

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA OBESIDADE E NO DANO GENÉTICO
EM MODELO MURINO INDUZIDO POR DIETA HIPERLIPÍDICA**

**JESSICA SABRINA CANEDO DA SILVA
SUMENSSE**

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA OBESIDADE E NO DANO GENÉTICO
EM MODELO MURINO INDUZIDO POR DIETA HIPERLIPÍDICA**

**JESSICA SABRINA CANEDO DA SILVA
SUMENSSE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Jean Franciesco Vettorazzi

Coorientadora: Prof^a. Dra. Maria Claudia Gross

JESSICA SABRINA CANEDO DA SILVA SUMENSSE

**IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA OBESIDADE E NO DANO GENÉTICO
EM MODELO MURINO INDUZIDO POR DIETA HIPERLIPÍDICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Jean Franciesco Vettorazzi
Orientador
Unila

Dr. Gleisson Alisson Pereira de Brito
Examinador
Unila

Dra. Sandra Lucinei Balbo
Examinadora
Unioeste

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 25 de julho de 2025.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - CENTRAL

S955i

Sumensse, Jessica Sabrina Canedo da Silva.

Impacto do treinamento resistido na obesidade e no dano genético em modelo murino induzido por dieta hiperlipídica / Jessica Sabrina Canedo da Silva Sumensse. - Foz do Iguaçu, 2025.

55 fls.: il.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Orientador: Jean Franciesco Vettorazzi.

Coorientador: Maria Claudia Gross.

1. Obesidade. 2. Exercícios físicos. 3. Exercícios isométricos. 4. DNA - Análise. 5. Nucleolo. I. Vettorazzi, Jean Franciesco. II. Gross, Maria

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar meus orientadores, professor Dr. Jean Franciesco Vettorazzi e professora Dra. Maria Claudia Gross, pela constante orientação e ensinamentos neste trabalho, assim como, nesses vários meses de mestrado que tive a oportunidade de realizar na UNILA (Universidade Federal da Integração Latino Americana) pelo Programa de Pós-Graduação em Biociências (PPGBC).

Agradeço a todos os colegas do laboratório por seu apoio durante essa jornada e pela ajuda nos experimentos e no cuidado dos animais, especialmente por todo o apoio durante os meses de mestrado. Aos meus amigos de sempre, principalmente para Patricia Oliveira de Paula, Cristian Ferreira Corona e Felipe Alves Alencar Lima, um especial agradecimento por toda a partilha, apoio e diversão.

Aos professores da banca por aceitarem o convite de participar desde momento importante da minha formação e também pelas valiosas orientações recebidas.

Aos meus pais, pelo exemplo, pela formação, pela paciência, pelo amor e apoio incansável. Os meus irmãos por toda a amizade e companheirismo e os outros elementos da minha família pela amizade e interesse nos meus percursos acadêmicos.

Agradeço também ao apoio da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná (FA).

SUMENSSE, Jessica Sabrina Canedo da Silva. 2025. **Impacto do treinamento resistido na obesidade e no dano genético em modelo murino induzido por dieta hiperlipídica**. Orientadores: VETTORAZZI, Jean Franciesco (orientador); GROSS, Maria Claudia (coorientadora). 55 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

RESUMO

Classificada pela OMS como uma epidemia do século XXI, os índices de sobrepeso e obesidade seguem aumentando e aproximadamente 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo são obesas. O acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo resulta em uma inflamação leve e crônica, aumentando a probabilidade de estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS podem lesionar as bases do DNA causando danos na estrutura desta molécula. O exercício físico resistido promove perfis epigenéticos que diminuem a inflamação sistêmica e o remodelamento vascular. Contudo, o impacto do exercício resistido em relação ao dano genético causado pela obesidade ainda não foi esclarecido. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do exercício resistido sobre parâmetros biométricos e danos ao DNA em camundongos obesos. Foram utilizados 40 camundongos machos da linhagem C57BL6 que foram divididos em dois grupos: controle (CON – dieta padrão) e o grupo high fat diet (HFD – 45% de gordura). Após 60 dias, metade dos indivíduos de cada grupo foram submetidos ao treinamento resistido, que consiste em um protocolo de escada associado a cargas crescentes, executado durante 10 semanas. Os resultados apontam que o exercício físico resistido foi eficiente em reduzir o peso e a quantidade de gordura corporal, aumentar a capacidade máxima de carga voluntária (CMCV) e melhorar o perfil glicêmico dos animais previamente submetidos à dieta hiperlipídica. Entretanto, o exercício reduziu parcialmente a quantidade de micronúcleos, sendo o micronúcleo considerado um dano genético irreversível. Portanto, concluímos que o treinamento resistido é um tratamento eficiente contra a obesidade e suas comorbidades, no entanto, existem danos irreparáveis no DNA causados pela dieta e pelo acúmulo de gordura, que não podem ser corrigidos com o exercício e a redução do peso.

Palavras-chave: obesidade; exercício físico; exercício de resistência; danos ao DNA; micronúcleos.

SUMENSSE, Jessica Sabrina Canedo da Silva. 2025. ***Impact of resistance training on obesity and genetic damage in a murine model induced by a high-fat diet***. Advisors: VETTORAZZI, Jean Franciesco (advisor); GROSS, Maria Claudia (co-advisor). 55 s.. Dissertation (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

ABSTRACT

Classified by the WHO as an epidemic of the 21st century, overweight and obesity rates continue to rise and approximately 1 billion people around the world are obese. The excessive accumulation of fat in adipose tissue results in mild and chronic inflammation, increasing the cellular oxidative stress and the formation of reactive oxygen species (ROS). ROS induces DNA damage, resulting in alteration on DNA molecules. Endurance exercise promotes epigenetic profiles that reduce systemic inflammation and vascular remodeling. However, the impact of resistance exercise on genetic damage caused by obesity has not yet been clarified. The aim of this study was to evaluate the effects of resistance exercise on biometric parameters and DNA damage in obese mice. Forty male C57BL6 mice were divided into two groups: control (CON - standard diet) and high fat diet (HFD - 45% fat). After 60 days, half of the individuals in each group were submitted to resistance exercise, consisting of a stair-climbing protocol associated with loads, performed for 10 weeks. The results show that resistance exercise was effective in reducing weight and fat pads, increasing maximum voluntary load capacity (MVL) and improving the glycemic profile of the animals previously subjected to a high-fat diet. On DNA damage, exercise partially reduced the number of micronuclei in erythrocytes. Therefore, we conclude that resistance exercise is an effective treatment for obesity and its comorbidities, however, there is an irreparable DNA damage caused by diet and fat accumulation, which cannot be corrected with exercise and weight reduction.

Keywords: obesity; physical exercise; endurance exercise; DNA damage; micronuclei.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aumento da prevalência de obesidade ao longo do tempo	14
Figura 2. Deposição de gordura subcutânea e visceral	17
Figura 3. Processo de acúmulo de danos ao DNA causado pelo estresse oxidativo	21
Figura 4. Micronúcleos de eritrócitos em camundongos	22
Figura 5. Escada e aparato de carga	28
Figura 6. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício resistido no peso corporal dos camundongos	34
Figura 7. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício físico resistido na capacidade máxima de carga voluntária (CMCV) em camundongos	34
Figura 8. Consumo alimentar e hídrico de camundongos submetidos à dieta hiperlipídica e ao exercício físico resistido	37
Figura 9. Glicemia em jejum e alimentado e curva glicêmica do ipGTT e ipITT em camundongos obesos submetidos ao protocolo de treinamento resistido	38
Figura 10. Quantidade de glucagon no plasma e da secreção das ilhotas pancreáticas isoladas	38
Figura 11. Quantidade de micronúcleos inicial e final no sangue periférico dos camundongos submetidos à dieta hiperlipídica e treinamento físico resistido	39
Figura 12. Correlação das principais variáveis em camundongos obesos submetidos ao exercício físico resistido	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do peso de adultos em relação ao IMC	15
Tabela 2. Mutações de genes envolvidos no controle neuroendócrino	19
Tabela 3. Grupos da pesquisa	28
Tabela 4. Porcentagem de gordura do peso corporal e níveis de triglicerídeos e colesterol no estado alimentado e em jejum	35
Tabela 5. Peso dos órgãos	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área Abaixo da Curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CBMN	Citocinese em Bloco de Micronúcleos
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CID-10	Código Internacional de Doenças
CMCV	Capacidade Máxima de Carga Voluntária
CON	Controle Sem Exercício
CON+E	Controle Com Exercício
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPM	Erro Padrão da Média
FTO	Associado à Massa Gorda e Obesidade
GLUT4	Transportador de Glicose 4
GWAS	Associação Genômica em Larga Escala
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HFD	High-Fat-Diet Sem Exercício
HFD+E	High-Fat-Diet Com Exercício
HGP	Produção Hepática de Glicose
IMC	Índice de Massa Corporal
ipGTT	Teste Intraperitoneal de Tolerância à Glicose
ipITT	Teste Intraperitoneal de Tolerância Insulina
MC4R	Receptor de Melanocortina 4
MNi	Micronúcleos
NBUDS	Gemas Nucleares
NPBS	Pontes Núcleo Plasmáticas
OMS	Organização Mundial da Saúde
POMC	Pró-Opiomelanocortina
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SLC2A4	Família Transportadora de Solutos 2
TLR2	Receptores Semelhantes a Toll 2

TLR4	Receptores Semelhantes a Toll 4
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Referencial teórico	13
<i>1.1.1 Obesidade</i>	<i>13</i>
<i>1.1.2 Fisiopatologia da obesidade</i>	<i>15</i>
<i>1.1.3 Obesidade, genética e danos ao DNA</i>	<i>18</i>
<i>1.1.4 Exercício resistido</i>	<i>22</i>
1.2 Justificativa	24
1.3 Pergunta norteadora	25
1.4 Hipótese	25
2 OBJETIVOS	26
2.1 Geral	26
2.2 Específicos	26
3 MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 Modelo Experimental	27
<i>3.1.1 Comitê de ética</i>	<i>27</i>
<i>3.1.2 Dieta</i>	<i>27</i>
<i>3.1.3 Escada e aparato de carga</i>	<i>27</i>
<i>3.1.4 Adaptação ao aparato de exercício</i>	<i>29</i>
<i>3.1.5 Capacidade Máxima de Carga Voluntária (CMCV)</i>	<i>29</i>
<i>3.1.6 Treinamento resistido</i>	<i>29</i>
3.2 Testes	30
<i>3.2.1 Ingesta alimentar e consumo hídrico</i>	<i>30</i>
<i>3.2.2 Quantificação de triglicerídeos e colesterol</i>	<i>30</i>
<i>3.2.3 Teste de tolerância à glicose e à insulina</i>	<i>30</i>
<i>3.2.4 Isolamento das ilhotas</i>	<i>31</i>
<i>3.2.5 Secreção estática de glucagon</i>	<i>31</i>
<i>3.2.6 Quantificação de glucagon</i>	<i>31</i>
<i>3.2.7 Micronúcleos</i>	<i>31</i>
3.3 Análises estatísticas	32
4 RESULTADOS	33

4.1 Peso corporal e CMCV	33
4.2 Perfil lipídico	35
4.3 Peso dos órgãos	35
4.4 Ingesta Alimentar e Consumo Hídrico	36
4.5 Perfil glicêmico	37
4.6 Micronúcleos	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
7 REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	54
Anexo A – Parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)	54
Anexo B – Certificado de conclusão do curso de manejo de animais de laboratório da UFSC	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 Referencial teórico

1.1.1 Obesidade

Classificada pela OMS como uma epidemia do século XXI, os índices de sobrepeso e obesidade seguem aumentando (OMS, 2022). Aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas ao redor do mundo apresentam sobrepeso, e dentre elas, 1 bilhão é classificada como obesa. As estimativas são de que até 2035 esse número aumente para 3,3 bilhões de pessoas (OMS, 2024). No Brasil, os números também são alarmantes, a quantidade de adultos obesos passou de 11,8% em 2006 para 24,3% em 2023 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

