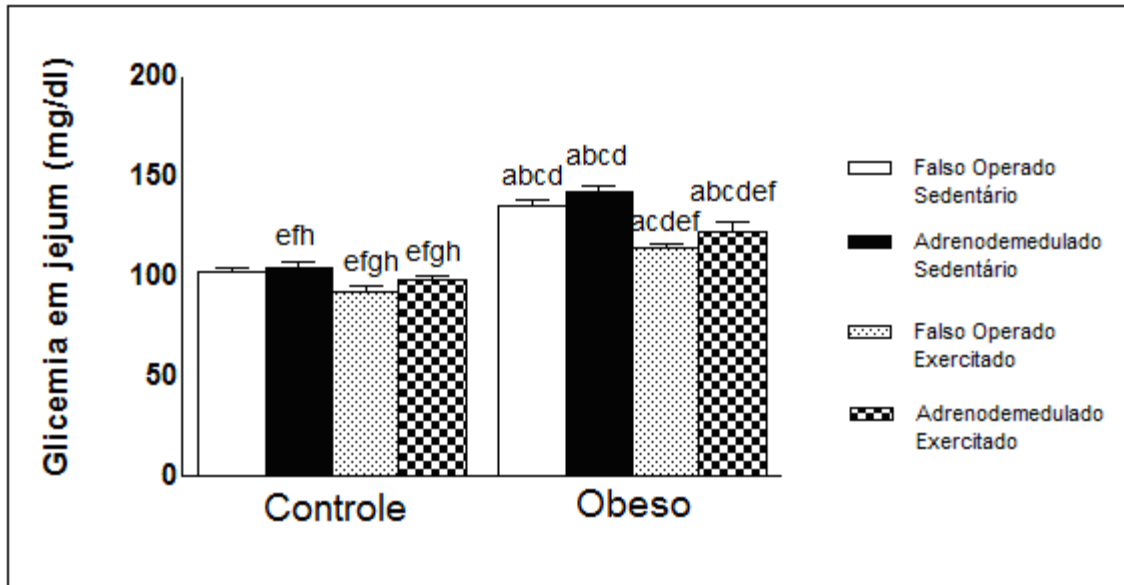


Figura 14 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a Glicemia em jejum de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

A análise de variância realizada para testar os efeitos da dieta, adrenodemedulação e treinamento físico na concentração de catecolamina mostrou os seguintes resultados: efeito significativo da dieta rica em carboidratos [$F(1,65) = 201,7$; $p < 0,001$], efeito significativo da adrenodemedulação [$F(1,65) = 4,64$; $p = 0,04$] e efeito significativo do treinamento físico [$F(1,65) = 81,3$; $p < 0,001$]. Não foi encontrada interação significativa entre os fatores dieta, adrenodemedulação e treinamento físico [$F(1,65) = 0,61$; $p = 0,44$], ou seja, os efeitos tanto da dieta quanto do treinamento físico foram semelhantes nos grupos que sofreram e não sofreram adrenodemedulação. Paralelamente, os efeitos da adrenodemedulação foram semelhantes nos grupos submetidos ou não submetidos à dieta ou ao treinamento.

Os valores de colesterol (COL) estão demonstrados na figura 15. Os animais controles ($83,05 \pm 1,68$) apresentaram valores 25% mais baixos que os obesos ($103,2 \pm 2,9$).

Entre os controles, os animais submetidos ao treinamento físico apresentaram valores de COL mais baixos quando comparados aos pares sedentários. O grupo

CFoEXE [76,8±1,7; (IC95% = 72,9 – 80,6)] apresentou valores de COL 10% mais baixos que seu par sedentário CFoSED [85,73±2,07; (IC95% = 81,05 – 90,4); $p<0,05$). Semelhante redução de 11% foi verificada entre os valores de COL do grupo CAdEXE [79,94±1,01; (IC95% = 77,5 – 82,3)] comparada ao seu par sedentário CAdSED [89,76±1,87; (IC95% = 85,4 – 94,1); $p<0,05$]. Ainda comparado ao grupo CAdSED, os valores de COL apresentados pelo grupo CFoEXE foram 14% mais baixos que o grupo adrenodemedulado sedentário ($p<0,001$).

Ao se relacionar os valores apresentados pelos animais obesos aos demais grupos, notou-se que os animais submetidos ao consumo da dieta rica em carboidratos demonstraram níveis maiores de COL. O grupo ObFoSED [113,03±2,18; (IC95% = 108,2 – 117,9)] apresentou valores de COL 32% maiores que os animais do grupo CFoSED ($p<0,001$). Também comparado ao grupo CFoSED, os animais do grupo ObAdSED [111,79±2,33; (IC95% = 105,3 – 118,3)] apresentaram valores de COL 30% ($p<0,001$) mais altos que esses animais controles. Entretanto, ao relacionar os valores de COL do grupo ObAdSED aos apresentados pelo grupo CAdSED, esse aumento passou a ser de 24% por parte do grupo obeso ($p<0,001$). Similar aumento de 26% nos valores de COL foi observado nos animais do grupo ObFoSED quando comparados aos do grupo CAdSED ($p<0,001$).

A prática do exercício físico se mostrou associada a alterações nos valores de COL. Fato observado por valores de COL 47% diminuídos apresentados pelo grupo CFoEXE quando comparados aos valores do grupo ObFoSED ($p<0,001$) e 45% menores que os apresentados pelo grupo ObAdSED ($p<0,001$). Valores parecidos de redução foram observados nos grupos CAdEXE quando relacionados aos obesos sedentários. Em que os valores de COL do grupo CAdEXE se mostraram 41% menores que os apresentados pelo grupo ObFoSED ($p<0,001$) e 39% mais baixos comparados aos animais do grupo ObAdSED ($p<0,001$).

Corroborando o efeito provocado pelo exercício físico, os animais obesos submetidos ao treinamento, quando comparados aos controles, apresentaram diferenças reduzidas de COL, levando em consideração os achados encontrados nos animais sedentários. Assim, os valores de COL observados no grupo CFoEXE foram apenas 16% menores que os apresentados pelo grupo ObFoEXE [89,33±2,15; (IC95% = 84,5 – 94,1); $p<0,001$], contudo esse valor foi 28% menor quando comparado ao grupo ObAdEXE [98,66±4,96; (IC95% = 82,7 – 114,5);

$p < 0,001$]. De forma similar os valores apresentados pelo grupo CAdEXE foram 23% mais baixos que os apresentados pelo grupo ObAdEXE ($p < 0,001$). Todavia esses valores foram somente 11% mais baixos ao se comparar os valores de COL apresentados pelo grupo CAdEXE em relação aos valores dos animais ObFoEXE ($p < 0,05$).

Entre os subgrupos dos animais obesos, os animais do grupo ObFoEXE apresentaram valores 21% mais baixos de COL comparados aos seus pares sedentários do grupo ObFoSED ($p < 0,001$) e também 20% menores quando relacionados ao grupo ObAdSED ($p < 0,001$). Além disso, o grupo ObAdEXE apresentou valores de COL 13% menores comparados aos animais sedentários do grupo ObFoSED ($p < 0,01$).

Não obstante, o grupo ObAdEXE não apresentou valores mais baixos de COL em comparação ao grupo CFoSED, ou seja, foi observado valores 15% mais altos de COL no grupo exercitado ObAdEXE em relação ao grupo sedentário CFoSED ($p < 0,05$).

Diferentemente do grupo ObAdEXE, observou-se que o grupo ObFoEXE apresentou valores de COL mais baixos. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre esses animais obesos treinados comparados aos grupos controle sedentários CFoSED e CAdSED.

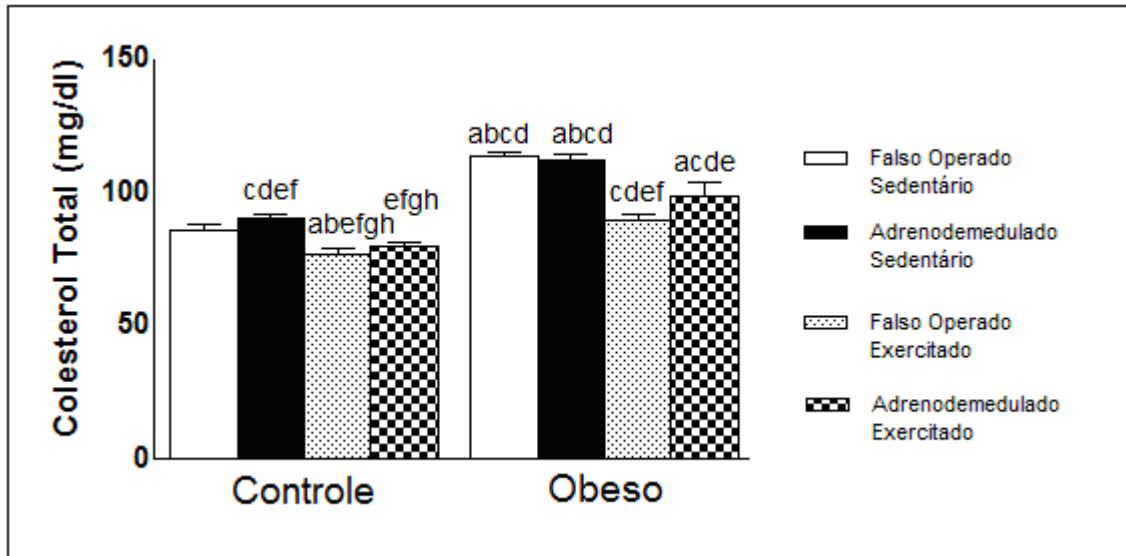


Figura 15 - Efeitos da adrenodemedulação e treinamento físico sobre a concentração de Colesterol Total de ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos. Médias \pm Erro padrão obtidas com 7-10 animais por grupo. Diferenças significativas com $p < 0.05$ entre os grupos: (a) CFoSED; (b) CAdSED; (c) CFoEXE; (d) CFoEXE; (e) ObFoSED; (f) ObAdSED; (g) ObFoSED; (h) ObAdEXE.

6. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a interação da dieta, adrenodemedulação e do exercício físico no desenvolvimento da obesidade induzida por dieta rica em carboidratos em ratos.

Concernente ao consumo alimentar os animais obesos apresentaram valores mais altos relacionados à ingestão da dieta. De fato, a palatibilidade dos ingredientes inseridos na dieta e seu poder dulçor podem ser fatores responsáveis pelo aumento desse consumo. Estudos mostram que alimentos doces quando ingeridos estimulam a sensação de prazer, por estimular, entre outras, vias serotoninérgicas relacionadas à decodificação de aferências relacionadas ao prazer, entretanto, essas vias quando constantemente estimuladas podem tornar-se compulsivas, o que justificaria o aumento do consumo alimentar em questão (DREWNOWSKI *et al.*, 2012).

Por outro lado, o exercício físico é capaz de provocar adaptações positivas relacionadas ao controle alimentar, que permitem uma melhor eficiência da

sinalização central de leptina e neuropeptídeo Y, que acionam áreas hipotalâmicas, como a ventromedial e a paraventricular, responsáveis por codificar respostas ligadas ao apetite, fome e saciedade. Dessa maneira os valores mais baixos de consumo alimentar apresentados pelos animais exercitados podem estar relacionados a esse efeito (MARTINS *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2013).

Ademais, o exercício físico promove um aumento da eficiência da utilização e estoques de substratos energéticos, o que está vinculado ao aumento da estimulação de vias catabólicas associadas à disponibilidade de glicose. Adicionalmente, indivíduos treinados apresentam maiores capacidades relacionadas à síntese de glicogênio muscular e hepático, o que proporciona maior reserva e aproveitamento de energia (CHURCH, 2011).

Os animais do presente estudo submetidos à dieta altamente palatável e rica em carboidratos de alto índice glicêmico, apresentaram um aumento médio de 25% do peso corporal comparado aos animais controle, o que demonstra a capacidade anabólica e obesogênica da dieta empregada nessa pesquisa.

Estudos mostram que dietas compostas de carboidratos simples são capazes de promover ganho de peso corporal e de instaurar desordens metabólicas vinculadas a patologias como a obesidade. Além disso, pesquisas apontam a dieta composta por açúcares e carboidratos de índice glicêmico elevado como potencialmente deletérias do ponto de vista metabólico o que justificaria a adoção desse tipo de dieta em estudos vinculados a obesidade (BRAY *et al.*, 2004). Adicionalmente, podem implicar mais rapidamente no desenvolvimento de intolerância a glicose e resistência insulínica (LA FLEUR *et al.*, 2011).

Paralelamente aos estudos relacionados ao consumo de dietas predominantemente compostas por açúcares em ratos, estudos relacionados ao efeito metabólico de dieta *high-sugar* em outros animais também evidenciaram efeitos metabólicos deletérios. Exemplo disso são os estudos que utilizaram as drosófilas. O uso de drosófilas nesses estudos é justificado pela similaridade dos sistemas fisiológicos energéticos dos humanos e adicionalmente a lesão de órgãos alvos decorrentes de complicações como o diabetes *mellitus* do tipo 2. Em tal estudo, o excesso dietético de açúcares, mas não de gorduras ou proteínas, foi responsável pela geração de um fenótipo insulino-resistente, no qual a expressão de genes envolvidos na lipogênese, gliconeogênese e beta oxidação foi “upregulado” nos descendentes. Esses mecanismos estão relacionados a estímulos

desencadeadores de resistência insulínica (MUSSELMAN *et al.*, 2011).

Concomitantemente, estudo realizado com camundongos, mostrou que a exposição dos animais a um período de consumo de dietas predominantemente compostas de carboidratos de alto índice glicêmico, além de aumentar significativamente o peso corporal, foi capaz de promover um estado de diminuição da flexibilidade metabólica. Tal condição foi evidenciada por conta da ineficiência de utilização da glicose e também diminuição da capacidade beta oxidativa, ambas características da obesidade, o que sugere que o consumo de dietas compostas por esses ingredientes, são potencialmente capazes de prejudicar reações metabólicas e causar doenças (ISKEN *et al.*, 2010).

Adicionalmente, estudo relacionou que o consumo de dietas compostas por monossacarídeos foi capaz de promover hiperestimulação da atividade nervosa autonômica. Foi demonstrado que o consumo dietético de glicose, frutose e galactose têm influência no aumento da atividade nervosa simpática. Embora os mecanismos não tenham sido elucidados, o estudo evidenciou uma consistente elevação de sinais nervosos simpáticos ativados pelo consumo desses nutrientes que potencialmente aumentaram a estimulação de vias simpáticas atreladas ao tecido adiposo marrom interescapular e retroperitoneal e aumentaram a expressão dos GLUT4 (YOUNG *et al.*, 2004).

Juntamente aos elevados índices de peso corporal apresentados pelos animais obesos que consumiram a dieta hiperglicídica, a progressão semanal do ganho de peso, foi também maior nesses os animais. Embora o ganho de peso corporal seja uma possível medida vinculada ao estado obesogênico, é recomendável adicionar outros componentes vinculados a mensuração de variáveis corporais (WAGENER *et al.*, 2012).

Similarmente ao IMC nos humanos, o índice de Lee tem como objetivo estimar valores associados a medidas corporais que possam estar associadas ao nível de obesidade atingida por animais, especialmente roedores. Entretanto, essas medidas embora possam refletir um possível panorama relacionado ao grau de obesidade estimado, elas são enviesadas pela subjetividade aplicada à questão somente ponderal (SIMSON e GOLD, 1982).

Alguns estudos relacionados a modelos experimentais de obesidade como os induzidos com tratamento neonatal de glutamato monossódico (MSG), usam o índice de Lee como importante ferramenta para a mensuração do grau de obesidade

alcançado pelos animais. De fato, nesses modelos essa medida se mostra adicionalmente efetiva para tal proposta (SCOMPARIN *et al.*, 2006).

Todavia, a medida do peso corporal evidentemente não dissocia a composição corporal relacionada ao peso, o que possibilitaria o enviesamento dos dados amostrais. Dessa maneira, estudos envolvendo exercícios físicos e medidas relacionadas unicamente ao peso corporal, como é o caso do Índice de Lee, podem ocasionar análises precipitadas relacionadas à estimativa da obesidade, uma vez que o exercício físico pode tanto modelar o acúmulo de gordura corporal e a retenção hídrica, quanto proporcionar aumento da massa muscular esquelética.

Entretanto, a utilização dessa medida é creditada a estudos que demonstraram grande correlação desse índice com um conteúdo alto de tecido adiposo encontrado em modelo animal MSG (BERNARDIS E PATTERSON, 1968).

Ainda sim, a indução da obesidade no modelo MSG está associada à destruição precoce de áreas hipotalâmicas, o justificaria o fenótipo diminuído desses animais devido à ineficiência dos sinais e liberação de hormônios anabólicos por parte desse tecido, o que talvez esteja relacionado diretamente ao crescimento do animal, de tal maneira, essa prerrogativa poderia ser o principal fator para valores aumentos do índice de Lee encontrados nesse modelo de obesidade. Dessa maneira, talvez não fosse o peso corporal o principal mediador desses valores mais sim o baixo comprimento naso-anal, o maior responsável pela determinação de valores significativamente elevados apresentados pelos animais MSG (MIRANDA *et al.*, 2012).

Contudo, no presente estudo foi evidenciado que os animais submetidos ao treinamento físico, tanto controles quanto obesos, ainda que somente comparados pelo índice de Lee, apresentaram valores reduzidos relacionados a essa medida de peso corporal.

Tal resultado mostrou-se semelhante a estudos envolvendo modelo MSG e exercício físico de natação, onde os grupos submetidos a essa atividade física apresentaram menores valores de índice de Lee, quando comparados aos pares sedentários. Entretanto, ressalva-se que comparações entre o índice de Lee de alguns grupos mostraram-se significativos em relação ao índice propriamente dito, porém quando associados a valores de acúmulo de gordura, tais resultados não foram significativos (SCOMPARIN *et al.*, 2006; MIRANDA *et al.*, 2013).

No presente estudo, os resultados apresentados pelos animais quanto ao índice de Lee quando estratificados pelos valores associados de gordura perigonadal e retroperitoneal, se mostraram mais expressivos e confiáveis. Assim, considerando a obesidade através dos valores de acúmulo de gordura, ficou bastante evidente o nível de obesidade alcançado pelos animais que consumiram a dieta rica em carboidratos.

O maciço aumento da quantidade de tecido adiposo encontrado nos animais obesos quando comparados aos controles foi crucial para constatar que os animais submetidos a essa dieta efetivamente se tornaram obesos. Entretanto, embora os valores relacionados ao acúmulo adiposo tenham sido bem elevados entre os obesos, os níveis encontrados de gordura perigonadal foram maiores que os de retroperitoneal (HUANG *et al.*, 2004; RUIZ-RAMÍREZ *et al.*, 2011 ; CAO *et al.*, 2012).

De fato, os estudos evidenciam que exista uma distinta modulação da atividade lipolítica direcionada aos diversos tipos de tecido adiposo, ou seja, existem porções corporais de tecido adiposo, mais susceptíveis a lipólise que outras. *In vitro*, a análise de adipócitos retirados de diferentes regiões adiposas corporais sugere substanciais diferenças na taxa lipolítica entre porções intra-abdominais viscerais, subcutâneas de membros inferiores e subcutâneas abdominais. Além disso, o gênero e a distribuição da obesidade são fatores que influenciam essas diferenças regionais em humanos, todavia os estudos ainda tentam explicar porque tais dissociações ocorrem (JENSEN, 1997; VOTRUBA e JENSEN, 2007).

O tecido adiposo branco é densamente estimulado por inervações simpáticas pós-ganglionares, cujo comando é regulado pelo sistema nervoso central, sendo então incumbido de gerenciar os potenciais elétricos excitatórios direcionados à atividade lipolítica (BAMSHAD *et al.*, 1998; 1999; SHI e BARTNESS, 2001). Paralelamente, evidências mostram que assim como a inervação simpática do tecido adiposo, a lipólise mediada pela ação simpática das catecolaminas é responsável pela mobilização metabólica dos ácidos graxos (DEMAS e BARTNESS, 2001).

Os mecanismos envolvidos na atividade catecolaminérgica ligada a lipólise, demonstram que a modulação do nível de ativação lipolítica está vinculada tanto com a atividade seletiva dos adrenoceptores dos adipócitos quanto à localização corporal dessas células. Assim, o número e especificidade dos adrenoceptores estão diretamente relacionados ao grau de sinalização e mobilização metabólica das diferentes porções dos tecidos adiposos corporais (TAVERNIER *et al.*, 1995).

Portanto as diferenças encontradas nesse estudo, no que tange aos diferentes valores de acúmulo de gordura perigonadal e retroperitoneal poderiam ser justificadas, em parte, pela relação da maior atividade adrenérgica dos receptores do tecido adiposo perigonadal. Algumas evidências sugerem que a relação da maior atividade adrenérgica da gordura perigonadal em diferentes porções está relacionada à interação de diversos outros sistemas que potencializam a ação lipolítica das catecolaminas adrenais nas diferentes porções de gordura corporais.

Independentemente da ação do envelhecimento, a responsividade dos receptores adrenérgicos a ação lipolítica da epinefrina se mantém ativada, diferentemente de outras porções como a gordura perirrenal, que se mostra diminuída e menos sensível ao efeito lipolítico (CARRARO *et al.*, 1994).

Com intuito de verificar a resposta lipolítica catecolaminérgica em adipócitos de diferentes porções corporais, pesquisadores comparam a atividade lipolítica entre adipócitos subcutâneos femorais e perigonadais, e receptores adrenérgicos vinculados à adenilato ciclase. O estudo mostrou que existe uma diferenciação da expressão de receptores adrenérgicos nas duas porções de gordura. Além disso, o estudo sugere que essa estimulação estaria relacionada pelo menos em parte às diferenças entre os receptores adrenérgicos associados à adenilato ciclase presente nos diferentes adipócitos, o que justificaria a diferença entre as taxas lipolíticas das porções (DIEUDONNE *et al.*, 1992).

Corroborando os achados que sugerem aumento da atividade lipolítica da gordura perigonadal, estudo evidenciou que a lipólise estimulada pela norepinefrina foi maior em células de gordura visceral perigonadal que na subcutânea abdominal de ratos. Acredita-se que a lipase hormônio sensível, seja uma das possíveis causas, por apresentar uma atividade metabólica maior nessa região corporal, o que compele a essa enzima papel coadjuvante na atividade lipolítica da gordura perigonadal (MORIMOTO *et al.*, 1997).

Pautado nos resultados de acúmulo de gordura apresentados no presente estudo, sugerimos que o conteúdo de catecolaminas adrenais tenha efeito sobre o aumento do percentual de gordura dos animais adrenodemedulados quando expostos a dieta rica em carboidratos. Partindo dessa hipótese, acreditamos que a potencialização de vias metabólicas compensatórias poderiam explicar em parte os desdobramentos gerados pela possível programação metabólica ocasionada pela adrenodemedulação na infância.

Em se tratando dos possíveis sistemas que poderiam auxiliar as catecolaminas adrenais na mobilização de ácidos graxos proporcionada pelo exercício físico, estudo investigou se o aumento de epinefrina poderia ser essencial na diminuição do Malonil-CoA muscular em ratos adrenodemedulados. O Malonil-CoA é um molécula derivada da coenzima A, cuja função está relacionada à inibição da carnitina-palmitoltransferase que é responsável pela modulação da taxa oxidativa de ácido graxo. Dessa forma, níveis atenuados de Malonil-CoA, poderiam explicar, pelo menos em parte, o efeito lipolítico do exercício físico em animais adrenodemedulados, uma vez que a atenuação de tal molécula contribui para a mobilização de ácidos graxos durante a realização de exercícios. Entretanto, o estudo demonstrou que não houve alterações nos níveis de Malonil-CoA em animais adrenodemedulados exercitados, sugerindo que as catecolaminas adrenais não são essenciais para o declínio de Malonil-CoA durante o exercício físico (WINDER *et al.*, 1985).