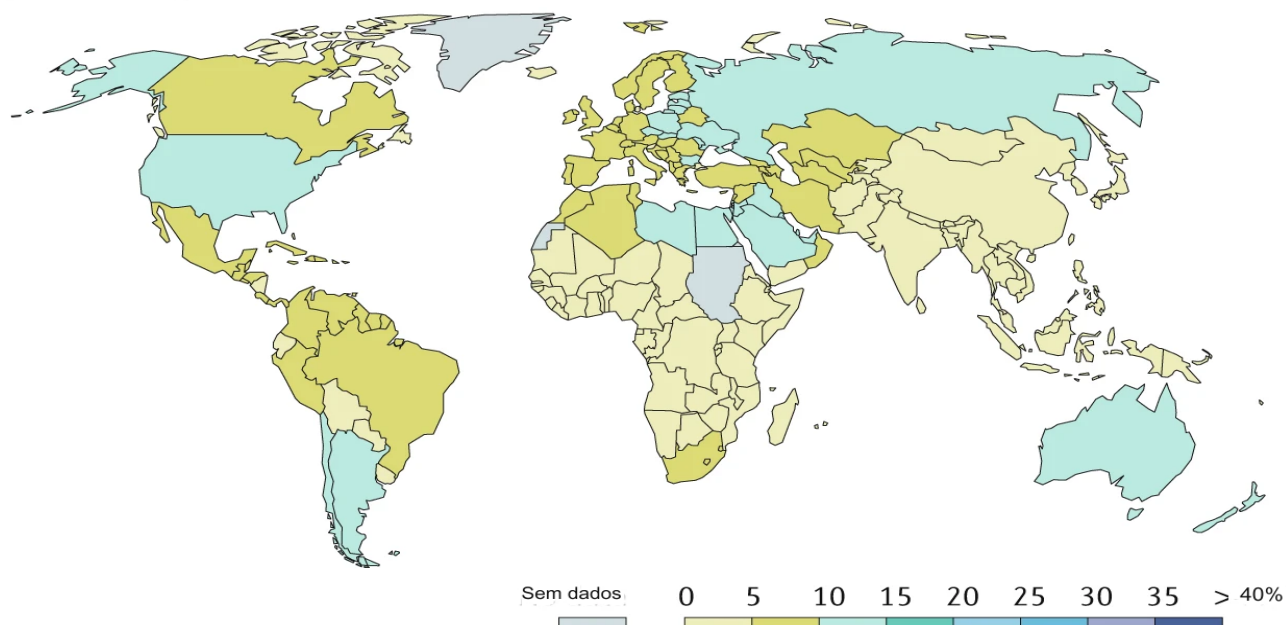
A cada ano, cerca de 5 milhões de mortes ocorrem por causa das comorbidades relacionadas ao sobrepeso e à obesidade (OMS, 2024). O excesso de peso também está associado a uma redução na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Estudos conduzidos em diversos cenários relataram uma tendência em que, à medida que o IMC aumenta, a QVRS diminui. (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017). Sendo assim, o combate à obesidade se tornou o foco de várias políticas públicas mundiais, entretanto, esses números continuam crescendo. A Figura 1 mostra um gráfico da prevalência da obesidade entre 1975 e 2014, indicando que o número de pessoas com excesso de peso quase triplicou nesse intervalo de tempo. O aumento observado é influenciado pelas transformações nos padrões de alimentação e de prática de atividades físicas das populações. Uma dieta rica em gordura, açúcares e alimentos processados, além da adoção de um estilo de vida sedentário, é resultado de mudanças nas esferas do trabalho, do lazer e do estilo de vida contemporâneo (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

Alguns fatores que podem influenciar no ganho de peso excessivo são os ambientais e nutricionais; além do baixo nível de atividade física; microbiota intestinal; desreguladores endócrinos; fatores reprodutivos; uso de drogas; e os efeitos intrauterinos e epigenéticos intergeracionais (MCALLISTER *et al.*, 2009). Portanto, a obesidade é uma condição caracterizada pelo excesso de gordura corporal, e suas causas são variadas e ainda não totalmente compreendidas (RUBINO *et al.*, 2025).

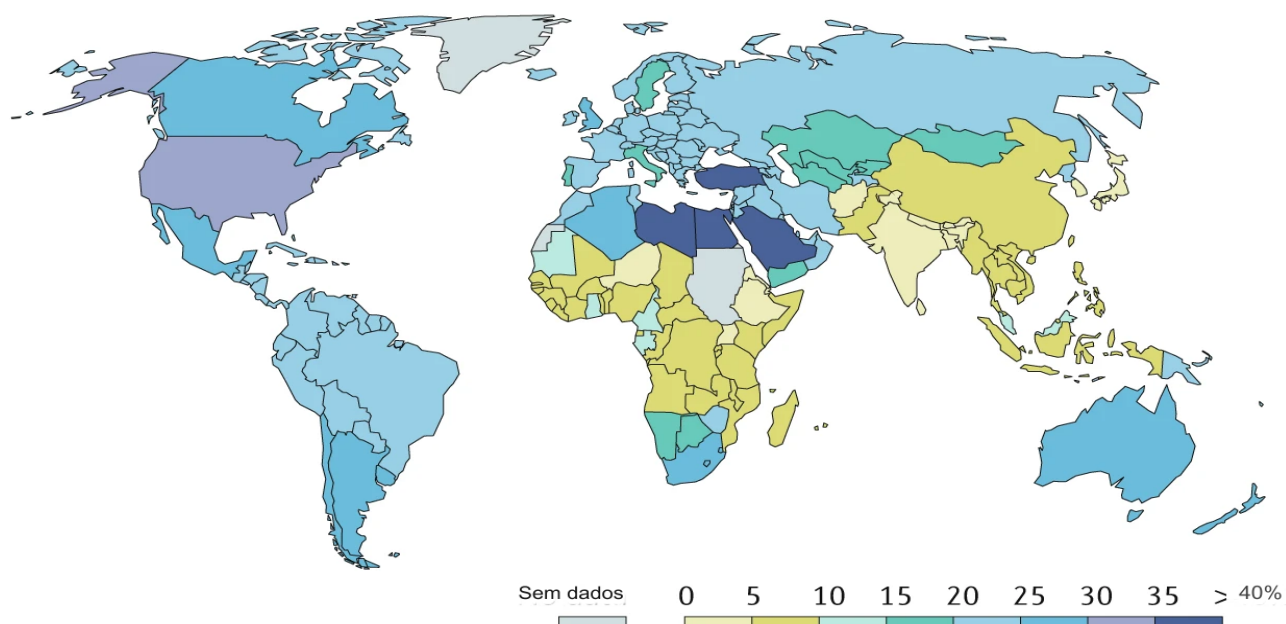
Atualmente, a obesidade pode ser definida de duas formas: obesidade pré-clínica ou obesidade clínica. A obesidade pré-clínica é caracterizada por um excesso de gordura no corpo, mas os órgãos e tecidos ainda funcionam normalmente. Nesse estágio, o risco de desenvolver a obesidade clínica e outras doenças é geralmente maior, mas ainda variável. Já a obesidade clínica é uma condição crônica e que afeta todo o organismo. Ela

ocorre quando o excesso de gordura começa a alterar a função dos tecidos, órgãos e do corpo como um todo. Essa forma mais avançada da doença pode causar danos sérios aos órgãos, levando a complicações que podem afetar a qualidade de vida e, em casos mais graves, colocar a vida em risco (RUBINO *et al.*, 2025).

Figura 1. Aumento da prevalência de obesidade ao longo do tempo
a Porcentagem de adultos definidos como obesos, 1975



b Porcentagem de adultos definidos como obesos, 2014



Legenda: porcentagem de adultos definidos como obesos por país em 1975 (parte a) e 2014 (parte b).

Fonte: (BLUHER, 2019).

A determinação dos diferentes graus de obesidade pode ser avaliado através do índice de massa corporal (IMC), sendo este o mais utilizado apesar de impreciso (JAVED

et al., 2015). O IMC é calculado pela divisão do peso pela altura ao quadrado. A classificação do IMC utilizado pela OMS (2022) define desnutrição como IMC <18,5, peso normal como 18,5 — 24,9, sobrepeso como 25 — 29,9, obesidade como 30 — 39,9 e obesidade extrema como ≥ 40 (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação do peso de adultos em relação ao IMC

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Desnutrição	<18,5	Baixo (mas o risco de outros problemas clínicos aumentou)
Peso normal	18,5–24,9	Média
Sobrepeso	25,0–29,9	Levemente aumentado
Obeso	≥ 30	
Obeso I	30,0–34,9	Moderado
Obeso II	35,0–39,9	Grave
Obeso III	≥ 40	Muito grave

Legenda: classificação do IMC utilizado pela OMS.

Fonte: (OMS, 2022).

O maior problema associado ao uso do IMC é sua baixa sensibilidade para detectar o excesso de gordura corporal. Portanto, a avaliação do IMC deve ser seguida da avaliação de índices de formato corporal (como circunferência da cintura) e outras características como pressão arterial e níveis de glicose e colesterol. O avanço na criação de tecnologias fisiológicas integrativas e de imagem, como dispositivos que ajudam a entender melhor as características das pessoas com obesidade e a avaliar a composição do corpo e os depósitos de gordura tem sido bastante significativo (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico de obesidade clínica, é preciso observar um ou ambos os critérios principais: primeiro, sinais de que a função de algum órgão ou tecido está comprometida por causa da obesidade, como sintomas ou exames que mostram alterações na função desses sistemas; ou então, dificuldades significativas nas atividades do dia a dia, ajustadas para a idade, que demonstram o impacto da obesidade na mobilidade ou em tarefas básicas, como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, manter a continência ou comer. Ambos esses aspectos podem estar presentes (RUBINO *et al.*, 2025).

Com esses recursos, é possível identificar grandes grupos de pessoas com obesidade que tenham características semelhantes e, até mesmo, fatores causais em comum. Apesar do elevado número de comorbidades relacionadas à obesidade, a quantidade e a gravidade dessas complicações parece estar relacionada à presença de gordura acumulada em locais específicos do corpo, como na região abdominal e órgãos internos. A gordura que se acumula em áreas normalmente magras, como o coração, o fígado e os rins, é conhecida como ectópica (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

1.1.2 Fisiopatologia da obesidade

Ao longo da evolução, os seres vivos desenvolveram a capacidade de armazenar energia para situações de escassez de alimentos. No entanto, quando há abundância prolongada de alimentos, esse mecanismo eficiente de armazenamento pode levar ao acúmulo excessivo de gordura, o que, com o tempo, pode causar obesidade (REDINGER, 2007). Os adipócitos, células do tecido adiposo, são as principais responsáveis por esse armazenamento de energia na forma de triglicerídeos (LEE *et al.*, 2010).

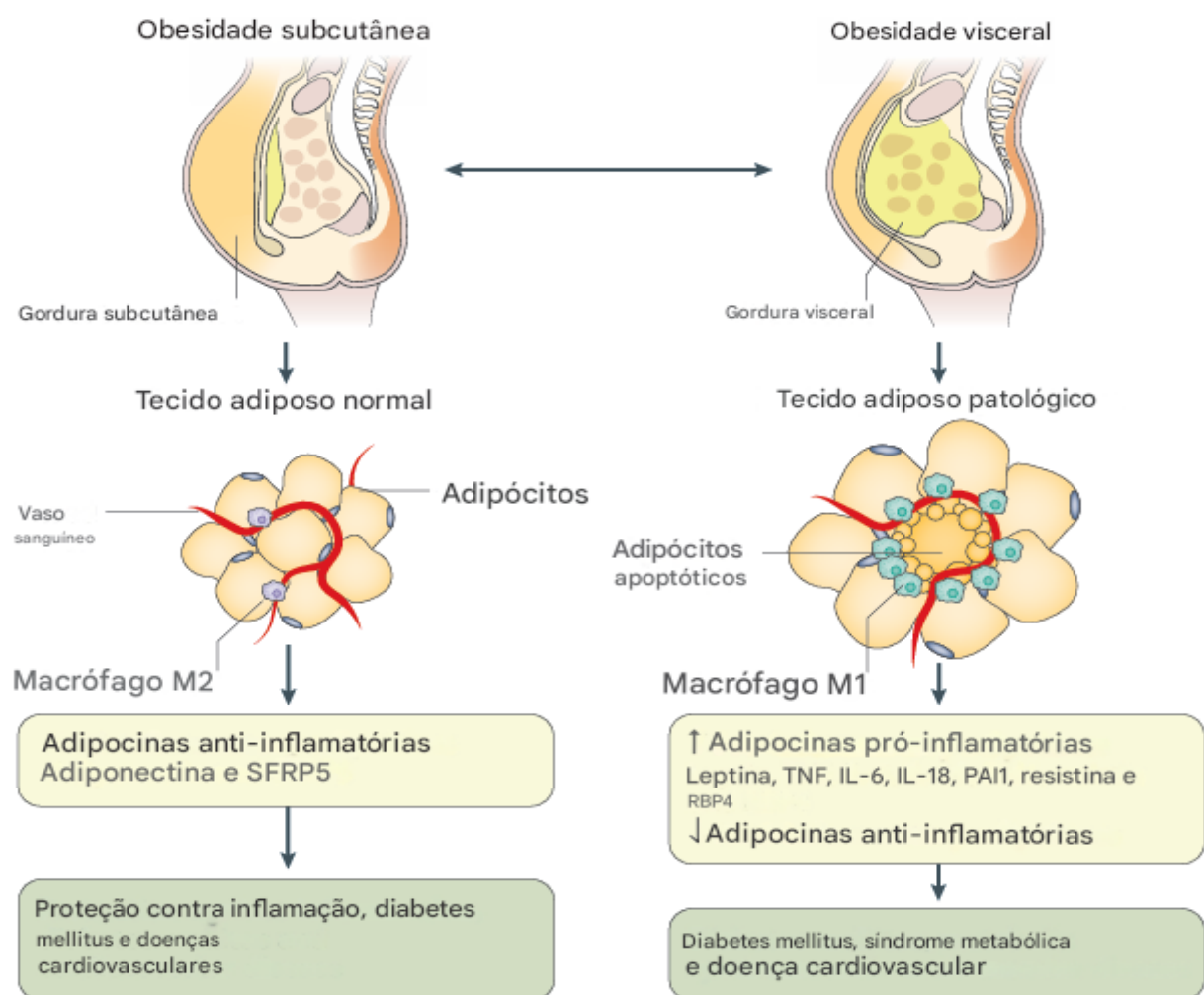
O tecido adiposo, além de ser formado por adipócitos cheios de lipídios, também é formado por células endoteliais que formam uma extensa vasculatura; pericitos que têm o potencial de se tornarem adipócitos; fibroblastos que fornecem suporte estrutural; pré-adipócitos parcialmente comprometidos a se tornarem adipócitos; mastócitos que influenciam a angiogênese e o remodelamento; e células imunes como macrófagos residentes e células T (LEE *et al.*, 2010). Essas células também estão relacionadas a secreção de alguns fatores como: citocinas; fatores angiogênicos; fatores imuno relacionados; prostaglandinas; angiotensinogênio; e algumas proteínas implicadas na regulação do balanço energético e no metabolismo de carboidratos como a resistina e a adiponectina (CLÉMENT, 2003).