Em relação à diferenciação da lipólise nos tecidos adiposos, alguns trabalhos não demonstraram maiores taxas lipolíticas na gordura perigonadal. Tendo em vista a capacidade metabólica do tecido adiposo branco quando estimulada pelas catecolaminas adrenais, estudo demonstrou *in vitro* que as proteínas desacopladoras (UCP) mitocondriais podem modular a sinalização de noradrenalina em células desse tecido adiposo, interferindo assim na taxa de lipólise e diminuição da expressão da lipase hormônio sensível dessa gordura. Paralelamente, a UCP aumenta a atividade estimulatória da subunidade alfa da proteína G de adipócitos. Diferentemente da gordura perigonadal, a atividade lipolítica do tecido subcutâneo não é alterada. Dessa maneira, sugere-se que a UCP possa exercer papel preponderante na sinalização metabólica do adipócito (FLACHS *et al.*, 2002).

Em relação, ao acúmulo de gordura nos diferentes grupos do presente trabalho, evidenciou-se que os grupos exercitados adrenodemedulados foram capazes de atenuar esse acúmulo de gordura, independentemente da ação das catecolaminas adrenais. Contudo, a magnitude da redução esteve relacionada ao grau de concentração das catecolaminas, portanto, os maiores valores de redução de gordura, pertenceram aos animais falso operados exercitados, ou seja, àqueles que apresentaram maiores concentrações de catecolaminas adrenais.

Ademais, os únicos grupos que apresentaram correlação significativa do conteúdo de catecolaminas adrenais e acúmulo de gordura foram os animais do grupo falso operado exercitado, tanto controle quanto obeso.

Entretanto, apesar de não se mostrar correlacionada, o grupo obeso adrenodemedulado sedentário, pelo menos nos valores de gordura perigonadal, apresentaram aumento estatisticamente significativo no acúmulo dessa gordura quando comparados aos obesos falso operados sedentários. Assim, sugerimos que o baixo conteúdo das catecolaminas adrenais, foi determinante para o aumento do acúmulo de gordura perigonadal quando associada a uma dieta rica em carboidratos. Tal achado evidencia o possível efeito metabólico das catecolaminas adrenais sobre o aumento do percentual de gordura.

Evidências sugerem que o exercício físico é capaz de modular a eficiência e síntese das catecolaminas adrenais. Estudo realizado em camundongos obesos MSG demonstrou que animais submetidos a protocolo de exercício físico do tipo natação, apresentaram quantidades maiores de catecolaminas adrenais comparadas ao seus pares sedentários e valores diminuídos de gordura corporal. Adicionalmente, os animais obesos sedentários demonstram níveis diminuídos de catecolaminas adrenais. Entretanto, a modulação do aumento de catecolaminas adrenais parece estar diretamente atrelada ao volume e intensidade do treinamento e também pela realização do exercício físico principalmente em estágios iniciais da vida desses animais (SCOMPARIN *et al.*, 2006).

Corroborando as evidências demonstradas pelo referido estudo, os animais controle falso operados exercitados do presente estudo apresentaram níveis significativamente mais altos de catecolaminas adrenais e também níveis diminuídos do percentual de gordura. Entretanto, esses valores não se mostraram significativamente elevados nos animais obesos falso operados exercitados, ou seja, apesar do grupo obeso exercitado apresentar correlação significativa com a redução de gordura, o conteúdo de catecolaminas adrenais apresentados por esse grupo não se mostrou diferente dos animais sedentários.

Apesar do conteúdo de catecolaminas adrenais não ter sido diferente do grupo sedentário, ainda assim o grupo obeso falso operado exercitado foi capaz de reduzir significativamente o percentual de gordura. Portanto, a redução observada pelo grupo obeso exercitado pode ter sido ocasionada por outros fatores, visto que o conteúdo de catecolaminas adrenais não foi diferente de seu par sedentário.

Ainda relacionado ao nado como exercício físico, estudo evidenciou que a elevação do conteúdo de adrenalina induzido por esse tipo de exercício físico, em ratos, foi capaz de aumentar significativamente os marcadores de proteínas mitocondriais e a expressão do mRNA da PGC-1 alfa tanto na gordura perigonadal quanto da retroperitoneal. Contudo entre esses aumentos, a magnitude da expressão do mRNA da PGC-1 alfa se mostrou potencialmente maior nos adipócitos do tecido adiposo branco da gordura perigonadal em comparação com a retroperitoneal. Dessa maneira, o aumento do conteúdo de catecolaminas induzido pelo exercício físico pode ser um potencial mecanismo de regulação para o aumento da expressão dessa proteína (SUTHERLAND *et al.*, 2011).

Eventualmente, essa evidência agrega valor aos possíveis fatores mediadores dos resultados encontrados no presente estudo relacionados à gordura perigonadal. Ou seja, a adrenalectomia quando realizada em estágios iniciais da vida, poderia estimular programações metabólicas de diversas vias compensatórias de outros sistemas energéticos diferentes dos catecolaminérgicos. Dessa maneira, entre alguns possíveis mecanismos compensatórios desenvolvidos para suprir a ação das catecolaminas adrenais poderíamos sugerir o aumento da atividade da lipase hormônio sensível, alteração de vias associadas ao aumento da oxidação de ácidos graxos promovida pela UCP ou a diminuição da expressão da PGC1- α .

Portanto, essas são apenas algumas das possíveis hipóteses levantadas para explicar prováveis mecanismos compensatórios fisiológicos desenvolvidos ao longo da vida tanto pelos animais adrenalectomados exercitados quanto os sedentários

Adicionalmente, os grupos adrenalectomados exercitados tanto controle quanto obeso, não apresentaram aumento das concentrações de catecolaminas adrenais após a realização do protocolo incremental de treinamento físico. Corroborando o nosso achado, Jean e colaboradores (1991) verificaram que a intervenção do exercício físico em animais adrenalectomados não foi capaz de induzir a liberação de catecolaminas adrenais nesses animais, tanto na sessão aguda de exercício físico quanto após o protocolo de treinamento, entretanto evidenciou um aumento significativo na concentração de corticosterona em todos os grupos treinados, porém em menor magnitude nos animais adrenalectomados.

Embora os achados do presente estudo especulem que haja uma relação metabólica entre a presença/falta de catecolaminas adrenais e o acúmulo de gordura, existem estudos que não demonstraram essa relação.

Estudo relacionando a administração central de melanocortina e usando o *turnover* de norepinefrina como medida da atividade do *drive* simpático, demonstrou que a administração de melanocortina provocou um diferencial aumento da atividade estimulatória simpática direcionada a tecidos adiposos inguinais e dorsosubcutâneos, mas não para os tecidos perigonadal e retroperitoneal (BRITO *et al.*, 2007)

Os pesquisadores demonstraram que a melanocortina promoveu aumento no conteúdo circulante de resíduos lipolíticos, como ácidos graxos e glicerol, no entanto não foi demonstrada elevação plasmática de catecolaminas adrenais, o que sugere que a mobilização lipídica aconteceu via inervação simpática no tecido adiposo branco e não através do estímulo das catecolaminas da medula adrenal.

Adicionalmente, os estudos desse grupo de pesquisa sugerem através de outro achado, que existam padrões de vias simpáticas específicas direcionadas a diferentes depósitos de tecido adiposo branco (BRITO *et al.*, 2008).

Contudo, existem consistentes estudos que evidenciaram através da interrupção de vias simpáticas direcionadas ao tecido adiposo e também através da própria adrenodemedulação, que tais procedimentos se mostraram diretamente associados à potencialização do percentual de gordura como consequência direta dessas intervenções.

Youngstrom e Bartness (1998) demonstraram que a denervação simpática lateral direcionada ao tecido adiposo branco inguinal subcutâneo de hamsters, foi capaz de diminuir 80% o conteúdo plasmático de norepinefrina e aumentar em 200% o acúmulo de tecido adiposo branco inguinal e 180% o número de células de gordura.

Adicionalmente, foi demonstrado que após a denervação de 4 diferentes porções de tecido adiposo, o conteúdo de norepinefrina das demais porções foi reduzido entre 10 e 30%, assim como um remodelamento do tamanho dos tecidos adiposos foi observado. Por conta disso, foi demonstrado que existe uma comunicação entre os acúmulos dos diferentes tecidos adiposos. Os autores sugeriram que tal efeito foi gerado por conta da integração central da atividade sensorial de fibras simpáticas aferentes e eferentes, que alteram a estimulação

simpática direcionada ao tecido adiposo para uma forma tecidual unificada. Assim, em situações específicas, acredita-se que o redirecionamento da atividade das eferências simpáticas para uma única porção adiposa possa induzir um alargamento de outros depósitos adiposos intactos (HARRIS, 2012).

Rooks e colaboradores (2005) mostraram que animais simpatectomizados por denervação da gordura perigonadal apresentaram aumento significativo da massa adiposa total. A denervação de outras porções de tecido adiposo como a retroperitoneal e inguinal, proporcionou uma leve redução do conteúdo de noradrenalina e também aumento tanto do número de adipócitos quanto armazenamento de gordura nessas regiões. Contudo, após administração de leptina esses valores se mostraram reduzidos. Dessa maneira, os autores concluíram que a denervação direcionada aos tecidos adiposos significativamente promove hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, que pode ser contida pela administração de quantidades específicas de leptina. Essas alterações no acúmulo de gordura implicadas pela denervação e leptina, sugerem que haja uma comunicação entre esses depósitos e que tanto leptina quanto o sistema nervoso simpático podem regular o tamanho desses depósitos.

Estudos sugerem que os ciclos das estações estimulam a atividade nervosa simpática nos adipócitos e conseqüentemente alteração a taxa lipolítica em função das mudanças ambientais promovidas pela estação climática vigente. Demas e Bartness (2001) avaliaram o efeito da denervação inguinal e adrenodemedulação sobre os depósitos de gordura de hamsters "*winter-like*", animais que expostos ao inverno apresentam diminuição da gordura corporal. Nesse estudo, tanto a denervação quanto a adrenodemedulação não foram capazes de atenuar a taxa lipolítica apresentada pelos roedores "*winter-like*". Entretanto, quando unidas, essas duas intervenções foram capazes de promover a diminuição da taxa lipolítica apresentada por esses animais. Dessa maneira, o estudo sugeriu que ambas são capazes de intervir na atenuação da lipólise, embora para isso ocorra essas intervenções devam ser sinérgicas.

Assim, diversos estudos corroboram os resultados relacionados ao acúmulo de gordura encontrados no presente estudo, sugerindo que a falta de catecolaminas adrenais ou atividade nervosa simpática alterada têm influência direta sobre o aumento dos depósitos de gordura (YOUNGSTROM e BARTNESS, 1998; BRITO *et al.*, 2007; 2008; HARRIS, 2012).

Ademais, não foi encontrado na literatura nenhum estudo que realizou a cirurgia de adrenodemedulação no período neonatal. Acredita-se que não se tenha encontrado intervenções concernentes a adrenodemedulação em estágios neonatais ou na infância, por conta do mesmo problema encontrado nesse estudo, o baixo índice de sobrevivência decorrente do procedimento cirúrgico cerca, de 30%, o que influenciou diretamente no baixo tamanho amostral do presente estudo.

Outro fato que demanda relevância é que poucos são os estudos que utilizaram a dieta rica em carboidratos como indutora da obesidade, o que compele ainda mais ao presente estudo caráter inédito. Além disso, o alto volume do protocolo de treinamento físico desenvolvido em estágios iniciais da vida, enriquece os resultados obtidos pelo estudo.

Os valores relacionados à performance física apresentados pelo teste de esforço pós-treinamento dos animais adrenodemedulados exercitados, mostraram que a diminuição do conteúdo de catecolaminas adrenais não influenciou o desempenho, pelo menos, nos exercício de corrida em esteira. Ademais, ambos os grupos exercitados controles e obesos, mostraram rendimentos semelhantes, assim como os animais sedentários controles e obesos.

Entretanto é importante ressaltar que a medida utilizada para a mensuração da performance física foi o trabalho. Essa medida, leva em consideração, o peso apresentado pelo animal, o que pode contrapor os dados de permanência na esteira alcançados pelos animais controle “mais magros” e induzir uma interpretação equivocada relacionada à capacidade ou potência aeróbica apresentada pelos animais. O presente estudo optou por utilizar essa medida em função dos valores contrastantes relacionados à composição corporal apresentada pelos diferentes animais, em que o acúmulo de gordura foi extremamente maior nos animais obesos, principalmente nos sedentários, independente da adrenodemedulação. O que compeliu assim, maior igualdade nas condições morfológicas apresentadas pelos diferentes grupos diante do teste de esforço pós-treinamento.

Sabe-se que o exercício físico é capaz de modular a composição corporal tanto pela atenuação dos depósitos de gordura quanto pelo aumento da massa muscular esquelética. Adicionalmente, o exercício físico é capaz de potencializar a capacidade oxidativa mitocondrial e expressão de proteínas que atuam diretamente na transdução dos sinais celulares direcionados a mobilização e utilização de substratos energéticos e também aumentar a capacidade contrátil muscular,

independente do estado de obesidade. Entretanto, a obesidade quando doença atenua ou inibe a capacidade fisiológica desses sistemas, o que ainda é potencializado quando associado ao sedentarismo (DISHMAN *et al.*, 2006).

Dessa maneira, os resultados mostrados no presente estudo, quando ajustados pelas características morfológicas inerentes aos animais pesquisados, mostraram que o único fator que modulou a diferença encontrada estatisticamente para o teste de desempenho foi o treinamento físico, ou seja, quando os resultados foram ajustados pela medida de trabalho, tampouco a dieta ou a diminuição do conteúdo das catecolaminas pela adrenodemedulação, se mostraram influenciar nos resultados obtidos.

Todavia, estudos apontam que animais obesos apresentam menor concentração plasmática de catecolaminas. Este dado também é demonstrado em indivíduos sobrepeso e obesos humanos (ZOUHAL *et al.*, 2013). Além disso, o exercício físico é capaz de aumentar as concentrações de catecolaminas de indivíduos obesos, entretanto a magnitude desse aumento se mostra mais pronunciada em indivíduos magros do que sobrepesos ou obesos (SCOMPARI *et al.*, 2006; JABBOUR *et al.*, 2011; ZOUHAL *et al.*, 2013). Contudo, os valores da taxa de aumento catecolaminérgica induzida pelo exercício físico se mostram semelhantes em indivíduos treinados e não treinados (ZOUHAL *et al.*, 1998).

Entretanto, a especificidade do exercício físico bem como a alta intensidade imposta pelo tipo de atividade física estão associados ao nível de liberação das catecolaminas (LEHMANN *et al.*, 1985)

Zouhal e colaboradores (2001) demonstraram que atletas de “*sprint*” treinados apresentaram maiores níveis plasmáticos de catecolaminas que corredores de endurance, ou seja, indivíduos submetidos a adaptações fisiológicas oriundas de cargas de treinamento acima do limiar anaeróbico apresentam maior capacidade de liberação das catecolaminas em comparação a atletas corredores cuja intensidade média das cargas de treinamento perpassam zonas metabólicas glicolíticas. Portanto, sugerimos que atividades que exijam capacidades anaeróbicas ou exercícios intervalados de altas intensidades, promovam adaptações que aumentem a responsividade da medula adrenal e liberação catecolaminérgica.

Ratos cronicamente estressados foram submetidos a 12 semanas de corrida em esteira durante 20 minutos/dia, com intuito de avaliar a expressão de genes de enzimas ligadas à atividade das catecolaminas adrenais induzidas por esse tipo e

volume de exercício físico. A corrida em esteira não se mostrou capaz de modelar a expressão desses genes. Contudo as concentrações agudas de catecolaminas adrenais após as sessões de corrida se mostraram significativamente aumentadas. Além disso, houve elevação no conteúdo plasmático de catecolaminas adrenais e diminuição dos níveis de corticosterona matinal decorrente da prática do exercício físico nesses animais cronicamente estressados (GAVRILOVIĆ *et al.*, 2013).

O aumento significativo das catecolaminas adrenais foi apenas demonstrado no grupo controle falso operado exercitado e nas correlações como variável associada ao acúmulo de gordura. Por outro lado, o grupo obeso falso operado exercitado apesar de apresentar correlação significativa do conteúdo de catecolaminas adrenais com acúmulo de gordura, não demonstrou aumento significativo do conteúdo de catecolaminas adrenais. Entretanto, todos os grupos exercitados apresentaram valores significativamente elevados de trabalho nos testes de esforço pós-treinamento, independentemente da dieta ou adrenalectomia, o que sugere que somente o treinamento físico foi capaz de influenciar a performance desses animais. Contudo, diferentemente dos resultados apresentados nesse estudo alguns estudos evidenciaram que as catecolaminas estão associadas ao nível de fadiga e performance relacionada ao exercício físico (LEHMANN *et al.*, 1985 ; WINDER *et al.*, 1985; 1987).

Hasegawa e colaboradores (2008) demonstraram que as catecolaminas possam exercer influência na condição de fadiga central imposta por ambientes quentes em ratos. Ao infundir na área pré-frontal e anterior do hipotálamo, inibidor de recaptção de dopamina e noradrenalina, sugeriu-se que tais catecolaminas, pelo menos nessas áreas, poderiam ser responsáveis pelo aumento da performance do exercício físico quando realizado em ambientes quentes.

Nos humanos e em ambiente termoneutro, verificou-se após teste de esforço progressivo em intensidade submáxima, se existe diferença entre os valores de catecolaminas e lactato encontrados no momento de exaustão. Observou-se que os valores de catecolaminas e lactato se mostraram essencialmente aumentados na exaustão provocada pelo teste incremental realizado com cargas submáximas de intensidade (LEHMANN *et al.*, 1985).

Strahler e colaboradores (2013) avaliaram o efeito do exercício físico envolvendo indivíduos adultos eutróficos cronicamente fatigados, ou seja, indivíduos que pelo menos nos últimos 6 meses apresentaram quadros recorrentes de fadiga.

Os autores concluíram que apesar de níveis plasmáticos normais de glicose, esses sujeitos apresentaram valores diminuídos de epinefrina em resposta ao teste submáximo de esforço em cicloergômetro, o que sugere que a baixa responsividade a epinefrina estimulada pelo exercício físico possa contribuir para essa condição.

De fato, estudos demonstram uma relação entre o conteúdo de catecolaminas adrenais e a glicogenólise e gliconeogênese em ratos adrenodemedulados, sugerindo que as catecolaminas são importantes para metabolismo glicolítico (KUSAKA e UI, 1977).

Levando em consideração esses achados, Winder e colaboradores (1987) demonstraram que animais em jejum adrenodemedulados submetidos à fadiga por teste de esforço, com carga constante de 21m/min, cerca de 70% do $Vo_{2Máx}$, apresentaram redução do tempo de performance, níveis elevados de insulina plasmática e baixo lactato. Além desses fatores, esses animais apresentaram baixa taxa de glicogenólise comparados aos controles exercitados. Ao se infundir epinefrina nesses animais, esses valores foram normalizados, o que aumentou o tempo suportado de teste.

Desta maneira, inferiu-se que em ratos exercitados em jejum, a ação da epinefrina promove efeito adicional na mobilização gliconeogênica dos substratos, o que pode prevenir a hipoglicemia e aumentar o tempo de performance física.

O mesmo grupo de pesquisadores avaliou se o aumento da insulina plasmática era o fator primordial para a redução da taxa de glicogenólise ao invés de níveis diminuídos de epinefrina. Os autores concluíram que a elevação da insulina plasmática não prejudicava a glicogenólise muscular estimulada pela epinefrina em animais exercitados em jejum (YANG *et al.*, 1988).

Ademais, Richter e colaboradores (1981) sugeriram que os hormônios adrenomedulares aumentavam a liberação de glucagon, mas inibiam a secreção de insulina dos animais adrenodemedulados durante o exercício físico.

Portanto, por conta de tais achados os autores sugeriram que a epinefrina não é essencial para o exercício de endurance quando o glicogênio muscular é disponível. Entretanto, após a depleção do glicogênio total do glicogênio, a epinefrina previne a hipoglicemia e se torna essencial para a continuação do exercício (YANG *et al.*, 1988). Além disso, essas respostas são iguais mesmo quando são rapidamente induzidas pela fadiga alcançada por baixo volume de tempo e altas intensidades de carga (MARKER *et al.*, 1986).

Okada e colaboradores (2004) avaliaram *in vivo* a influência da epinefrina sobre sensibilidade insulínica e responsividade após corrida voluntária em ratos adrenodemedulados. Os autores concluíram que nos animais adrenodemedulados a epinefrina é um dos fatores que suprimem o aumento da sensibilidade a insulina após o treinamento físico, embora isso não aparenta ter influência significativa na responsividade insulínica.

No presente estudo valores diminuídos de catecolaminas adrenais não demonstraram influenciar a performance no teste de esforço pós-treinamento. Dessa maneira, sugerimos que haja fatores que diferentemente do conteúdo das catecolaminas adrenais possam intervir no rendimento dos animais.

Ao avaliar a exaustão de ratos adrenodemedulados infundidos por epinefrina, Arnall e colaboradores (1986) concluíram que esse hormônio está relacionado à utilização do glicogênio muscular, por conta do aumento da taxa de glicogenólise e mobilização metabólica apresentada pelos animais.

Entretanto ao se pesquisar outros fatores relacionados a esse aumento promovido pela epinefrina, Winder e Duan (1992) sugeriram que a magnitude do efeito da glicogenólise muscular durante o exercício é principalmente mediada pelo aumento da atividade da AMPc, Frutose 2,6-Difosfatase e Glicose 1,6-Difosfato.

Por outro lado, Carlson e colaboradores (1985) demonstraram que a epinefrina não é essencial para a estimulação da glicogenólise de ratos adrenodemedulados durante o exercício. Nesse estudo os animais apresentaram taxas similares de depleção de glicogênio hepático quando comparados aos falso operados. Da mesma forma a concentração de AMPc, glucagon e ácidos graxos livres plasmáticos diminuíram na mesma proporção que os falso operados. Ademais os animais adrenodemedulados não apresentaram aumento de glicose e lactato séricos, tampouco houve declínio da concentração de insulina plasmática durante o exercício físico. Assim, sugeriu-se que o principal alvo da epinefrina parece ser as células beta-pancreáticas e o músculo esquelético, e não o fígado.

Um dos principais fatores que diferenciaram os resultados apresentados no presente estudo dos demais está vinculado ao baixo número de estudos que realizaram a adrenodemedulação durante a infância, o que remete ao enviesamento dos resultados dos demais estudos quando comparados aos nossos. Entretanto sugerimos que futuros estudos sejam desenvolvidos e que realizem intervenção da adrenodemedulação em períodos neonatais, para que dessa maneira as variáveis

de estudo sejam melhor discutidas. Ademais, a unidade do trabalho como medida de avaliação da performance pode ser também um fator modulador dos resultados encontrados.

Estudos com modelo de adrenodemedulação e obesidade, independente da forma de indução é também uma interação que pode ter influenciado nossos achados, tendo em vista que a maioria dos estudos de adrenodemedulação não é desenvolvida explorando a obesidade, principalmente, quando induzida por dieta altamente energética, o que corrobora ainda mais para o ineditismo do presente estudo.