Frente a um excesso de triglicerídeos nos adipócitos ocorre hiperplasia e hipertrofia dessas células. Porém, quando essas células não conseguem mais expandir em quantidade e tamanho ocorre a ruptura e liberação dos triglicerídeos na matriz extracelular. Este efeito promove a invasão de células imunes ao tecido adiposo como os macrófagos, levando a liberação de adipocinas pró-inflamatórias, assim como, a diminuição na liberação de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, pelos próprios adipócitos hipertrofiados. Esses fatores contribuem para um ambiente pró-inflamatório, sendo distribuídos pelo sistema vascular e levando a um estado de inflamação sistêmico e contínuo (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

Quando os adipócitos hipertrofiados atingem seu limite de expansão, o excesso de triglicerídeos não consegue mais ser armazenado no tecido adiposo subcutâneo. Como resultado, essa gordura acaba se acumulando em outros órgãos, como fígado, coração, rins e pâncreas. Essa deposição ectópica de gordura pode criar um ambiente propício ao desenvolvimento de problemas como doenças cardiovasculares, diabetes e inflamação celular (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017). O acúmulo de gordura na região subcutânea leva a um aumento na liberação de fatores pró-inflamatórios e geralmente está associada a um risco menor no desenvolvimento de comorbidades (Figura 2).

A produção anormal desses fatores pró-inflamatórios está relacionada a diversos efeitos sistêmicos que podem ocasionar outras doenças como a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares (DCV); hipertensão arterial sistêmica (HAS); diabetes mellitus tipo 2 (DM2); hiperlipidemia; acidente vascular cerebral (AVC); câncer; apneia do sono; doença hepática e da vesícula biliar; osteoartrite e problemas ginecológicos (WILLIAMS *et al.*, 2015). O excesso de gordura em conjunto com essas doenças diminui a expectativa de vida dos indivíduos obesos (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

Figura 2. Deposição de gordura subcutânea e visceral



Legenda: a invasão de macrófagos no tecido adiposo aumenta a liberação de adipocinas pró-inflamatórias, e minimiza a liberação de adipocinas anti-inflamatórias.

Fonte: GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017.

No diabetes mellitus tipo 2, a resistência à insulina é aumentada pelo TNF- α (Fator de Necrose Tumoral) e alguns secretados inflamatórios de adipócitos. A circulação de ácidos graxos livres, efeito decorrente da lipase lipoproteica endotelial, gera lipotoxicidade, resultando na disfunção dos receptores de insulina. Essa disfunção dos

receptores promove a resistência à insulina resultando em aumento da produção hepática de glicose, acentuando a hiperglicemia. Ainda, esses ácidos graxos diminuem a utilização de glicose muscular estimulada pela insulina, o que contribui ainda mais para a hiperglicemia. Já a lipotoxicidade ocasionada pelo excesso de ácidos graxos livres diminui a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, resultando em exaustão deste tipo celular (REDINGER, 2007).

A liberação de adipocinas também está associada a disfunção endotelial e a hipertensão. Já a dislipidemia é ocasionada pela hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Outras doenças que podem estar relacionadas incluem doença renal crônica, apnéia obstrutiva do sono e doença hepática. Em cada um desses distúrbios, as respostas imunes formadas pela inflamação intensificam a disfunção do tecido relativo, seja tecido adiposo, músculo ou endotélio vascular, seja em múltiplos órgãos, como fígado, coração e rim (REDINGER, 2007).

Os adipócitos não atuam apenas no armazenamento de energia, mas também constituem o maior tecido endócrino do corpo que se comunica com os outros tecidos através da secreção de substâncias como os hormônios leptina, adiponectina e visfatina, que tem sua secreção desregulada em obesos. Esses hormônios participam da regulação de diversas atividades metabólicas e no controle do apetite (NAVES, 2008).

O controle da homeostase energética é dividido em várias regiões do hipotálamo, interagindo umas com as outras em um complexo circuito regulador do apetite. O circuito é formado por uma rede interligada de sinais orexígenos e anorexígenos produzidos pelos neurônios que difundem ou moderam os impulsos que controlam o apetite e a homeostase energética e que modulam hormônios e moléculas biologicamente ativas que participam dessa interconexão (NAVES, 2008).

A leptina atua no hipotálamo funcionando como uma molécula reguladora da ingestão alimentar. O aumento da leptina no plasma está positivamente correlacionado com o aumento da insulina, assim como, do percentual de gordura e do IMC. A adiponectina tem um papel contrário a leptina e está negativamente correlacionada ao percentual de gordura, aumentando a sensibilidade à insulina e inibindo a produção e a ação do TNF- α , o que demonstra que ambos os hormônios exercem funções antagônicas no tecido adiposo. A grelina tem efeitos orexígenos aumentando a ingestão alimentar e, embora os níveis sejam menores no estado pós-prandial, em indivíduos obesos isso não ocorre, sugerindo uma desregulação na sinalização da grelina e na liberação de neurotransmissores da saciedade (NAVES, 2008).

1.1.3 Obesidade, genética e danos ao DNA

A obesidade é determinada por uma interação de fatores ambientais e genéticos, e estudos demonstram haver vários genes que aumentam a suscetibilidade e a gravidade do aumento de peso e gordura corporal. Produtos proteicos resultantes da expressão de diversos genes estão relacionados ao sobrepeso, definindo vias fisiológicas críticas para a regulação do desbalanço energético. Na maioria das vezes, é necessária a interação de vários genes de suscetibilidade com fatores ambientais obesogênicos para o corpo chegar ao sobrepeso (FLIER, 2004).

As mutações no gene que codifica o Receptor de Melanocortina 4 (MC4R) estão relacionadas com até 5% da obesidade extrema de início precoce, sendo essa a causa genética mais prevalente em conjunto com as variantes FTO (do inglês: *fat mass and obesity associated* — associado à massa gorda e obesidade). Entretanto, até 70% da variação interindividual do peso corporal pode ser devida a diferenças genéticas entre os indivíduos. Estudos de associação genômica em larga escala (GWAS), que avaliam a interação de milhões de variantes genéticas comuns sem precisar de uma hipótese prévia sobre seu papel presumido, identificaram mais de 300 loci genéticos para características de obesidade (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

O armazenamento de energia em forma de gordura no tecido adiposo foi uma importante adaptação de sobrevivência. Combinações de genes provavelmente foram selecionadas durante a evolução favorecendo o armazenamento de energia, teoria chamada de “gene econômico”. E no contexto atual de maior disponibilidade de alimentos altamente energéticos e diminuição da atividade física, esses genes conferem maior suscetibilidade ao desenvolvimento e manutenção da obesidade (CLÉMENT, 2003).

O primeiro gene identificado que atua na obesidade foi a leptina. Sua perda de função foi identificada em modelos de roedores com obesidade monogênica. Vias semelhantes a essa foram relacionadas com a obesidade em humanos. Portadores homozigotos da mutação da perda de função no gene da leptina apresentam obesidade mórbida com início nos primeiros meses de vida, além de hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotireoidismo central. Outras mutações tanto nos genes da leptina quanto em seus receptores já foram identificadas como causa de aumento do peso corporal (CLÉMENT, 2003). A tabela 2 resume algumas das principais características das mutações de genes envolvidos no controle neuroendócrino do peso corporal.

Tabela 2. Mutações de genes envolvidos no controle neuroendócrino

Gene	Características Fenotípicas	Herança
Leptina	Obesidade severa precoce, hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico e imunodeficiência das células T	Recessiva
Receptor de Leptina	Obesidade severa precoce, hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico e baixa estatura	Recessiva
MC4R	Obesidade severa precoce, hiperfagia, estatura alta, hiperinsulinemia marcante e aumento da densidade óssea	Co-dominante
POMC	Obesidade severa precoce, hiperfagia, hipocortisolismo neonatal severo, pele clara e cabelos ruivos	Recessiva

Legenda: resumo de algumas das principais características das mutações de genes envolvidos no controle neuroendócrino do peso corporal.

Fonte: RODRIGUES *et al.*, 2003.

Os danos ao DNA estão relacionados ao maior risco de desenvolvimento de comorbidades e síndrome metabólica. As lesões que ocorrem no DNA têm um impacto na replicação, levando a mutações e criando um risco para o metabolismo e a sobrevivência celular (WLODARCZYK, 2019). O acúmulo excessivo de gordura corporal impacta negativamente o metabolismo mitocondrial, aumentando a probabilidade de estresse oxidativo. A diminuição na taxa de fosforilação oxidativa e a liberação de elétrons e radicais livres resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (HORN *et al.*, 2017). As ROS podem lesionar as bases do DNA. O aumento da quantidade de danos ao DNA pode levar à interrupção irreversível do ciclo celular, à ativação de várias proteínas que induzem diferenciação e hipertrofia dos adipócitos, à inflamação, e a distúrbios do metabolismo celular, prejudicando o metabolismo da glicose e favorecendo o desenvolvimento de resistência sistêmica à insulina. (WLODARCZYK, 2019).

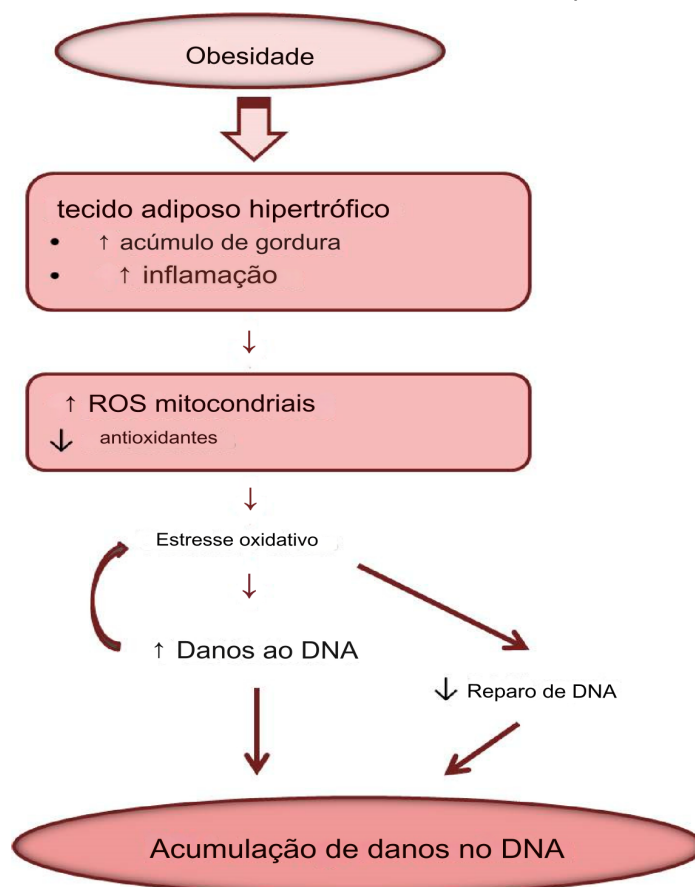
As espécies reativas de oxigênio (ROS) podem lesionar as bases do DNA causando oxidação, alquilação, metilação, nitração, desaminação e quebras de DNA de fita simples ou dupla, ou ligações cruzadas na estrutura do DNA. Indivíduos acima do peso apresentam uma variedade de lesões encontradas em seu material genético, como quebras de fita dupla, quebras de fita simples ou bases oxidadas e cerca de 2 vezes mais danos ao DNA em linfócitos do que em indivíduos com peso normal. Isso demonstra haver uma correlação direta entre o aumento do IMC e o aumento do dano genético (WLODARCZYK, 2019). A Figura 3 mostra que a inflamação associada à obesidade causa estresse oxidativo, induzindo a danos ao DNA e uma inibição do reparo, o que resulta no acúmulo de danos no tecido adiposo e em outros tecidos.