Os valores glicêmicos de jejum se mostraram essencialmente aumentados nos animais que consumiram a dieta-rica em carboidratos. Definitivamente, os estudos mostram que esse tipo de dieta é capaz de promover o aumento dos níveis plasmáticos de glicose e também instaurar um estado de resistência insulínica (BRAY *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2004; ISKEN *et al.*, 2010; LA FLEUR *et al.*, 2011; CAO *et al.*, 2012).

Os animais do presente estudo submetidos ao treinamento físico, tanto controles quanto obesos, apresentaram níveis reduzidos de glicose plasmática quando comparados aos seus pares sedentários.

De fato os estudos demonstram que o exercício físico é capaz de reduzir os níveis glicêmicos (HENRIKSEN, 2002; DISHMAN *et al.*, 2006; CHURCH , 2011). Intervenções associadas à prática de exercícios físicos em diferentes fases da vida parecem intervir positivamente no controle crônico da glicemia plasmática (ANDREAZZI *et al.*, 2009).

Wagener e colaboradores (2012) concluíram que o treinamento físico realizado em diferentes fases da vida de ratos é capaz de apresentar efeitos potencialmente diferentes. Intervenções de treinamento físico aplicadas em períodos iniciais da vida são capazes de perpetuar as positivas adaptações fisiológicas promovidas pelo exercício físico no que tange ao controle glicêmico até mesmo em estágios mais avançados da vida, mesmo após a interrupção da prática habitual, ou seja, existe a perpetuação dos efeitos do exercício físico em períodos mais avançados da vida, independente da prática usual de exercícios.

Quando comparada a intervenções de treinamento físico iniciadas somente na fase adulta, a glicemia plasmática dos animais que se exercitavam em fases precoces da vida, mostrou-se mais baixas que as apresentadas pelos animais cuja

prática de exercícios físicos iniciava-se quando adultos. Dessa maneira, os resultados evidenciaram que o exercício físico quando estimulado em períodos precoces da vida é capaz de promover efeitos metabólicos crônicos relacionados ao controle glicêmico.

Os resultados de glicose apresentados no presente estudo se mostraram influenciados pela adrenodemedulação apenas em uma relação. A possível influência foi observada somente na comparação entre o grupo CAdSED e o ObFoEXE, de modo que a baixa glicemia apresentada pelos os animais obesos exercitados, ao ser comparados ao grupo CAdSED, não se mostrou significativamente diferente, ou seja, o treinamento físico realizado pelos animais obesos foi capaz de reverter a concentração plasmática de glicose. Por outro lado, a diminuição das catecolaminas adrenais relacionada ao grupo CAdSED e aliada ao sedentarismo, pode ter aumentado a glicemia desse grupo.

Como descrito anteriormente, muitos estudos relacionaram as catecolaminas adrenais com o controle glicêmico em animais adrenodemedulados, principalmente por modular a resposta gliconeogênica (WINDER *et al.*, 1985; 1987; WINDER e DUAN, 1992).

Entretanto, ressalva-se novamente que poucos são os estudos que realizaram a adrenodemedulação em estágios iniciais da vida, fato que talvez possa desencadear adaptações fisiológicas oriundas do treinamento físico em estágios iniciais da vida, e/ou perpetuar esses efeitos benéficos de forma crônica até a fase adulta.

Em humanos, estudo demonstrou que a administração de epinefrina é capaz de inibir a glicogênese estimulada pela insulina, por conta de uma possível inativação de diversas vias enzimáticas relacionadas à síntese de glicogênio. Contudo, o estudo relatou que a epinefrina melhora a glicólise no músculo esquelético, ou seja, ativa vias relacionadas à glicogenólise (RAZ *et al.*, 1991).

Paralelamente, Laurent e colaboradores (1998) concluíram que o aumento da epinefrina plasmática não apresenta efeito significativo sob a glicogenólise no repouso e também é capaz de diminuir a fosforilação muscular ou então mantê-la num baixo nível. Ademais, os pesquisadores sugerem que a epinefrina seja o principal fator associado à diminuição da síntese de glicogênio muscular estimulada pela insulina, possivelmente devido à inibição da fosforilação e transporte da glicose.

Diferentemente das evidências apresentadas pelo referido estudo, trabalho

realizado em animais adrenodemedulados sugeriu que o conteúdo diminuído de catecolaminas adrenais é capaz de promover um aumento da utilização da glicose plasmática por conta de uma possível melhora da sensibilidade insulínica em decorrência da adrenodemedulação (OSHIDA *et al.*, 1993).

Adicionalmente, Jean e colaboradores (1992) demonstraram em ratos adrenodemedulados diabéticos, que a diminuição das catecolaminas promovida pela adrenodemedulação, não interferiu na homeostase glicêmica e secreção insulínica nos ratos sedentários. Contudo, o treinamento físico foi capaz de melhorar o estado diabético desses animais, por promover uma diminuição da glicose plasmática tanto em animais adrenodemedulados quanto falso operados.

Adicionalmente, Okada e colaboradores (2004) avaliaram *in vivo* a influência da epinefrina sobre sensibilidade insulínica após corrida voluntária em ratos adrenodemedulados. Os autores concluíram que nesses animais adrenodemedulados a epinefrina é um dos fatores que suprimem o aumento da sensibilidade à insulina após o treinamento físico .

Assim, pautado nesses estudos, acredita-se que um comprometimento da ação da insulina em decorrência na menor ação das catecolaminas adrenais poderia justificar em parte os valores apresentados da glicemia plasmática dos animais adrenodemedulados, tanto sedentários quanto obesos e, além disso, demonstrar se a dieta é um fator potencializador do efeito metabólico da ausência das catecolaminas adrenais sobre a glicemia.

Com intuito de responder essas perguntas, o próximo passo do trabalho é a análise da insulina plasmática dos animais que compõe esse estudo. Dessa maneira, demonstraremos o efeito da adrenodemedulação realizada na infância sobre a insulinemia dos animais obesos induzidos por dieta rica em carboidratos simples.

Em humanos, estudos sugerem que a utilização de produtos cujos princípios ativos sejam derivados de agonistas beta-adrenérgicos possa atuar como medidas paliativas no tratamento da obesidade. Embora em curto prazo, o efeito de agonistas beta-adrenérgicos como a epinefrina sejam capazes de elevar a glicemia plasmática, em longo prazo sugerimos que sejam capazes de melhorar a captação de glicose muscular. Adicionalmente, o aumento endógeno da produção de epinefrina parece atuar contra a hiperfagia, e conseqüentemente pode atenuar patologias associadas a essa condição, tais como o Diabetes Mellitus do tipo 2 (ZIEGLER *et al.*, 2011).

Concomitantemente, outro fator que está associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas são valores elevados de colesterol total (UNGER, 2002; HAZEN, 2010).

No presente estudo, os resultados relacionados aos valores de colesterol total, demonstraram que tal como a glicemia plasmática, os animais que consumiram a dieta rica em carboidratos apresentaram valores mais elevados de colesterol total em comparação aos animais controles.

Poucos estudos relacionaram o possível efeito da adrenalectomia nos valores de colesterol total. Entretanto, estudo realizado em animais adrenalectomizados, cujas adrenais foram removidas, quando submetidos a diferentes dietas não apresentaram diferenças relacionadas a lipogênese ou perfil lipídico. Todavia, quando submetidos a 48 horas de supressão do consumo alimentar, o consumo de dietas com sucrose demonstrou-se significativamente lipogênica e adicionalmente capaz de aumentar o acúmulo de resíduos lipídicos no fígado (WILLIAMS e BERDANIER, 1982).

Adicionalmente, o consumo de dietas contendo sucrose por animais adrenalectomizados promoveu aumento de peso corporal e concentração de lipídios plasmáticos, embora não tenha sido apresentado níveis insulínêmicos alterados (BERDANIER e BURRELL, 1980).

Contudo, existem estudos que demonstraram o impacto de dietas de alto índice glicêmico sobre o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total, principalmente quando iniciadas em estágios iniciais da vida (MCMILLEN e J. S. ROBINSON, 2005; SEDOVA *et al.*, 2007).

Em humanos, um estudo na população norte-americana avaliou aproximadamente 6000 indivíduos, com intuito de verificar a associação entre o consumo de doces e produtos que contém quantidades consideráveis de açúcar com os níveis plasmáticos de lípidos. A pesquisa demonstrou que o consumo de tais produtos está fortemente relacionado ao aumento significativo dos níveis de colesterol total, LDL e diminuição do HDL (WELSH *et al.*, 2010).

Adicionalmente, especula-se que por conta do potencial efeito lesivo e em detrimento do consumo elevado de carboidratos simples apresentado nos últimos anos, o número de estudos envolvendo o consumo de açúcar e os desdobramentos metabólicos dessa ingestão tende a aumentar (STANHOPE e HAYEL, 2009).

No entanto, o treinamento físico se mostrou capaz de promover a diminuição

dos níveis plasmáticos de colesterol total, independentemente da adrenodemedulação e consumo da dieta rica em carboidratos, entretanto a magnitude da capacidade redutória associada ao exercício físico se fez presente em maior escala nos grupos exercitados obesos quando comparados aos pares sedentários, adrenodemedulados ou não. De fato, corroborando com nossos resultados diversos estudos associam a prática de exercícios físicos a capacidade de redução dos níveis de colesterol total, LDL e aumento do HDL (DISHMAN *et al.*, 2006; CHURCH, 2011).

Os resultados do presente estudo sugerem que a adrenodemedulação realizada no período neonatal possa intervir sobre algumas variáveis avaliadas, o que demonstra que animais expostos a esse procedimento necessitem desenvolver mecanismos adaptativos ou compensatórios que supram a ausência desses hormônios. Paralelamente, mecanismos de associados a plasticidade celular podem estimular precocemente sistemas até então inertes de modo a contribuir em sistemas metabólicos, ativando ou modulando vias de sinalização e reações bioquímicas em prol da homeostase celular.

Especula-se que determinadas vias possam estar associadas ao remodelamento compensatório de vias metabólicas que possam em parte suprir o efeito prejudicial que a ausência das catecolaminas exerça.

Em animais adrenalectomizados, alguns estudos demonstraram que na ausência de hormônios adrenomedulares e adrenocorticais, possa existir um comprometimento hepático de metabolização lipídica, o que aumenta a concentração de triglicérides e resíduos derivados do metabolismo lipídico. Ademais, quando associados a dietas com carboidratos simples esses efeitos se mostram mais elevados (KIRK *et al.*, 1976; BERDANIER e BURRELL, 1980; WILLIAMS e BERDANIER, 1982).

Adicionalmente, indivíduos que desenvolveram síndrome de Cushing, doença caracterizada por uma desordem endócrina associada por hipersecreção de glicocorticóides, apresentam valores de gordura corporal potencialmente aumentados, adicionalmente apresentam perfis metabólicos alterados com maior propensão ao desenvolvimento de hiperinsulinemia, dislipdemia e doenças cardiovasculares (KRUG e EHRHART-BORNSTEIN, 2008).

Além disso, estudos demonstram que crianças que foram acometidas na infância pela síndrome de Cushing, apresentam maiores chances de desenvolver

síndrome metabólica quando adultos o que compele à doença caráter de comprometimento metabólico crônico (KEIL *et al.*, 2012).

Vários estudos indicam que alterações no metabolismo de glicocorticóides e mineralocorticóides, culminando em níveis alterados de cortisol ou aldosterona, estão envolvidas no desenvolvimento de síndrome metabólica. A comunicação entre tecido adiposo, eixo hipotalâmico-hipofisário e atividade das glândulas adrenais são consideradas primordiais no controle alimentar, metabolismo glicídico, acúmulo de gordura e balanço energético. Alguns autores consideram a disfunção adrenocortical como a principal responsável pelo desenvolvimento da obesidade e resistência insulínica (ROBERGE *et al.*, 2008).

Por conta disso, acredita-se que talvez o efeito provocado pela adrenalectomia, tenha repercussão numa possível alteração nos hormônios adrenocorticais o que talvez possa influenciar os resultados encontrados no presente estudo. Dessa forma, sugerimos que futuras investigações analisem variáveis associadas aos hormônios adrenocorticais, preferencialmente analisadas sob a influência de intervenções realizadas desde períodos neonatais de vida dos animais.