Os macrófagos presentes no tecido adiposo durante o estado de inflamação crônica secretam citocinas como TNF α e IL-6 que também podem induzir danos ao DNA em outros tecidos distantes do local da inflamação. A translocação desses fatores via macrófagos fornece uma alta quantidade de sinais indutores do dano em locais distantes, podendo ser específico para regiões onde os macrófagos migram como, por exemplo,

intestino, baço, pele e linfonodos. Portanto, o estresse oxidativo causado pela inflamação pode induzir danos em diferentes tecidos e está relacionado a diferentes comorbidades e síndrome metabólica (WLODARCZYK, 2019).

Estudos usando o ensaio cometa ou a quantificação de micronúcleos, observaram maiores danos ao DNA em pacientes obesos em comparação a pessoas eutróficas, sendo o IMC elevado associado a danos no material genético (FIERES *et al.*, 2022). Portanto, entender como fatores genéticos, como a epigenética e os danos ao DNA, influenciam na suscetibilidade e na gravidade da obesidade pode ajudar a compreender melhor os processos fisiopatológicos que controlam o aumento de peso. Essa compreensão pode abrir caminho para novas formas de tratamento e prevenção mais personalizadas, sendo a contagem de micronúcleos é uma técnica confiável para identificar erros nos cromossomos, mutações no DNA e efeitos citostáticos ou citotóxicos nas células que acontecem durante a divisão celular (CLÉMENT, 2003).

Figura 3. Processo de acúmulo de danos ao DNA causado pelo estresse oxidativo



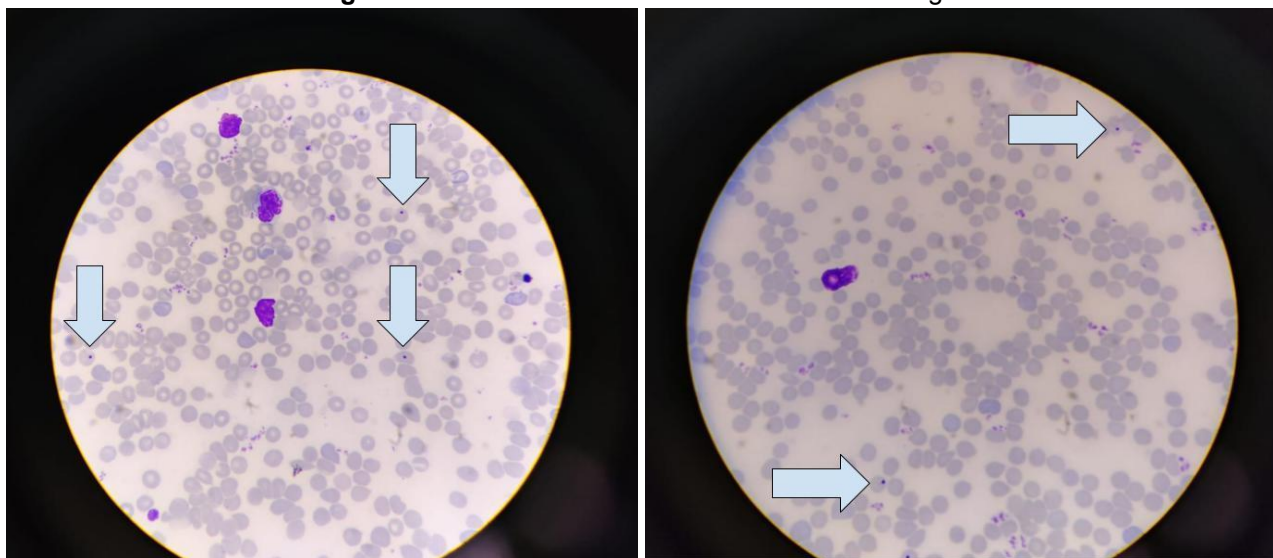
Legenda: o estresse oxidativo, induz danos ao DNA e inibe o reparo do DNA, o que resulta no acúmulo de danos no tecido adiposo e em outros tecidos.

Fonte: Adaptado de WLODARCZYK, 2019.

Os micronúcleos consistem em fragmentos cromossômicos ou cromossomos

inteiros que ficam para trás na anáfase durante a divisão nuclear (FENECH, 2007). A formação do micronúcleo ocorre quando há um acúmulo de danos oxidativos ao DNA que estão relacionados ao estresse oxidativo (Figura 4). Portanto, o aumento do dano ao DNA em indivíduos obesos em comparação com controles saudáveis tem sido consistentemente documentado (BANKOGLU *et al.*, 2018).

Figura 4. Micronúcleos de eritrócitos em camundongos



Legenda: imagens de microscopia dos micronúcleos encontrados nos eritrócitos dos camundongos. Os micronúcleos consistem em fragmentos cromossômicos ou cromossomos inteiros que ficam para trás na anáfase durante a divisão nuclear.

Fonte: da autora, 2025.

1.1.4 Exercício resistido

O exercício físico promove benefícios na saúde, pois atua na melhoria da aptidão cardiorrespiratória, da composição corporal, do bem-estar psicossocial, entre outros fatores (PAES *et al.*, 2015). Portanto, o exercício físico é considerado como uma das melhores intervenções para o tratamento da obesidade, pois ocasiona a redução de peso e a diminuição dos riscos de desenvolvimento da síndrome metabólica, reduzindo os depósitos de tecido adiposo visceral e gordura ectópica (MAHMOUD, 2022). A redução de peso também pode afetar positivamente diversos fatores de risco associados à obesidade, como a diminuição da pressão arterial, a redução da incidência de diabetes, a melhoria do perfil lipídico, a diminuição da resistência à insulina, a otimização da função endotelial e a diminuição da concentração de proteína C-reativa (CUNHA, 2022).

Existem alguns tipos de exercícios que podem ser recomendados no tratamento da obesidade, sendo que todos se mostraram eficientes em diferentes aspectos. O exercício aeróbico é a recomendação mais tradicional para redução da gordura corporal, porém,

estudos recentes demonstram que exercícios de força-resistência, como circuitos de 6 - 10 exercícios e 10 - 15 repetições, com uma frequência de 2 - 3 vezes por semana, podem ser mais eficazes, principalmente na redução da gordura abdominal e do tecido adiposo visceral (URDAMPILLETA *et al.*, 2012).

Os efeitos benéficos do treinamento aeróbico no perfil metabólico incluem redução da HbA1c, redução da pressão arterial e da frequência cardíaca em repouso, melhora do débito cardíaco e extração de oxigênio, perfil lipídico favorável e redução do peso e da circunferência da cintura (NG *et al.*, 2010). Porém, a participação em exercícios resistidos pode beneficiar vários aspectos da saúde como: saúde cardiorrespiratória, saúde vascular, capacidade oxidativa muscular, saúde mental, hipertrofia muscular, força e potência (PHILLIPS *et al.*, 2023). O exercício resistido pode estimular a síntese de proteínas musculares, promovendo o desenvolvimento de massa muscular e força, além de melhorar os parâmetros neuromusculares, incluindo melhor recrutamento de unidades motoras, coordenação intra e intermuscular e frequência de disparo (GONÇALVES *et al.*, 2023).

Esses diferentes tipos de exercício possuem efeitos distintos no material genético. A avaliação de vários modos e intensidades de exercício físico demonstrou que eles se mostraram eficientes na restauração de padrões epigenéticos em humanos (MAHMOUD, 2022). A prática de 60 minutos de exercício agudo de endurance leva a um aumento na expressão de fatores críticos para a biogênese mitocondrial. Igualmente, o exercício restaura perfis de metilação de genes que participam da sinalização do cálcio, translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) e do metabolismo do retinol em musculatura esquelética. Ao passo que o exercício agudo, com duração de 10 min no total, e com 70-90% da frequência cardíaca máxima, resultou em melhorias da função mitocondrial, da oxidação de ácidos graxos e da sensibilidade à insulina (MAHMOUD, 2022).

A fisiopatologia da obesidade resulta em mecanismos que dificultam a perda e facilitam o ganho de peso. Os mecanismos biológicos identificados em indivíduos obesos explicam por que as intervenções comportamentais e médicas de curto prazo geralmente não são suficientes para ocasionar a perda de peso a longo prazo (BLUHER, 2019). O exercício resistido têm uma maior eficiência em queimar a gordura abdominal e favorece a diminuição do apetite, estimulando a liberação de hormônios como a corticotrofina. O treinamento resistido leva a um grande gasto energético e por isso é muito eficiente em diminuir a massa gorda e aumentar a massa corporal magra. Neste sentido, este tipo de exercício apresenta pouca ou nenhuma influência no peso corporal total. Portanto, o

treinamento resistido não ocasiona a perda de massa magra, causada pela restrição alimentar, mas reduz o estresse oxidativo, independentemente da adiposidade, mostrando ser uma alternativa de tratamento muito eficiente no combate às comorbidades associadas à obesidade (URDAMPILLETA *et al.*, 2012).

Uma análise de metilação genômica ampla mostrou que o exercício resistido a 80% do máximo de uma repetição modificou 57.384 sítios de CpG de glóbulos brancos periféricos. Esses sítios têm sido relacionados a genes envolvidos em vias metabólicas e da sinalização do cálcio. O exercício físico resistido também promoveu perfis epigenéticos que diminuíram a inflamação sistêmica e o remodelamento vascular, além de modificar os microRNAs relacionados ao metabolismo (i.e., miR-1207-5p e miR-195) e aumentar a metilação do SLC2A4 (família transportadora de solutos 2), gene importante no metabolismo de ácidos graxos, na função mitocondrial e na capacidade oxidativa. Essas modificações estão associadas a uma utilização mais adequada da glicose e redução de lipídios intramusculares (MAHMOUD, 2022).

O exercício resistido, apesar de menos explorado, demonstrou reduzir a glicemia de jejum e a insulina, assim como melhorar o funcionamento das células beta pancreáticas em camundongos, representando um menor risco de eventos hipoglicêmicos. Camundongos C57BL6 submetidos a um treinamento de exercício resistido por 10 semanas apresentaram níveis reduzidos de glicose com aumento na capacidade das células beta pancreáticas em secretar insulina. Neste modelo, o exercício resistido foi uma abordagem promissora na melhora da função de células beta, e os fatores humorais presentes na corrente sanguínea, logo após a realização desse tipo de exercício, estão associados a esse processo (BRONCZEK *et al.*, 2021 e 2022).

O efeito do exercício físico resistido no dano ao DNA não é muito claro. Ainda assim, na maioria dos estudos encontraram-se níveis aumentados de quebras de fita de DNA 24 horas após o exercício. Contudo, é importante enfatizar que o monitoramento da estabilidade do DNA logo após o exercício é muito curto, pois grandes alterações nos mecanismos de reparo do DNA parecem ocorrer a partir de então (PAES *et al.*, 2015). Assim, este estudo se concentra nos efeitos do exercício físico resistido sobre os danos ao DNA e metabolismo de camundongos submetidos a uma dieta hiperlipídica.

1.2 Justificativa

A obesidade tem crescido consideravelmente nos últimos anos, sendo considerada uma epidemia do século XXI. O aumento observado é influenciado pelas transformações

nos padrões de alimentação e de prática de atividades físicas das populações. Uma dieta rica em gordura, açúcares e alimentos processados, além da adoção de um estilo de vida sedentário, é resultado de mudanças nas esferas do trabalho, do lazer e do estilo de vida contemporâneo (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

Essas mudanças ocasionam um excesso de energia que é armazenado como triglicerídeos no tecido adiposo. Esses fatores contribuem para um ambiente pró-inflamatório que são distribuídos pelo sistema vascular e causam um estado de inflamação sistêmico e contínuo (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017). Além disso, o acúmulo excessivo de gordura no corpo impacta negativamente o metabolismo mitocondrial, aumentando a probabilidade de estresse oxidativo. A diminuição na taxa de fosforilação oxidativa e a liberação de elétrons e radicais livres resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (HORN *et al.*, 2017). As ROS podem lesionar as bases do DNA causando oxidação, alquilação, metilação, nitração, desaminação e quebras de DNA de fita simples ou dupla, ou ligações cruzadas na estrutura do DNA (WLODARCZYK, 2019).

O exercício físico é considerado como uma das melhores intervenções para o tratamento da obesidade e o treinamento resistido promove perfis epigenéticos que diminuem a inflamação sistêmica e o remodelamento vascular, além de modificar miRNAs relacionados ao metabolismo (MAHMOUD, 2022). Apesar da obesidade e exercício físico afetarem a estabilidade e danos ao DNA, o impacto do ganho de massa muscular através do exercício físico resistido a esse tipo de dano genômico é desconhecido. Assim, este estudo se concentra nos efeitos do exercício físico resistido sobre os danos ao DNA em camundongos obesos.

1.3 Pergunta norteadora

Qual o efeito do exercício físico resistido na fisiopatologia da obesidade e nos danos ao DNA em camundongos que receberam dieta hiperlipídica?

1.4 Hipótese

O exercício físico resistido reduz os danos ao DNA em eritrócitos e melhora aspectos fisiopatológicos da inflamação crônica que ocorre durante a obesidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os efeitos do exercício físico resistido nos danos ao DNA eritrocitário em camundongos que receberam dieta hiperlipídica.

2.2 Específicos

Avaliar os efeitos do exercício resistido em parâmetros biométricos e bioquímicos de animais obesos;

Avaliar os efeitos da obesidade e do exercício físico resistido nos danos ao DNA de eritrócitos;

Avaliar os efeitos do exercício físico resistido na homeostase glicêmica de animais obesos;

Correlacionar os efeitos da obesidade e do exercício físico resistido nas variáveis relacionadas a dano ao DNA, homeostase glicêmica e gordura corporal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Modelo Experimental

3.1.1 Comitê de ética

Os experimentos envolvendo animais foram autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA, protocolo nº 23422.013424/2023-73 - Anexo 1) da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), e todos os procedimentos respeitaram as normas estabelecidas pela legislação brasileira do CONCEA para pesquisas em animais (Lei nº 11.794/2008). Foram utilizados 40 camundongos machos, da espécie *Mus musculus*, da linhagem C57BL6, com 30 dias de vida e obtidos do Biotério Central da UNIOESTE. Foram alocados ao biotério de experimentação da UNILA, separados em grupos nas caixas e mantidos em condições controladas de temperatura ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), umidade e iluminação (12h-12h).

3.1.2 Dieta

Durante o período experimental, os camundongos tiveram livre acesso à água e à ração. Os animais foram divididos inicialmente em dois grupos: o grupo controle (CON), que recebeu uma dieta padrão (AIN93 – Rhostrer Indústria e Pesquisa) e o grupo High-Fat-Diet (HFD), que recebeu uma dieta hiperlipídica com 45% de gordura (Rhostrer Indústria e Pesquisa). Os animais foram pesados 3 vezes por semana para acompanhar o ganho de peso. Após o final do período experimental, os animais foram eutanasiados para coleta de alguns tecidos e órgãos para pesagem.

3.1.3 Escada e aparato de carga

Após 60 dias de tratamento, os grupos CON e HFD foram subdivididos em sedentários e grupos exercitados, formando os seguintes grupos: CON, HFD, CON+E e HFD+E, sendo os animais exercitados submetidos ao protocolo de treinamento resistido. Assim, formaram-se os seguintes subgrupos: controle sem exercício (CON), controle com exercício (CON+E), grupo HFD sem exercício (HFD) e grupo HFD com exercício (HFD+E) (Tabela 3).

Tabela 3. Grupos da pesquisa

Dieta	Exercício	Nome do Subgrupo
Padrão	Sem exercício resistido	CON
Padrão	Com exercício resistido	CON+E
Hiperlipídica	Sem exercício resistido	HFD
Hiperlipídica	Com exercício resistido	HFD+E

Legenda: escada e aparato de carga utilizado durante o protocolo de exercício.

Fonte: da autora, 2025.

Foi aplicado o protocolo de exercício resistido proposto por Bronczek *et al.* (2021). A escada utilizada possui 5 cm de largura, 105 cm de altura e 1 cm de espaçamento entre os degraus, e um ângulo de 80 graus em relação ao solo. No topo da escada, há uma câmara de descanso ($9 \times 9 \times 9$ cm) onde os animais podem repousar entre as subidas. O dispositivo de carga foi elaborado com um tubo plástico cônico, medindo cerca de 5 cm de altura e 2,5 cm de diâmetro, e este fixado ao longo do comprimento da cauda do animal com fita adesiva (Figura 5).

Figura 5. Escada e aparato de carga

Legenda: escada e aparato de carga utilizado durante o protocolo de exercício.

Fonte: da autora, 2025.

3.1.4 Adaptação ao aparato de exercício

Durante a primeira semana, todos os animais passaram por um processo de adaptação, incluindo aqueles que não realizaram o exercício de maneira regular. A familiarização ao ambiente de treino foi feita durante quatro dias consecutivos. Os animais foram colocados na câmara de repouso por 120 segundos e em seguida, foram realizadas três tentativas de escalada com 35 cm, 55 cm e 70 cm de distância do topo da escada, cada tentativa foi seguida de um intervalo de 60 segundos. Nos dois primeiros dias de adaptação não utilizamos o aparato de carga e nos dois últimos dias de adaptação os animais realizaram as três escaladas com o aparato de carga (sem carga dentro) fixado na porção distal da cauda, com o uso de linha de algodão e fita adesiva.

3.1.5 Capacidade Máxima de Carga Voluntária (CMCV)

Após a fase de adaptação, foi estabelecida a capacidade máxima de carga voluntária (CMCV). A CMCV corresponde à carga máxima que o animal é capaz de subir durante toda a extensão da escada. Para determinar isso, a primeira escalada foi realizada com uma carga correspondente a 75% do peso corporal do animal. Após repouso de 120 segundos na câmara, foram adicionados 10% do peso corporal do animal. Esse processo foi repetido até o animal atingir a falha (não ser capaz de completar a escalada) a maior carga carregada com sucesso foi considerada o CMCV do camundongo. A adaptação e o teste do CMCV foram feitos com todos os animais antes de começar o período de treinamento e na última semana de treino, inclusive com os animais sedentários.

3.1.6 Treinamento resistido

Dois dias após o teste de CMCV o programa de treinamento foi iniciado. As sessões de treinamento consistiram em 8 subidas, a 55 cm de altura do topo da escada, com quatro cargas diferentes (duas subidas para cada carga): 50%, 75%, 90% e 100% da CMCV do animal, com um intervalo de 60 segundos de descanso entre as subidas. O treinamento resistido ocorreu cinco dias por semana, ao longo de 10 semanas. A CMCV foi avaliada semanalmente nos grupos treinados para adequação da carga para o treino da semana seguinte. Durante todo o período de exercício físico, os animais permaneceram nas respectivas dietas.

3.2 Testes

3.2.1 *Ingesta alimentar e consumo hídrico*

Ao término do experimento, foi realizada análise da ingesta alimentar e do consumo de água dos animais ao longo de três dias. A ração foi pesada e o volume de água medido, sendo a diferença de peso e de volume de cada caixa divididas pela quantidade de animais por caixa.

3.2.2 *Quantificação de triglicerídeos e colesterol*

Ao final do período experimental foram coletadas amostras de sangue no estado de jejum e alimentado. O sangue foi centrifugado por 15 minutos a 1500rpm para a separação do plasma. Os níveis de triglicerídeos e colesterol foram quantificados usando kits de metodologia enzimática-colorimétrica (ANALISA 459 e ANALISA 460, respectivamente). Os kits foram utilizados seguindo instruções do fabricante.

3.2.3 *Teste de tolerância à glicose e à insulina*

Na última semana de exercícios, foram realizados os testes intraperitoneais de tolerância à glicose (ipGTT) e à insulina (ipITT). Para a avaliação do ipGTT, os camundongos foram submetidos a um jejum de 12 horas, durante o qual foi coletado sangue da cauda para determinar a glicemia de jejum (tempo 0) com o uso de um glicosímetro. Em seguida, os animais receberam uma injeção intraperitoneal de glicose, na dose de 1g/kg do peso corporal. A glicemia foi medida aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da glicose. Para análise do ipITT, os camundongos passaram por um jejum de 2 horas e, logo após, o sangue foi coletado para medir a glicemia de jejum (tempo 0). Em seguida, foi realizada a injeção intraperitoneal de 1U/kg de insulina, com medições de glicemia ocorrendo nos tempos de 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21 minutos após a administração (BRONCZEK, *et al.* 2021 e 2022).

3.2.4 *Isolamento das ilhotas*

Após a eutanásia, as ilhotas pancreáticas foram isoladas por digestão pelo método da collagenase. O pâncreas foi insuflado com uma solução salina balanceada de Hanks contendo collagenase (3 mg/ml), foi retirado por dissecação e colocado em um tubo de 15

mL, sendo incubado a 37°C por 17 min para digestão. Em seguida, as ilhotas foram coletadas uma a uma, sob lupa, utilizando a aspiração com o auxílio de uma pipeta Pasteur.

3.2.5 *Secreção estática de glucagon*

Para a secreção de glucagon, grupos de 15 ilhotas pancreáticas isoladas foram transferidas para placas de cultura com 24 poços contendo 0,25 mL de solução de Krebs suplementada com 0,3% de albumina bovina (BSA) e 5.6 mM de glicose. Inicialmente as placas foram acondicionadas em estufa a 37°C, e mantidas por 30 min em ambiente controlado (umidificado e gaseificado com 95% O₂/5%CO₂). A solução de pré-incubação foi rapidamente removida e substituída por nova solução de incubação contendo diferentes concentrações de glicose (0,5 e 11 mM) por 1 hora. As placas foram resfriadas em banho de gelo e o sobrenadante removido, transferido para tubos de ensaio e armazenados a -20°C para posterior dosagem de glucagon por kits de Elisa.

3.2.6 *Quantificação de glucagon*

Amostras de sangue foram coletadas no estado alimentado e jejum após o período experimental. O sangue foi centrifugado por 15 minutos a 1500rpm para a separação do plasma. Para quantificar os níveis de glucagon do plasma e das secreções foi utilizado o kit de Elisa específicos para camundongos (Elabscience - Kit ELISA de glucagon de camundongo, No. E-EL-M0555). Os ensaios foram realizados conforme indicado no protocolo do kit.

3.2.7 *Micronúcleos*

No início e ao final do período experimental, foram realizadas as análises de esfregaço do sangue periférico dos camundongos. Foi realizado um pequeno corte na cauda dos animais e uma gota de sangue foi depositada na lâmina para o esfregaço utilizando uma lamínula. Essas lâminas foram fixadas em metanol e, posteriormente, coradas com Giemsa a 5% por um período de 10 minutos. Após coradas, as lâminas foram analisadas no microscópio e foi realizada a contagem dos micronúcleos encontrados nos eritrócitos. Para cada lâmina, foram consideradas a quantidade de micronúcleos encontrada em 1000 eritrócitos (FENECH, 2007).

3.3 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram executadas utilizando o software SPSS 27 e os gráficos foram montados no software GraphPad Prism 8.0.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Os dados foram apresentados como Média $\pm$ Erro Padrão da Média (EPM). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Quando os dados apresentaram normalidade, foi aplicado o teste t pareado (para comparar dois grupos) ou a One-Way ANOVA com teste post-hoc de Sidak (para comparação de 3 ou mais grupos); caso contrário, foram usados testes não paramétricos, como Wilcoxon (para comparar dois grupos) e Kruskal-Wallis (para três ou mais grupos). Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

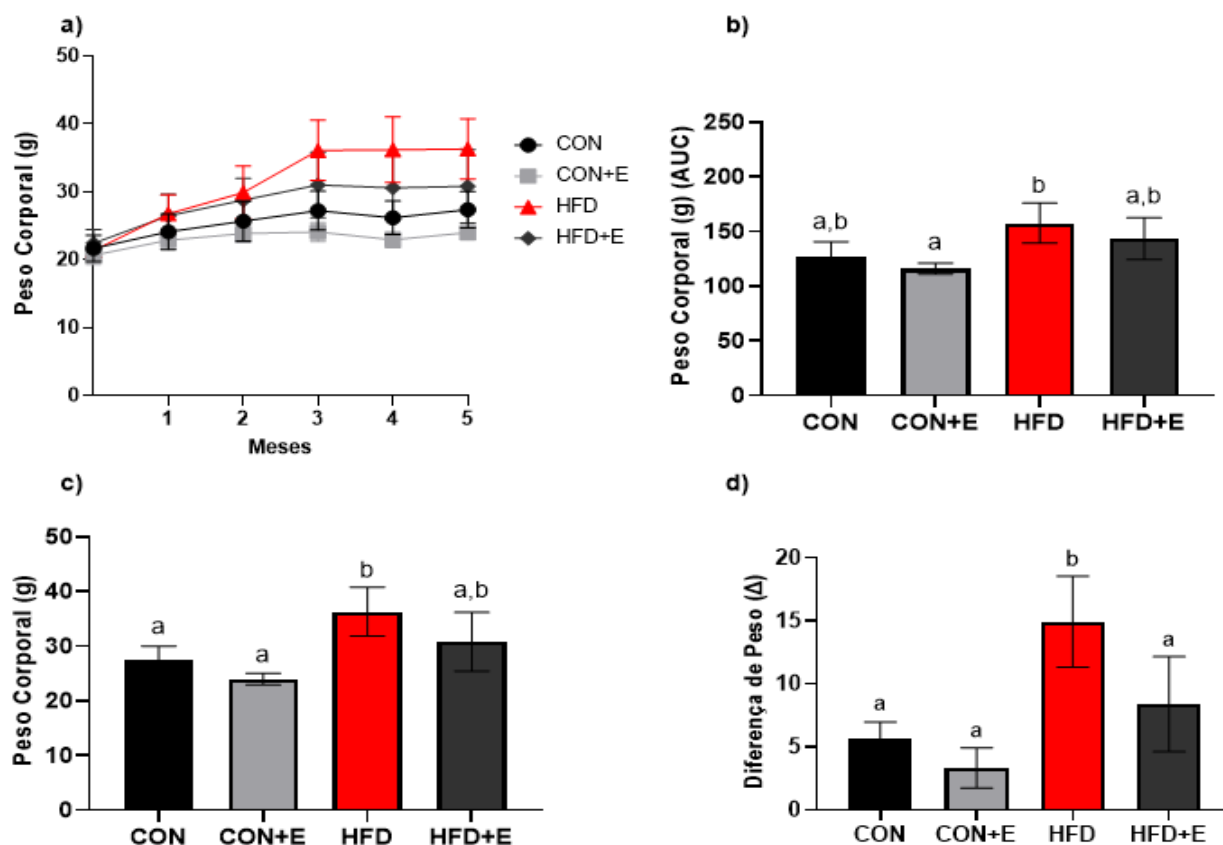
4 RESULTADOS

4.1 Peso corporal e CMCV

O peso dos animais foi verificado durante todo o período experimental (Figura 6a), e a área abaixo da curva demonstra que o grupo HFD apresentou um peso corporal maior que o grupo CON+E ao longo do experimento (Figura 6b). O grupo HFD+E demonstrou uma redução parcial do seu peso em comparação ao grupo HFD. Ao avaliar o peso total dos animais ao final do experimento (Figura 6c), o grupo HFD ($36,30 \pm 1,76$ g) apresentou um peso significativamente maior que os grupos CON e CON+E ($27,34 \pm 1,97$ g e $24,00 \pm 1,76$ g). Por outro lado, o exercício foi eficiente em reduzir parcialmente o peso no grupo HFD+E quando comparado ao grupo obeso. Ao final do período experimental podemos observar que apenas o ganho total de peso (Figura 6d) do grupo HFD ($14,94 \pm 1,31$ g) é substancialmente maior que dos grupos CON, CON+E e HFD+E ($5,66 \pm 1,47$ g; $3,34 \pm 1,31$ g; e $8,40 \pm 1,20$ g, respectivamente).