O presente estudo apresenta limitações, que apesar de aparentemente não comprometer os resultados, devem ser levadas em consideração:

O baixo número amostral do estudo, em detrimento ao baixo índice de sobrevivência relacionado ao procedimento cirúrgico.

A possibilidade de seleção natural dos animais sobreviventes.

O protocolo de treinamento físico previamente estabelecido por conta da utilização de uma esteira de corrida que não quantifica as trocas gasosas.

A detecção da fadiga no teste de esforço ser realizada de maneira observacional, e não através do quociente respiratório.

7. CONCLUSÃO

A adrenodemedulação realizada em estágios precoces da vida potencializa o acúmulo de gordura em ratos com obesidade induzida por dieta rica em carboidratos; ou seja, a falta de catecolaminas adrenais só programa o organismo para maior adiposidade se estiver associada à dieta. Adicionalmente, a falta de catecolaminas adrenais prejudica a redução de gordura, especialmente nos animais exercitados controles.

Além disso, adrenodemedulação não potencializou os valores plasmáticos de glicose e colesterol, mas impediu que o exercício físico promovesse uma redução mais pronunciada desses parâmetros. No entanto, a falta de catecolaminas adrenais não influenciou o desempenho físico dos animais.

REFERÊNCIAS

- AILHAUD, G. *et al.* Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. **Int J Obes Relat Met Disord**, v. 24, p. 33–35. 2000.
- ALVAREZ, G. E. *et al.* Sympathetic neural activation in visceral obesity. **Circulation**, v. 106, p. 2533–2536. 2002.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. www.heart.org/statistics. Acessado em 15/09/2013.
- ANDREAZZI, A. E. *et al.* Impaired Sympathoadrenal Axis Function Contributes to Enhanced Insulin Secretion in Prediabetic Obese Rats. **Experimental Diabetes Research**, 2011.
- ANDREAZZI, A. E. *et al.* Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **Journal of Endocrinology**, v. 201, p. 351–359. 2009.
- ARNALL, D. A. *et al.* Effect of infusing epinephrine on liver and muscle glycogenolysis during exercise in rats. **Am J Physiol**, v. 250, p. 641-9. Jun. 1986.
- ARRUDA, A. P. *et al.* Hypothalamic inflammation and thermogenesis: the brown adipose tissue connection. **J Bioenerg Biomembr**, v.43, p. 53–58. 2011.
- BALKAN, B.; DUNNING B. E. Muscarinic stimulation maintains in vivo insulin secretion in response to glucose after prolonged hyperglycemia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.268, p. 475–479. 1995.
- BAMSHAD, M. *et al.* CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue. **Am J Physiol**, v. 276, p. 1569-78. Jun. 1999.
- BAMSHAD, M. *et al.* Central nervous system origins of the sympathetic nervous system outflow to white adipose tissue. **Am J Physiol**, v. 275, p. 291-9. Jul. 1998.
- BARON, A. D. *et al.* Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 70, p.1525–1533. 1990.
- BEAUDRY, J. L.; RIDDELL M. C. Effects of glucocorticoids and exercise on pancreatic b-cell function and diabetes development. **Diabetes Metab Res Rev**, n. 28, p. 560–573. 2012.
- BERDANIER, C. D.; BURRELL, B. R. Effect of Adrenalectomy on the Responses of BHE Rats to Either a Sucrose or Starch Diet. **J Nutr**, v. 110, p. 298-304, 1980.
- BERGMEYER, H. U. *et al.* *Methods of Enzymatic Analysis*. v. 1, 2.Ed, p. 457-458, Academic Press. 1974.

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J Endocrinol**, v. 40, n. 4, p. 527-8. Apr. 1968.

BERTHOUD, H.; MORRISON C. The Brain, Appetite, and Obesity. **Annu Rev Psychol**, v. 59, p. 55–92. 2008.

BJÖRNTORP, P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. **Int J Obes**, v. 20, p. 291-302. 1996.

BLUMBERG, B. Obesogens, stem cells and the maternal programming of obesity. **J Dev Orig Health Dis**, v. 2, p. 3–8. 2011.

BOGGS, D. A. *et al.* General and abdominal obesity and risk of death among black women. **N Engl J Med**, v. 8, p. 901-8. 2011.

BOOTH, F. W. *et al.* Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, p. 381–90, 2008.

BOSTRÖM, P. *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**, 2011.

BOUASSIDA, A. *et al.* Leptin its implication in physical exercise and training a short review. **J Sports Sci Med**, v. 5, p.172-181. 2006.

BRAY, G. A. *et al.* Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 4, p. 537-43. Apr. 2004.

BRAY, G. A. *et al.* Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr**, v.79, p. 537–543. 2004.

BRITO, M. N. *et al.* Differential activation of the sympathetic innervation of adipose tissues by melanocortin receptor stimulation. **Endocrinology**, v. 148, n. 11, p. 5339-47. Nov. 2007.

BRITO, N. A. *et al.* Differential sympathetic drive to adipose tissues after food deprivation, cold exposure or glucoprivation. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 294, n. 5, p. 1445-52. May. 2008.

BUETTNER, R. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity**, v.15, p. 798 – 808, 2007.

BUJALSKA, I. J. *et al.* Does central obesity reflect “Cushing’s disease of the omentum”? **Lancet**, v. 349, p. 1210-3. 1997.

BULLÓ, M. *et al.* Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obes Res**, v.11, p. 525–531. 2003.

BUTLER, A. E. *et al.* β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 52, p. 102–110. 2003.

CAMHI, S.; KATZMARZYK, P. T. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. **Int J Pediatr Obes**, v. 10, p. 1–8. 2009.

CAMPFIELD, L. A. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 546-9. 1995.

CAO, L. *et al.* Modified high-sucrose diet-induced abdominally obese and normal-weight rats developed high plasma free fatty acid and insulin resistance. **Oxid Med Cell Longev**, p. 374-386. 2012.

CARRARO, R. *et al.* Catecholamine-sensitive lipolysis in the rat: different loci for effect of age on the lipolytic cascade in epididymal vs perirenal fat cells. **J Gerontol**, v. 49, n. 4, p. 140-3. Jul. 1994.

CHHABRA, L. *et al.* Challenges in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk Factors in Obese Subjects: What Is the Evidence and What Are the Myths? **Int J Endocr**, 2013.

CHROUSOS, G. P. The role of stress and the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, p. 50–5. 2000.

CHURCH T. Exercise in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, p. 412–418. 2011.

CINTRA, D. E. *et al.* Unsaturated Fatty Acids Revert Diet-Induced Hypothalamic Inflammation in Obesity. **Plos One**, v. 7 n. 1. Jan. 2012.

COELHO, D. F. *et al.* Effect of high-fat diets on body composition, lipid metabolism and insulin sensitivity, and the role of exercise on these parameters. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n.10, p. 966-972. Out. 2011.

COPPACK S. W. *et al.* Whole body, adipose tissue, and forearm norepinephrine kinetics in lean and obese women. **Am J Physiol Endo Metab**, v. 275, p. 830–834. 1998.

DAVY, K. P.; ORR, J. S. Sympathetic Nervous System Behavior in Human Obesity. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n.2, p. 116–124. 2009.

DE SOUZA, C. T. *et al.* Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus. **Endocrinology**, v.146, n.10, p. 4192–4199. Out. 2005.

DEL RIO, G. *et al.* Sexual dimorphism of the autonomic nervous system response to very low calorie diet. **Int J Obes**, v. 16, p. 897-903. 1992.

DELA, F.; HELGE, J. W. Insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle. **The Int J Bioch Cell Biol**, v. 45, p.11–15. 2013.

DEMAS, G. E; BARTNESS, T. J. Direct innervation of white fat and adrenal medullary catecholamines mediate photoperiodic changes in body fat. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 281, n. 5, p. 1499-505. Nov. 2001.

DIEUDONNE, M. N. *et al.* Characteristics of the alpha 2/beta-adrenoceptor-coupled adenylate cyclase system and their relationship with adrenergic responsiveness in hamster fat cells from different anatomical sites. **Eur J Biochem**, v. 15, n. 205, p. 867-73. Apr. 1992.

DISHMAN, R. K. *et al.* Neurobiology of Exercise. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 345-56. Mar. 2006.

DREWNOWSKI, A. *et al.* Sweetness and Food Preference. **J Nutr**, v.142, p. 1142S–1148S. 2012.

ECKARDT, K. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: Role of lipid accumulation and physical inactivity. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 12, p. 163–172. 2011.

ELLIOTT, S. S. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.76, p. 911–922. 2002.

ESLER, M. *et al.* Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity-Related Hypertension. **Hypertension**, v. 48, p. 787-796. 2006.

ESLER, M. *et al.* Sympathetic Nervous System and Insulin Resistance: From Obesity to Diabetes. **Am J Hypertension**, v. 14, n. 11, 2001.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-97. 2001.

FESTA, A. *et al.* The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 25, p. 1407–1415. 2001.

FINUCANE, M. M. *et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **The Lancet**, v. 377, n. 9765, p. 557 – 567. 2011.

FLACHS, P. *et al.* Impaired noradrenaline-induced lipolysis in white fat of aP2-Ucp1 transgenic mice is associated with changes in G-protein levels. **Biochem J**. v. 1, n. 364, p. 369-76. Jun. 2002.

GAVRILOVIĆ, L. *et al.* Treadmill exercise does not change gene expression of adrenal catecholamine biosynthetic enzymes in chronically stressed rats. **An Acad Bras Cienc**, v. 85, n.3, p. 999-1012. Sep. 2013.

GILON, P.; HENQUIN, J. C. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. **Endocr Rev**, v. 22, p. 565–604, 2001.

GIORGINO, F. *et al.* Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. **Acta Physiol Scand**, v. 183, p. 13-30. 2005.

GLANTZ, S. A.; SLINKER, B. K. Primer of applied regression & analysis of variance. 2 Ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

GLUCKMAN, P. D. *et al.* Losing the War Against Obesity: The Need for a Developmental Perspective. www.ScienceTranslationalMedicine.org, v.3, Issue 93, 2011. acessado em 11/10/2013

GOMES, R. M. *et al.* Moderate Exercise Restores Pancreatic Beta-Cell Function and Autonomic Nervous System Activity in Obese Rats Induced by High-Fat Diet. **Cell Physiol Biochem**, v. 32, p. 310-321. 2013.

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu Rev Med**, v. 49, p. 235-261, 1998.

GRASSI, G. *et al.* Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. **Hypertension**, v. 31, p. 64–67. 1998.

GREGERSEN, S. *et al.* Inflammatory and Oxidative Stress Responses to High-Carbohydrate and High-Fat Meals in Healthy Humans. **J Nutr and Metab**, 2012.

HALLAL, P. C. *et al.* Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **Lancet**, v. 380, p. 247–57. 2012.

HARRIS, R. B. Sympathetic denervation of one white fat depot changes norepinephrine content and turnover in intact white and brown fat depots. **Obesity**, v. 20, n. 7, p. 1355-64. Jul. 2012.

HASEGAWA, H. *et al.* Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 141–149. 2008.

HASLAM, D. Obesity: a medical history. **Obes Rev**, v.8, Suppl 1:31-6, 2007.

HAZEN, L. S. Neutrophils, Hypercholesterolemia and Atherogenesis. **Circulation**, v. 122, n. 18, p.1786–1788. Nov. 2010.

HENRIKSEN, E. J. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. **J Appl Physiol**, v. 93, p. 788–796, 2002.

HIJIMA, A. Neural Mechanisms in the Control of Blood Glucose Concentration. **J Nutr**, v. 119, n.6, p. 833-40. Jun. 1989.

HILL, J. O. *et al.* Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. **J Nutr**, v.120, p. 284-8. 2000.

HOSSAIN, P. Obesity and diabetes in the development world: a growing challenge. **N Engl J Med**, v. 356, n. 3, p. 213-5. 2007.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v.444, p. 860–867. 2006.