Ao comparar os valores de CMCV dos camundongos no início e no final do período experimental (Figura 7), conseguimos evidenciar a eficácia do programa de treinamento. Após 10 semanas de treino, apenas os grupos que praticaram o exercício resistido apresentaram aumento significativo em suas CMCVs. Os camundongos dos grupos CON+E e HFD+E tiveram um aumento considerável em suas capacidades máximas ao final do treinamento ($58,77 \pm 2,21$ g e $62,87 \pm 4,32$ g, respectivamente), quando comparados aos valores obtidos no antes do protocolo ($25,74 \pm 2,21$ g e $26,21 \pm 4,32$ g, respectivamente). Por outro lado, o grupo CON que não se exercitou apresentou uma variação bem menor na CMCV final ($28,02 \pm 2,41$ g e $44,00 \pm 2,41$ g) enquanto no grupo HFD que não praticou o exercício não houve variação no término do programa ($27,80 \pm 1,75$ g e $31,07 \pm 1,75$ g). Quando comparamos a CMCV final dos grupos, o grupo HFD+E teve uma CMCV ($62,87 \pm 4,32$ g) significativamente maior que os grupos CON e HFD ($44,00 \pm 2,41$ g e $31,07 \pm 1,75$ g, respectivamente).

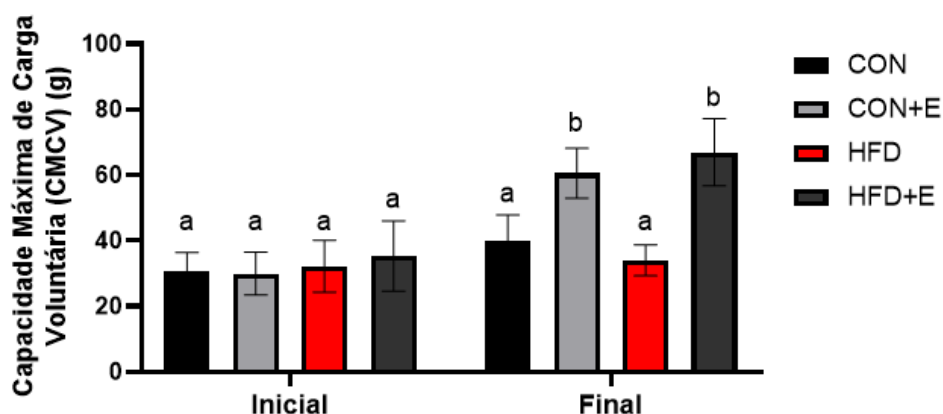
Figura 6. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício resistido no peso corporal dos camundongos



Legenda: acompanhamento do peso corporal dos animais (a) e área abaixo da curva do peso corporal (b), peso corporal total ao final do período experimental (c) e ganho de peso dos camundongos (d). CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM. $p \leq 0,05$ significativo (One-Way ANOVA, Post hoc – Sidak).

Fonte: da autora, 2025.

Figura 7. Efeitos da dieta hiperlipídica e do exercício físico resistido na capacidade máxima de carga voluntária (CMCV) em camundongos



Legenda: CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Diferença na capacidade máxima de carga voluntária ao início e ao final do experimento. Os dados são a média $\pm$ EPM. $p \leq 0,05$ significativo (One-Way ANOVA, Post hoc – Sidak).

Fonte: da autora, 2025.

4.2 Perfil lipídico

Analisando o perfil lipídico dos diferentes grupos (Tabela 4), observou-se que os níveis de triglicerídeos e colesterol, tanto alimentado quanto em jejum, não demonstraram diferenças significativas.

Tabela 4. Níveis de triglicerídeos e colesterol no estado de alimentado e em jejum

Perfil lipídico	CON	CON+E	HFD	HFD+E	Valor de p
Triglicerídeos Alimentado (mg/dL)	232,40± 41,58	193,14± 16,52	154,66± 29,00	177,84± 15,77	0,254
Triglicerídeos em Jejum (mg/dL)	130,05± 18,02	186,48± 23,28	240,50± 32,81	177,23± 40,74	0,202
Colesterol Alimentado (mg/dL)	99,67± 11,40	85,69±8,75	134,38± 24,06	130,20± 11,50	0,103
Colesterol em Jejum (mg/dL)	65,82± 18,87	85,20±3,82	118,23± 14,43	91,08± 20,69	0,232

Legenda: CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média ± EPM. $p \leq 0,05$ significativo (One-Way ANOVA, Post hoc – Sidak).

Fonte: da autora, 2025.

4.3 Peso dos órgãos

Os grupos que receberam a dieta hiperlipídica apresentaram um aumento nos depósitos de gordura corporal em comparação aos controles. A porcentagem de gordura perigonadal no grupo HFD ($4,67 \pm 0,22$ %) foi significativamente superior à dos grupos CON, CON+E e HFD+E ($2,81 \pm 0,33$ %; $1,93 \pm 0,11$ % e $3,28 \pm 0,37$ %, respectivamente) e a gordura retroperitoneal do grupo HFD ($1,94 \pm 0,14$ %) apresentou resultado significativamente maior que os grupos CON ($0,52 \pm 0,05$ %) e CON+E ($0,22 \pm 0,05$ %). Entretanto, é possível notar uma redução no percentual de gordura do grupo HFD+E. A gordura perigonadal e retroperitoneal do grupo HFD+E mostrou-se significativamente maior apenas em comparação ao grupo CON+E e não ao grupo CON.

Não foram observadas diferenças no peso da maioria dos órgãos entre os diferentes grupos. As únicas exceções, com diferenças relevantes, foram a gordura marrom, o músculo e o pâncreas. O exercício físico foi eficiente em aumentar a quantidade de músculos e de gordura marrom nos camundongos treinados. A porcentagem de músculo dos camundongos treinados (CON+E - $0,51 \pm 0,01$ % e HFD+E - $0,41 \pm 0,03$ %) foi parcialmente maior que dos grupos sedentários (CON - $0,38 \pm 0,04$ % e HFD - $0,30 \pm 0,03$ %), e a quantidade de gordura marrom dos grupos CON+E e HFD+E ($0,46 \pm$

0,02 % e $0,47 \pm 0,04$ %) apresentaram uma quantidade significativamente maior de gordura que o grupo HFD ($0,31 \pm 0,01$ %) e parcialmente maior que do grupo CON ($0,35 \pm 0,02$ %). Quanto ao pâncreas, observamos que os grupos obesos (HFD - $0,62 \pm 0,04$ % e HFD+E - $0,68 \pm 0,01$ %) apresentaram pâncreas mais leves que os controles (CON - $0,82 \pm 0,03$ % e CON+E - $0,82 \pm 0,01$ %) (Tabela 5).

Tabela 5. Peso dos órgãos

Peso dos órgãos	CON	CON+E	HFD	HFD+E	Valor de p
Gordura Perigonadal (% do peso corporal) (g)	$2,81 \pm 0,33$ <u>a,c</u>	$1,93 \pm 0,11$ <u>a</u>	$4,67 \pm 0,22$ <u>b</u>	$3,28 \pm 0,37$ <u>c</u>	<0,001
Gordura Retroperitoneal (% do peso corporal) (g)	$0,52 \pm 0,05$ <u>a,c</u>	$0,22 \pm 0,05$ <u>a</u>	$1,94 \pm 0,14$ <u>b</u>	$1,47 \pm 0,20$ <u>bc</u>	0,001
Gordura Marrom (% do peso corporal) (g)	$0,35 \pm 0,02$ <u>a,b</u>	$0,46 \pm 0,02$ <u>b</u>	$0,31 \pm 0,01$ <u>a</u>	$0,47 \pm 0,04$ <u>b</u>	0,005
Fígado (% do peso corporal) (g)	$3,81 \pm 0,11$	$3,64 \pm 0,22$	$3,3 \pm 0,63$	$3,1 \pm 0,48$	0,116
Pâncreas (% do peso corporal) (g)	$0,82 \pm 0,03$ <u>a</u>	$0,82 \pm 0,01$ <u>a</u>	$0,62 \pm 0,04$ <u>b</u>	$0,68 \pm 0,01$ <u>b</u>	<0,001
Músculo Gastrocnêmio (% do peso corporal) (g)	$0,38 \pm 0,04$ <u>a,b</u>	$0,51 \pm 0,01$ <u>b</u>	$0,30 \pm 0,03$ <u>a</u>	$0,41 \pm 0,03$ <u>a,b</u>	0,005
Coração (% do peso corporal) (g)	$0,46 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,03$	0,216
Baço (% do peso corporal) (g)	$0,24 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$	0,613
Rins (% do peso corporal) (g)	$1,20 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,07$	$1,37 \pm 0,10$	0,053

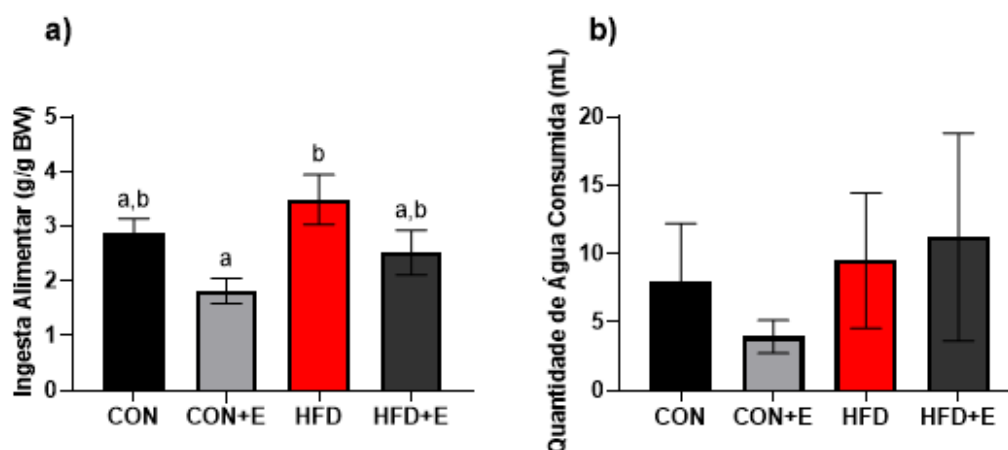
Legenda: CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM. $p \leq 0,05$ significativo (One-Way ANOVA, Post hoc – Sidak).

Fonte: da autora, 2025.

4.4 Ingesta Alimentar e Consumo Hídrico

Na figura 8a observamos que houve um aumento da ingestão alimentar do grupo HFD ($3,49 \pm 0,39$ g) quando comparado ao grupo CON+E ($1,82 \pm 0,23$ g) e parcialmente maior que dos outros grupos avaliados (CON $2,89 \pm 0,24$ g e HFD+E $2,52 \pm 0,32$ g). O exercício físico foi eficiente em reduzir parcialmente o consumo alimentar no grupo HFD+E. Contudo, não houve diferença no consumo hídrico desses animais.

Figura 8. Consumo alimentar e hídrico de camundongos submetidos à dieta hiperlipídica e ao exercício físico resistido



Legenda: a) Ingesta alimentar e b) Consumo hídrico. CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM. $p \leq 0,05$ significativo (One-Way ANOVA, Post hoc - Sidak e KRUSKAL WALLIS).