HUANG, B. W. *et al.* The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. **Diabetes Obes Metab**, v. 6, n. 2, p. 120-6. Mar. 2004.

HUMMASTI, S.;HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. **Circ Res**, n. 107, n. 5, p. 579-91. Sep. 2010.

HUNTER, S. J.; GARVEY, W. T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. **Am J Med**, v. 105, p. 331-45. 1998.

HURT, R. T. *et al.* Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. **J Pen J Parenter Enteral Nutr**, v. 35 Suppl 5:S4-13, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: despesas, rendimento e condições de vida. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de orçamentos familiares: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: **IBGE**, 2010.

IRANI, B. G. *et al.* Voluntary exercise delays monogenetic obesity and overcomes reproductive dysfunction of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 326, p. 638-644, 2005.

ISKEN, F. *et al.* Impairment of fat oxidation under high- vs. low-glycemic index diet occurs before the development of an obese phenotype. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 298, n. 2, p. 287-95. Feb. 2010.

JABBOUR, G. *et al.* Catecholamine response to exercise in obese, overweight, and lean adolescent boys. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 3, p. 408-15. Mar. 2011.

JACKSON A. W. *et al.* Muscular Strength Is Inversely Related to Prevalence and Incidence of Obesity in Adult Men. **Obesity**, v. 18, p. 1988–1995. 2010.

JACOBI, D. *et al.* Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. **Adipocyte**. v.1, n. 1, p. 4–12. 2012.

JEAN, C. *et al.* Adrenodemedullation does not impair the beneficial effect of physical training in streptozotocin-diabetic rats. **Metabolism**, v. 41, n. 4, p. 370-376. Apr. 1992.

JEAN, C. *et al.* Plasma epinephrine in chronically adrenodemedullated rats: lack of response to acute or chronic exercise. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 69, n. 8, p. 1217-21. Aug. 1991.

JENSEN, M. D. Lipolysis: contribution from regional fat. **Annu Rev Nutr**, v. 17, p. 127-39. 1997.

JOCKEN, J.W.E.; BLAAK, E. E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. **Physiology e Behavior**, v. 94, p. 219–230. 2008.

JONES A.P.; FRIEDMAN, M. I. Obesity and adipocyte abnormalities in offspring of rats undernourished during pregnancy. **Science**, v. 215, p. 1518-1519. 1982.

JONES, A. P.; DAYRIES, M. Maternal hormone manipulations and the development of obesity in rats. **Physiol Behav**, v. 47, n.6, p. 1107–10.1990.

JULIUS, S. *et al.* The interconnection between sympathetics, microcirculation and insulin resistance in hypertension. **Blood Pressure**, v. 1; p. 9–19. 1992.

JULIUS, S.; JAMERSON, K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the “chicken-and-egg” question. **Hypertension**, v. 12, p. 495–502. 1994.

KAHN, S. E. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 46, p. 3–19. 2003.

KALIL, G. Z.; HAYNES W. G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. **Hypertension Research**, v. 35, p. 4–16. 2012.

KAMBHAM, N. *et al.* Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney Int**, v. 59, p. 1498–1509. 2001.

KEIL, M. F. *et al.* Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. **Clin Nutr**, v. 31, n. 3, p. 359-63. Jun. 2012.

KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes**, v. 32, n. 9, p. 1431-7. 2008.

KELNER, K. L. *et al.* A comparison of trihydroxyndole and HPLC/electrochemical methods for catecholamine measurement in adrenal chromaffin cells. **Neurochemistry International**, v. 7, p. 373–378, 1985.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, p. 2548–2556. 2004.

KING N. A. *et al.* Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. **Am J Clin Nutr**, v. 90, p. 921–7. 2009.

KING N. A. *et al.* Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss. **Br J Sports Med**, v.46, p. 315–322. 2012.

KING N. A. *et al.* Metabolic and Behavioral Compensatory Responses to Exercise Interventions: Barriers to Weight Loss. **Obesity**, v. 15, n. 6, p. 1373-83. Jun. 2007.

KIRK, C. J. *et al.* Fatty Acid Synthesis in the Perfused Liver of Adrenalectomized Rats. **Biochem J**, v. 156, p. 593-602. 1976.

KOPPLE, J. D. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 20, n.5, p. S29–S30, September 2010.

KRUG A, W.; EHRHART-BORNSTEIN M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. **Horm Metab Res**, v. 40, n. 8, p. 515-7. Aug. 2008.

KUNIYOSHI, F. H. *et al.* Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. **Obesity Research**, v.11, p. 1411-1419. 2003.

KUSAKA, M.; UI, M. Activation of the Cori cycle by epinephrine. **Am J Physiol**, v. 232, n. 2, p. 145-55. Feb. 1977.

LA FLEUR, S. E. *et al.* A free-choice high-fat high-sugar diet induces glucose intolerance and insulin unresponsiveness to a glucose load not explained by obesity. **Int J Obes**, v. 35, n.4, p. 595-604. Apr. 2011.

LA FLEUR, S. E. *et al.* The snacking rat as model of human obesity: effects of a free-choice high-fat high-sugar diet on meal patterns. **Int J Obes**, Aug. 2013.

LAMBERT, G. W. *et al.* Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—Causes, consequences and therapeutic implications. **Pharmacology e Therapeutics**, v.126, p. 159–172. 2010.

LARGE, V. *et al.* Decrease expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects. **J Lipid Res**, v. 40, p.2059-66. 1999.

LAURENT, D. *et al.* Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis and insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in humans. **Am J Physiol**, v. 274, p. 130-8. Jan. 1998.

LE, K. A. *et al.* Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. **Am J Clin Nutr**, v. 89, p. 1760–1765. 2009.

LEAL V. O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87–94. 2013.

LEE, M.; KORNER, J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. **Pituitary**, 2008.

LEHMANN, M. *et al.* Plasma catecholamine and blood lactate cumulation during incremental exhaustive exercise. **Int J Sports Med**, v.6, n. 2, p. 78-81. Apr. 1985.

LEITE, L. H. R. *et al.* Central Fatigue Induced by Losartan Involves Brain Serotonin and Dopamine Content . **Med Sci Sports Exerc**, v. 42, n.8, p. 1469-76. 2010.

LEMOS, E. T. *et al.* Regular Physical Exercise as a Strategy to Improve Antioxidant and Anti-Inflammatory Status: Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2012.

LOIS, K. *et al.* Obesity; epiphenomenon or cause of metabolic syndrome? **Int J Clin Pract**, v.62, n.6, p.932–938. Jun. 2008.

LUCKETT, B. S. *et al.* Arcuate nucleus injection of an anti-insulin affibody prevents the sympathetic response to insulin. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 304, n. 11, p. 1538-46. Jun. 2013.

LUDWIG, D. S. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. **The Lancet**, v.357, p. 505–508. 2001.

MACHLEIDT, F. *et al.* Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 98, n.3, p. 491-6. Mar. 2013.

MACPHEE, M. Global childhood obesity: how to curb an epidemic. **J Pediatr Nurs**, v. 23, p. 1–4.2008.

MAERSK, M. *et al.* Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-month randomized intervention study. **Am J Clin Nutr**, v. 95, p. 283–289. 2012.

MARKER, J. C. *et al.* Effect of adrenomedullation on metabolic responses to high-intensity exercise. **Am J Physiol**, v. 251, p. 552-9. Sep. 1986.

MARTINS, C. *et al.* A review of the effects of exercise on appetite regulation: an obesity perspective. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 1337–1347. 2008.

MARTINS, C. *et al.* Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 5, p. 805-812, 2013.

MARTINS, C. *et al.* Effects of exercise and restrained eating behaviour on appetite control. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 67, p. 28–41. 2008.

MASUO, K. *et al.* Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. **Hypertension**, v. 42, p. 474–480. 2003.

MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. “Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming,” **Physiological Reviews**, v. 85, n. 2, p. 571–633, 2005.

MESSERLI, F. H. *et al.* Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. **Am J Med**, v. 74, p. 808–812. 1983.

MILANSKI, M. *et al.* Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359–370. Jan 2009.

MIRANDA, R. A. *et al.* Swim training of monosodium L-glutamate obese mice improves the impaired insulin receptor tyrosine phosphorylation in pancreatic islets. **Endocrine**, v. 43, n. 3, p. 571-8. Jun. 2013.

MITRANI, P. *et al.* Autonomic involvement in the permanent metabolic programming of hyperinsulinemia in the high-carbohydrate rat model. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, p. 1364-1377. 2007.

MITRANI, P. *et al.* Role of the autonomic nervous system in the development of hyperinsulinemia by high-carbohydrate formula feeding to neonatal rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, p. 1069–1078, 2007.

MOKDAD, A. H. *et al.* Actual causes of death in the United States, 2000. **JAMA**, n. 291, p. 1238–1245. 2004.

MORAES, J. C. *et al.* High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. **Plos One**, v. 5045. 2009.

MORANDI, A. *et al.* Estimation of Newborn Risk for Child or Adolescent Obesity: Lessons from Longitudinal Birth Cohorts. **PlosOne**, v. 7, Issue 11. Nov. 2012.

MORIMOTO, C. *et al.* Norepinephrine-induced lipolysis in rat fat cells from visceral and subcutaneous sites: role of hormone-sensitive lipase and lipid droplets. **J Lipid Res**, v. 38, n. 1, p. 132-8. Jan. 1997.

MORRISON, J. A. *et al.* Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. **J Pediatr**, n.152, p. 201–6. 2008.

MUSSELMAN, L. P. *et al.* A high-sugar diet produces obesity and insulin resistance in wild-type Drosophila. **Dis Model Mech**. v. 4, n.6, p. 842-9. Nov. 2011.

N'GUYEN, J. M. *et al.* Involvement of the autonomic nervous system in vivo memory to glucose of pancreatic beta cell in rats. **J Clin Invest**, v. 94, p. 1456–1462, 1994.

NIIJIMA, A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration, **J Nutr**, v. 119, p. 833-840, 1989.

OHKAWARA, K. *et al.* A dose–response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1786–1797. 2007.

OKADA, S. *et al.* In vivo insulin action in adrenomedullated rats after voluntary running. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 65, n. 2, p. 71-8, 2004.

OLESEN, J. *et al.* PGC-1 α -mediated adaptations in skeletal muscle. **Eur J Physiol**, v. 460, p. 153–162. 2010.

OLIVEIRA, A. G. *et al.* Physical Exercise Reduces Circulating Lipopolysaccharide and TLR4 Activation and Improves Insulin Signaling in Tissues of DIO Rats. **Diabetes**, v. 60, p. 784–796, 2011.

OSHIDA, Y. *et al.* Effects of adrenomedullation on in vivo insulin-stimulated glucose utilization in relation to glycolysis in rat peripheral tissue. **Endocr J**. v. 40, n. 1, p. 99-106. Feb. 1993.

PAFFENBARGER, R. S. *et al.* Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. **N Engl J Med**, v.314, p. 605–13. 1986.

PAREKH, B. Mechanisms of the Blunting of the Sympatho-Adrenal Response: A Theory. **Current Diabetes Reviews**, v.5, p. 79-91. 2009.

PARK, S. *et al.* Increased binding at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptors and 5-HT_{1A} 1B 2A transporters in diet-induced obese rats. **Brain Research**, n.847, p. 90–97, 1999.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Endocrinology**, n. 8, p. 457-65. 2012.

PEIXOTO, M. R. G. *et al.* The relationship between body mass index and lifestyle in a Brazilian adult population: a cross-sectional survey. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2694 – 2704. Nov. 2007.

PIETTE, J. D; KERR, E. A. The Impact of Comorbid Chronic Conditions on Diabetes Care. **Diabetes Care**, v. 29, n. 3, Mar. 2006.

PLAGEMANN, A. *et al.* Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. **J Physiol**, v. 587, p. 4963-4976. 2009.

PREIS, S. R. *et al.* Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance in the Framingham Heart Study. **Obesity**, v. 18, p. 2191–2198. 2010.

PRIVIERO, F. *et al.* Negative chronotropic response to adenosine receptor stimulation in rat right atria after run training. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 31, n. 10, p. 741-3. Oct. 2004

RAZ, I. *et al.* Epinephrine inhibits insulin-mediated glycogenesis but enhances glycolysis in human skeletal muscle. **Am J Physiol**, v. 260, p. 430-5. Mar. 1991.

REAVEN, G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. **Endocrinol Metab Clin North Am.** v.33, p. 283-303. 2004.

RHODES, C. J. *et al.* Type 2 diabetes—a matter of β -cell life and death? **Science**, v. 307, p. 380–384. 2005.

RICHTER, E. A. *et al.* Control of exercise-induced muscular glycogenolysis by adrenal medullary hormones in rats. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.** v.50, n. 1, p.21-6. Jan. 1981.

ROBERGE, C. *et al.* Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.293, n.6, p. 1465-78. Dec. 2007.

ROCKL, K. S.; *et al.* Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. **IUBMB Life**, v. 60, p. 145-153, 2008.

RODRÍGUEZ, A. *et al.* Risk factors associated with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients according to World Health Organization, Third Report National Cholesterol Education Program, and International Diabetes Federation definitions. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 4, p. 1–4. 2011.

ROLLS, B.J.; SHIDE, D. J. The influence of dietary fat on food intake and body weight. **Nutr Rev**, v.5, p. 283-90. 1992.

ROOKS, C. R. *et al.* Sympathetic denervation does not prevent a reduction in fat pad size of rats or mice treated with peripherally administered leptin. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 289, n. 1, p. 92-102. Jul. 2005.

ROPELLE, E. R. *et al.* IL-6 and IL-10 Anti-Inflammatory Activity Links Exercise to Hypothalamic Insulin and Leptin Sensitivity through IKK β and ER Stress Inhibition. **Plos Biology**, v. 8, n. 8. Aug. 2010.

ROSEN, E.D.; SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**, v. 444, p. 847–853. Dec. 2006.

ROSMOND, R.; BJÖRNTORP P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. **Int J Obes**, v. 22, p.1184-96. 1998.

RUIZ-RAMÍREZ A. High-sucrose diet increases ROS generation, FFA accumulation, UCP2 level, and proton leak in liver mitochondria. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 301, n. 6, p. 1198-207. Dec. 2011.

RUMANTIR, M. S. *et al.* Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. **Hypertension**, v. 17, p. 1125–1133. 1999.

SANDE-LEE, S. V. *et al.* Partial Reversibility of Hypothalamic Dysfunction and Changes in Brain Activity After Body Mass Reduction in Obese Subjects. **Diabetes**, v. 60. 2011.

SANDE-LEE, S. V.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.56, n. 6. 2012.

SAVAGE, D. B. *et al.* Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. **Physiol Rev**, v. 87, p. 507–520. 2007.

SCHEURINK, A. J. *et al.* Alpha 2-adrenergic regulation of galanin and norepinephrine release from canine pancreas. **Am J Physiol**, v. 262, p. 819-825, 1992.

SCHEURINK, A. J. *et al.* Adrenal and sympathetic catecholamines in exercising rats. **Am J Physiol**, v. 256, p. 155-160, 1989.

SCHUSTER, D. P. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v.3, p. 253–262. 2010.

SCHUTZ, Y. Macronutrients and Energy Balance in Obesity. **Metabolism**, v. 44, p.7-11. 1995.

SCOMPARIN, D. X. *et al.* Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sciences**, v. 79, p. 2151-2156. 2006.

SEDOVA, L. *et al.* “Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits distinct metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome,” **The American Journal of Physiology**, v. 292, n. 5, p. 1318– 1324, 2007.

SHERWOOD, L. *Fisiologia Humana - das Células aos Sistemas*. Cengage Learning. 7^a Ed. 2010.

SHI, H.; BARTNESS, T. J. Neurochemical phenotype of sympathetic nervous system outflow from brain to white fat. **Brain Res Bull**, v. 54, n. 4, p. 375-85. Mar. 2001.

SIDIKA, E. *et al.* Responses of inflammatory markers to a low-fat, high-carbohydrate diet: effects of energy intake. **Am J Clin Nutr**, v. 83, p. 774 –9. 2006.

SIMSON E. L.; GOLD R. M.. The Lee Obesity Index Vindicated? **Physiology & Behavior**, v. 29, p. 371-376. 1982.

SOARES, D. D. *et al.* Intracerebroventricular tryptophan increases heating and heat storage rate in exercising rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 78, p. 255-261. 2004.

SONNE, B.; GALBO, H. Simultaneous determinations of metabolic and hormonal responses, heart rate, temperature and oxygen uptake in running rats. **Acta Physiol Scand**, v. 109, p. 201-209. 1980.

STANHOPE, K. L.; HAVEL, P. J. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. **J Nutr**, v. 139, n. 6, p.1236-1241. 2009.

STEFFENS, A. B. *et al.* Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake and metabolism. **Neurosci Biobehav Rev**, v.14, p. 305-313, 1990.

STEWART PM. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. **Clin Med**, v. 5, p. 142-6. 2005.

SULLIVAN, E. L.; GROVE, K. L. Metabolic Imprinting of Obesity. **Forum Nutr**, n. 63, p. 186–194. 2010.

SUTHERLAND, L. N. *et al.* Exercise and adrenaline increase PGC-1{alpha} mRNA expression in rat adipose tissue. **J Physiol**, v.1, n. 587, p. 1607-17. Apr. 2009.

SWINBURN, B. A. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804-14, 2011.

TATEYA, S. *et al.* Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Front Endocrinol**, v.4, n. 93. 2013.

TAVERNIER, G. *et al.* Molecular mechanisms underlying regional variations of catecholamine-induced lipolysis in rat adipocytes. **Am J Physiol**, v. 268, p. 1135-42. Jun. 1995.

THALER, J. P. *et al.* Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **J Clin Invest**, v. 3, n. 122, p. 153-62. 2012.

THOMAS, M. M.; HAZEN, S. L. Lipid Oxidation and Cardiovascular Disease: Introduction to a Review Series. **Circ Res**. v.107, p. 1167-1169. 2010.

TRAYHURN, P. *et al.* Acute cold induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice; mediation by the sympathetic system. **Biochemistry**, v. 311, p. 729-733. 1995.

TSIGOS, C; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, p. 865– 871. 2002.

TSUKUMO, D. M. L. *et al.* Loss-of-Function Mutation in Toll-Like Receptor 4 Prevents Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, Aug. 2007.

UNGER, R. H. Lipotoxic diseases. **Annu Rev Med**, v. 53, p. 319–336. 2002.

UNGER, R. H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. **Endocrinology**, v. 144, p. 5159-5165. 2003.

UYVAL, N. *et al.* The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. **Neurosci Lett**, v. 383, n. 3, p. 241–245, 2005.

VAZ, M. *et al.* Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. **Circulation**, v. 96, p. 3423–3429. 1997.

VICKERS, M. H. *et al.* Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 279, n. 1, p. E83–7. 2000.

VICKERS, M. H. *et al.* Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. **Endocrinology**, v. 146, n.10, p. 4211–6. 2005.

VOTRUBA, S. B.; JENSE, M. D. Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism. **Annu Rev Nutr**, v. 27, p. 149-63. 2007.

WAGENER, A. *et al.* Early and late onset of voluntary exercise have differential effects on the metabolic syndrome in an obese mouse model. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 120, n. 10, p. 591-7. Nov. 2012.

WANG, Q. *et al.* Brown Adipose Tissue in Humans Is Activated by Elevated Plasma Catecholamines Levels and Is Inversely Related to Central Obesity. **Plos One**, v. 6, n. 6. Jun. 2011.

WELSH, J. A. *et al.* Caloric Sweetener Consumption and Dyslipidemia Among US Adults. **JAMA**. v. 303, n. 15, p. 1490-1497. 2010.

WILCOX, G. Insulin and Insulin Resistance. **Clin Biochem Rev**, v.26, May. 2005.

WILLIAMS, B. H; BERDANIER, C. D. Effects of Diet Composition and Adrenalectomy on the Lipogenic Responses of Rats to Starvation-Refeeding. **J Nutr**, v. 112, p. 534-541, 1982.

WINDER W. W. *et al.* Role of plasma epinephrine in fasted exercising rats. **Am J Physiol**, v. 248, p. 302-7. Mar. 1985.

WINDER, W. W. *et al.* Effect of adrenodemedullation on decline in muscle malonyl-CoA during exercise. **J Appl Physiol**, v. 74, n. 5, p. 2548-51. May. 1993.

WINDER, W. W. *et al.* Epinephrine, glucose, and lactate infusion in exercising adrenomedullated rats. **J Appl Physiol**, v. 62, n.4, p. 1442-7. Apr. 1987.

WINDER, W. W.; DUAN, C. Control of fructose 2,6-diphosphate in muscle of exercising fasted rats. **Am J Physiol**, v. 262, p. 919-24. Jun. 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. 2013. Acessado em 11/10/2013.

YADAV, A. *et al.* Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta** v. 417, p. 80–84. 2013.

YANG, H. T. *et al.* Adrenomedullation affects endurance but not hepatic fructose 2,6-bisphosphate. **Am J Physiol**, v. 254, p. 572-7. Apr. 1988.

YANG, H.T. *et al.* Insulin does not influence muscle glycogenolysis in adrenomedullated exercising rats. **Am J Physiol**, v. 253, p. 535-40. Oct. 1987.

YATOMI, A. *et al.* Prostaglandins affect the central nervous system to produce hypoglycemia in rats. **Endocrinology**, v. 121, p. 36–41, 1987.

YOUNG, J. B. *et al.* Effects of dietary monosaccharides on sympathetic nervous system activity in adipose tissues of male rats. **Diabetes**, v. 53, n. 5, p. 1271-8. May. 2004.

YOUNGSTROM, T. G.; BARTNESS T. J. White adipose tissue sympathetic nervous system denervation increases fat pad mass and fat cell number. **Am J Physiol**, v. 275, p. 1488-93. Nov. 1998.

YURA, S. *et al.* Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. **Cell Metab**, v. 1, n. 6, p. 371–8. 2005.

ZHANG, H.; ZHANG, C. Adipose “Talks” to Distant Organs to Regulate Insulin Sensitivity and Vascular Function. **Obesity**, v. 18, p. 2071–2076. 2010.

ZIEGLER, M. G. *et al.* Endogenous epinephrine protects against obesity induced insulin resistance. **Auton Neurosci**, v. 5, n. 162, p. 32-4. Jul. 2011.

ZOUHAL, H. *et al.* Catecholamines and obesity: effects of exercise and training. **Sports Med**. v. 43, n. 7, p. 591-600. Jul. 2013.

ZOUHAL, H. *et al.* Adrenal medulla responsiveness to the sympathetic nervous activity in sprinters and untrained subjects during a supramaximal exercise. **Int J Sports Med**, v.19, n. 3, p. 172-6. Apr. 1998.

ZOUHAL, H. *et al.* Effect of training status on the sympathoadrenal activity during a supramaximal exercise in human. **J Sports Med Phys Fitness**, v.41, n. 3, p. 330-6. Sep. 2001.

ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
Comissão de Ética na Experimentação Animal

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 056/2010 – CEEA sobre “EFEITO DA ADRENODEMEDULAÇÃO E DO EXERCÍCIO FÍSICO NO DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE EM RATOS.”, projeto de pesquisa sob a responsabilidade de ANA ELIZA ANDREAZZI, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e foi aprovado pela COMISSÃO de ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEEA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 07/06/2011.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 056/2010 - CEEA about “EFFECTS OS ADRENODEMEDULLATION AND PHYSICAL EXERCISE ON OBESITY DEVELOPMENT IN RATS.”- ANA ELIZA ANDREAZZI - is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF – ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL RESEARCH (CEEA) in 07/06/2011.

Juiz de Fora, 08 de junho de 2011.

Presidente/CEEA

Secretário/CEEA