Fonte: da autora, 2025.

4.5 Perfil glicêmico

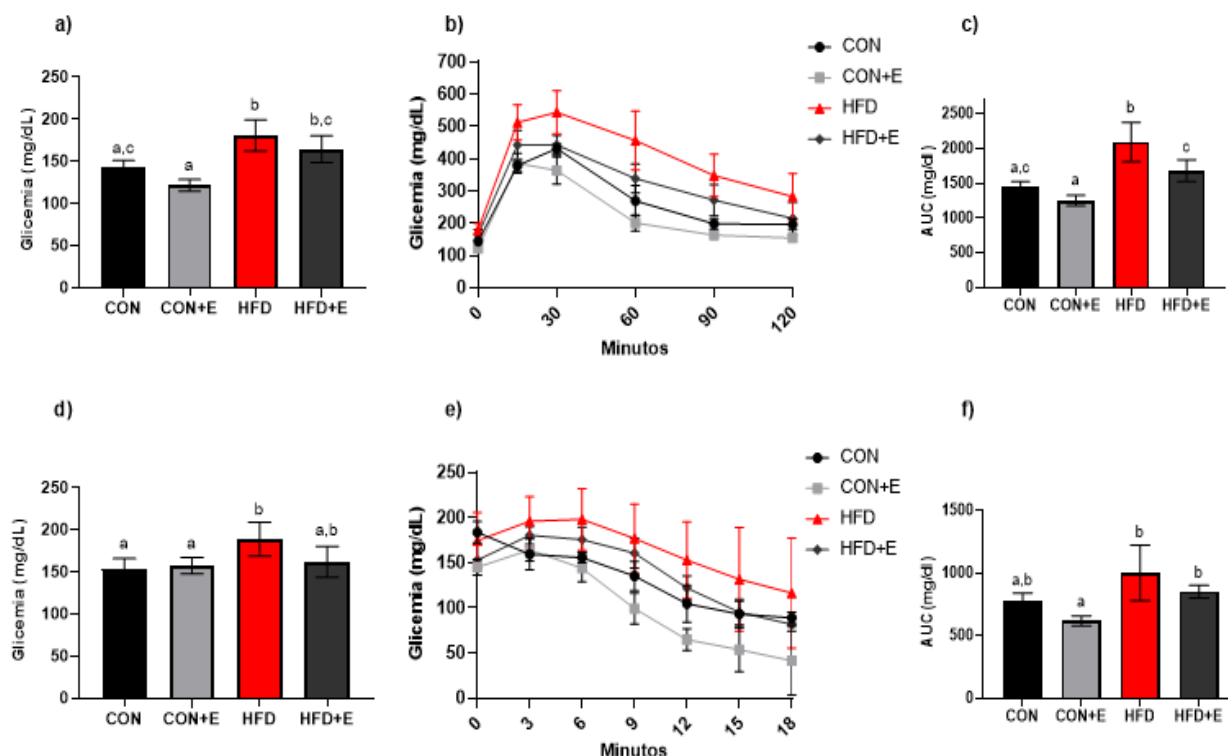
Observamos que o grupo HFD ($181,00 \pm 8,29$ mg/dL) apresentou uma glicemia de jejum (Figura 9a) estatisticamente superior aos grupos CON e CON+E ($143,75 \pm 3,54$ mg/dL e $121,40 \pm 3,14$ mg/dL, respectivamente). A glicemia no estado alimentado (Figura 9d) do grupo HFD ($189,00 \pm 7,20$ mg/dL) também foi significativamente maior que os grupos CON e CON+E ($154,25 \pm 8,05$ mg/dL e $157,40 \pm 7,20$ mg/dL, respectivamente). O grupo HFD+E ($164,50 \pm 6,52$ mg/dL), entretanto, apresentou uma glicemia de jejum maior apenas que o grupo CON+E e uma glicemia alimentado que não foi diferente dos outros grupos, mostrando uma melhora parcial ocasionada pelo exercício.

Após a administração de glicose para o ipGTT, todos os grupos apresentaram um pico de glicose entre 15 e 30 minutos (Figura 9b). Contudo, os camundongos dos grupos CON, CON+E e HFD+E demonstraram uma melhor tolerância à glicose, conforme evidenciado pela menor área sob a curva (AUC) da glicemia durante o ipGTT (Figura 9c). Além disso, observou-se uma diferença em relação à sensibilidade à insulina entre os grupos, conforme indicado pela AUC durante o ipITT (Figura 9f). A AUC dos grupos HFD e HFD+E no ITT foi significativamente maior em comparação ao grupo CON+E.

A fim de verificar os mecanismos relacionados à homeostase glicêmica, foi avaliado as concentrações plasmáticas e secreção de glucagon. Ao mensurar os níveis plasmáticos e a secreção de glucagon, observou-se que os níveis deste hormônio não apresentaram diferenças entre os grupos estudados no estado de jejum e alimentado. O

mesmo perfil foi observado para a secreção de glucagon, onde não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Figura 10).

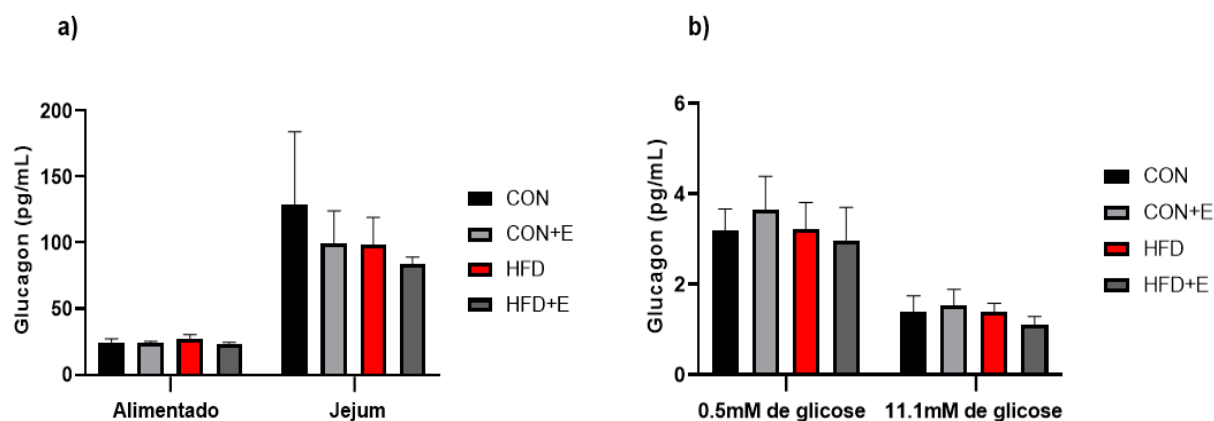
Figura 9. Glicemia em jejum e alimentado e curva glicêmica do ipGTT e ipITT em camundongos obesos submetidos ao protocolo de treinamento resistido



Legenda: a) Glicemia em jejum, b) Curva de glicemia do ipGTT, c) AUC do ipGTT, d) Glicemia alimentado, e) Curva de glicemia do ipITT e f) AUC do ipITT. CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM em mg/dL. $P \leq 0,05$ (a, c, e d - One-Way ANOVA, Post hoc - Sidak e f - Kruskal Wallis).

Fonte: da autora, 2025.

Figura 10. Quantidade de glucagon no plasma em estado alimentado e em jejum e da secreção estática das ilhotas pancreáticas isoladas



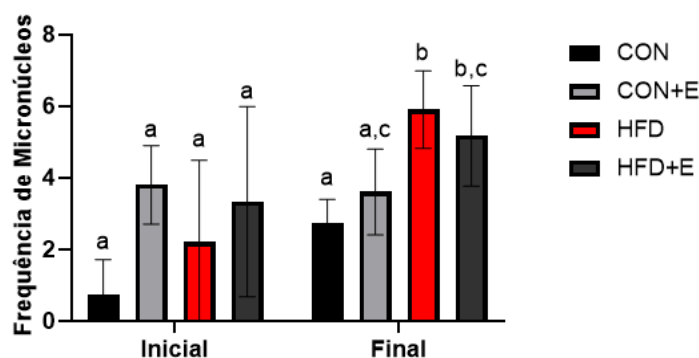
Legenda: a) Glucagon em estado alimentado e em jejum, b) Quantidade de glucagon da secreção estática das ilhotas em 0,5 e 11 mN de glicose. CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM em pg/mL. $P \leq 0,05$ (One-Way ANOVA, Post hoc - Sidak e Kruskal Wallis).

Fonte: da autora, 2025.

4.6 Micronúcleos

A quantidade inicial de micronúcleos apresentou uma diferença significativa em relação à quantidade final observada (Figura 11). Em média, no primeiro mês, o número total de micronúcleos ($M=2,5\pm0,45$) foi consideravelmente inferior ao registrado ao final ($4,3\pm0,26$). Ao compararmos os valores iniciais e finais de cada grupo, observamos que os grupos HFD ($M=2,2\pm0,89$ e $5,9\pm0,51$) e HFD+E ($M=3,33\pm0,81$ e $5,16\pm0,47$) foram os únicos grupos que apresentaram diferença significativa na quantidade inicial e final de micronúcleos, demonstrando que a dieta aumentou consideravelmente a quantidade de micronúcleos ao final do experimento. A quantidade final de micronúcleos do grupo HFD ($5,90\pm0,51$) foi significativamente maior que a quantidade nos grupos CON e CON+E ($2,75\pm0,57$ e $3,60\pm0,51$) e a quantidade de micronúcleos do grupo HFD+E ($5,16\pm0,47$) foi maior apenas que a do grupo CON, sendo assim, observa-se uma diminuição parcial na quantidade de micronúcleos com a prática do exercício de resistência.

Figura 11. Quantidade de micronúcleos inicial e final no sangue periférico dos camundongos submetidos à dieta hiperlipídica e treinamento físico resistido

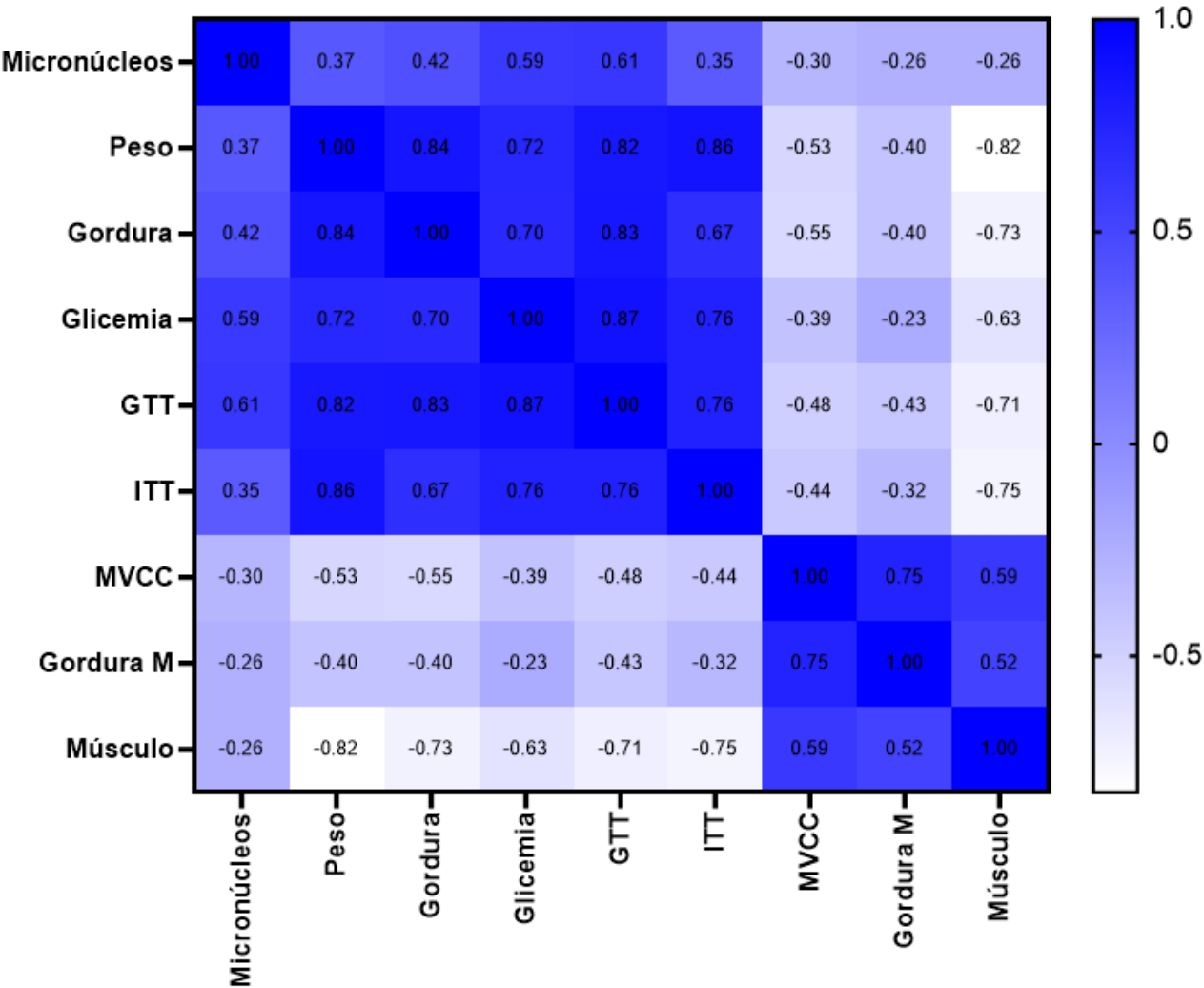


Legenda: CON (n=4); CON+E (n=5); HFD (n=5); e HFD+E (n=6). Os dados são a média $\pm$ EPM. $P \leq 0,05$ (One-Way ANOVA, Post hoc - Sidak).

Fonte: da autora, 2025.

Ao avaliar a contribuição das principais variáveis do nosso estudo e os danos observados ao DNA (Figura 11), observou-se uma correlação positiva entre o aumento da glicemia e do ipGTT com o aumento na quantidade de micronúcleos no grupo HFD. Além disso, o aumento do ipITT, do peso corporal e da quantidade de gordura também mostram uma correlação positiva parcial com o aumento de micronúcleos. Entretanto, podemos notar que as variáveis relacionadas ao exercício físico (CMCV, quantidade de gordura marrom e porcentagem de músculos) estão negativamente correlacionadas com a quantidade de micronúcleos, ou seja, a prática de exercício físico está parcialmente relacionada a diminuição da quantidade de micronúcleos (Figura 12).

Figura 12. Correlação das principais variáveis em camundongos obesos submetidos ao exercício físico resistido



Legenda: micronúcleos, peso corporal, peso da gordura perigonadal, glicemia, ipGTT, ipITT, CMCV, gordura marrom e músculo. Coeficiente de correlação de Pearson. $P \leq 0,05$.
Fonte: da autora, 2025.

5 DISCUSSÃO

O aumento dos casos de sobrepeso e obesidade está relacionado às transformações nos padrões de alimentação e de prática de atividades físicas da população (WANDERLEY; FERREIRA, 2010). O acúmulo excessivo de gordura no corpo pode prejudicar o metabolismo das células, elevando o risco de estresse oxidativo. As espécies reativas de oxigênio liberadas no processo podem lesionar as bases do DNA (WLODARCZYK, 2019). Por outro lado, o treinamento de resistência tem se mostrado eficaz na redução do estresse oxidativo, independentemente da quantidade de gordura corporal, mostrando ser uma alternativa de tratamento muito eficiente (URDAMPILLETA *et al.*, 2012).

Para avaliar melhor esses efeitos, a adoção de dietas hiperlipídicas como um modelo de indução de obesidade em animais de laboratório é extremamente útil nas pesquisas. A grande semelhança com a gênese e com as respostas metabólicas decorrentes da obesidade em humanos torna esse modelo ideal para estes estudos. Na literatura, os resultados de ratos Wistar que foram tratados com dieta hipercalórica e hiperlipídica durante três meses aumentaram aproximadamente 1,4 vez a massa corporal quando comparados com animais-controle (ROSINI *et al.*, 2012). Os camundongos deste estudo que foram tratados com dieta hiperlipídica mostraram um aumento 2,63 e 2,51 vezes (HFD e HFD+E) de peso em relação aos grupos que receberam dieta padrão (grupos CON e CON+E, respectivamente).

Entretanto, o exercício de resistência foi eficiente em diminuir o ganho de peso no grupo HFD+E, assim como reduzir parcialmente o depósito de gordura perigonadal e retroperitoneal neste grupo quando comparado ao HFD. Pesquisas que relacionaram os efeitos do treinamento resistido sobre variáveis metabólicas relatam resultados positivos. Esses fatores estão associados ao ganho de massa isenta de gordura e à diminuição do tecido adiposo (PAES *et al.*, 2015). Santos e Romanholo (2008), verificaram os efeitos do treinamento resistido sobre a redução de gordura corporal e observaram alterações no metabolismo basal. Os resultados do estudo demonstraram redução significativa do percentual de gordura e mudanças na massa corporal total.

É bem estabelecido que o exercício físico contribui no controle do peso, melhora o perfil lipídico, reduz a pressão arterial, ajuda no tratamento e prevenção da diabetes mellitus e reduz a inflamação (CUNHA, 2022). Atividades intensas geram, além do gasto calórico no ato, uma elevação na taxa metabólica de repouso, proporcional a sua intensidade. O aumento do gasto energético secundário ao exercício físico acontece pelo

estímulo das reações metabólicas e pela potencialização do uso de substratos energéticos pela musculatura ativa. Isso ocorre tanto de forma aguda quanto por adaptações fisiológicas que estimulam o metabolismo ao longo do dia. Estudos relatam que exercícios mais intensos, mesmo que utilizem menos gordura no ato da atividade, resultam num estresse metabólico maior, tendo grande gasto calórico para retornar a homeostase (SCHURT *et al.*, 2016).

O aumento da CMCV dos animais que praticaram o exercício também demonstra a eficiência do protocolo, aumentando o desempenho dos animais conforme julgado pela capacidade dos camundongos treinados de transportar cargas progressivamente mais pesadas, no decorrer do período de 10 semanas (BRONCZEK, *et al.* 2021). Além disso, os camundongos que praticaram o exercício durante as 10 semanas aumentaram sua quantidade de massa magra, demonstrada pelo aumento do músculo gastrocnêmio. Os principais efeitos fisiológicos proporcionados pelo exercício físico, tanto agudo quanto crônico, de uma maneira geral, são: aumento da massa muscular esquelética, ganho de força e diminuição dos estoques de gordura (PAES *et al.*, 2015). Sendo assim, o protocolo utilizado foi eficiente em melhorar esses parâmetros.

Um ponto interessante observado nos grupos que fizeram o exercício de resistência foi o aumento considerável da quantidade de gordura marrom. Os adipócitos no tecido adiposo marrom contribuem para o gasto energético por meio da termogênese, ou seja, a produção de calor para manter a temperatura corporal. Nos recém-nascidos, esse tecido é bastante comum e está localizado em áreas como entre as escápulas, ao redor dos rins, do coração, da aorta, do pâncreas e da traqueia. Com o passar dos anos, a quantidade de gordura marrom tende a diminuir, mas ela ainda pode ser encontrada em adultos. Estudos mostram que há uma relação negativa entre a quantidade de gordura marrom e o índice de massa corporal (IMC), embora seu papel exato ainda não seja totalmente compreendido (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

Além disso, o teste de consumo alimentar demonstrou que os animais do grupo HFD tiveram um aumento no consumo de ração, efeito parcialmente reduzido pelo exercício físico de resistência (HFD+E). Neste contexto, os ácidos graxos derivados da dieta, quando em excesso, ligam-se aos receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4) das microglias, células protetoras do hipotálamo, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, a destruição dos neurônios responsáveis pelo controle do apetite e da termogênese (VELLOSO, 2009). Portanto, é possível que a dieta hiperlipídica tenha aumentado o apetite desses animais, o que contribuiu para o aumento de peso, enquanto que o exercício foi capaz de reduzir o apetite, contribuindo para a

redução do peso e melhora metabólica.

Analisando a glicemia no estado alimentado e de jejum, o grupo HFD teve uma glicemia mais alta que dos grupos controles, efeito parcialmente revertido no grupo HFD+E. Um discreto aumento na ação da insulina hepática poderia estar agindo aqui, reduzindo a produção hepática de glicose (HGP), contribuindo assim para a redução da glicemia. O exercício de resistência aumenta a sensibilidade à insulina hepática em camundongos obesos, melhorando o controle do HGP (PEREIRA *et al.*, 2019). O grupo HFD apresentou também uma intolerância à glicose e resistência à insulina (figuras 9b e 9e), sendo que o exercício físico de resistência foi eficiente em melhorar a glicemia apenas durante o ipGTT, sem efeitos significativos na resistência à insulina. Bronczek, *et al.* (2021), demonstraram que o treinamento de resistência melhora a tolerância à glicose e reduz a glicemia alimentada e em jejum. O aumento da secreção de insulina e a redução do estresse do retículo endoplasmático foram observados tanto na ilhota pancreática de camundongos treinados quanto nas células beta INS-1E incubadas com soro desses camundongos (BRONCZEK *et al.*, 2021), mostrando que este tipo de exercício atua em diferentes reguladores da homeostase glicêmica.

Ao investigar o papel do glucagon nas alterações glicêmicas observadas frente à obesidade e ao exercício, não observamos diferenças estatísticas entre os grupos na concentração plasmática de glucagon e secreção pancreática. O papel do glucagon no desenvolvimento da obesidade ainda não está totalmente definido, e os estudos também divergem sobre o efeito do exercício físico nos níveis de glucagon (HOLST, 2022). Sendo assim, as diferenças no metabolismo glicêmico que observamos nos animais, parece estar relacionado com a regulação da insulina e outros hormônios, mas não do glucagon.

Os efeitos deletérios da obesidade no metabolismo glicêmico e lipídico estão relacionados a alterações a nível de DNA, como aumento nos danos cromossomais. Estudos têm demonstrado que o surgimento de micronúcleos está relacionado à síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Também foi observado um aumento na frequência de micronúcleos em linfócitos de pacientes com síndrome do ovário policístico, condição associada à intolerância à glicose, síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Neste sentido, o micronúcleo tem se mostrado um forte candidato no rastreamento da síndrome metabólica e sua progressão para o diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (ANDREASSI *et al.*, 2011).

Ao final do período experimental, observamos que a dieta hiperlipídica levou a um aumento na quantidade de micronúcleos eritrocitários, observados pela técnica de esfregaço. O treinamento físico resistido foi parcialmente eficiente em reduzir a

quantidade destes marcadores quando comparado ao grupo HFD. Os micronúcleos consistem em fragmentos cromossômicos ou cromossomos inteiros que ficam para trás na anáfase durante a divisão nuclear (FENECH, 2007). A formação do micronúcleo ocorre quando há um acúmulo de danos oxidativos ao DNA que estão relacionados ao estresse oxidativo. Portanto, o aumento do dano ao DNA em indivíduos obesos em comparação com controles saudáveis tem sido consistentemente documentado (BANKOGLU *et al.*, 2018).

Apesar do grupo HFD+E apresentar uma redução parcial na quantidade de micronúcleos eritrocitários, este grupo apresentou uma melhora nos parâmetros metabólicos ao final do tratamento. A dieta hiperlipídica foi mantida durante todo o protocolo de treinamento, e estudos mostram que uma dieta desequilibrada e rica em gordura pode alterar a disponibilidade do grupo metil e perturbar a regulação epigenética dos genes de reparo ao dano do DNA. Foi relatado também que o aumento do consumo de gordura na dieta altera significativamente a metilação do DNA e a expressão gênica (WLODARCZYK, 2019). A metilação do DNA é uma modificação química que se observa pela ligação de um grupo metil ao carbono 5 da citosina, suprimindo a transcrição de determinados genes e também promovendo a alteração da estrutura da cromatina para formas mais condensadas (RIBEIRO, 1997). Sendo assim, praticar exercício físico e fazer mudanças na dieta podem apresentar uma redução mais satisfatória na quantidade de micronúcleos e consequente danos genéticos.

Ao se avaliar a correlação das variáveis murinométricas (peso e gordura) e glicêmicas (glicemia, ipGTT e ipITT) com a presença de micronúcleos, observamos uma correlação positiva nos fatores relacionados à obesidade como aumento de peso e gordura corporal, glicemia e de resistência à insulina, com o aumento de micronúcleos. Porém, apenas o aumento da glicemia e o ipGTT estão significativamente relacionados com a quantidade de micronúcleos. Estudos apontam que níveis elevados de micronúcleos estão correlacionados com o diabetes em seres humanos (ANDREASSI *et al.*, 2011).

O aumento da glicemia e dos níveis de hemoglobina glicada também foram relacionados com a presença de micronúcleos no sangue de diabéticos tipo 2 (SHETTIGAR *et al.*, 2012). A glicosilação de proteínas têm diversos efeitos fisiológicos na função proteica, desde seu transporte até a degradação. Durante a hiperglicemia, este processo encontra-se alterado por uma glicação não-enzimática de proteínas, levando a um aumento nas espécies reativas de oxigênio e danos ao DNA (COLLINS *et al.*, 1998; DANDONA *et al.*, 1996). Ainda, este dano ao DNA tem sido estudado como um marcador

clínico nas alterações macro e microvasculares do diabetes tipo 2 (HINOKIO *et al.*, 1999). Neste sentido, alterações metabólicas podem ter seus efeitos deletérios e sua progressão avaliada através da técnica de micronúcleo.

Portanto, o aumento na quantidade de micronúcleos tem uma correlação maior com o aumento da resistência à insulina. O exercício de resistência demonstrou reduzir a glicemia de jejum e a insulina, assim como melhorar o funcionamento das células beta pancreáticas em camundongos (BRONCZEK *et al.*, 2021). Em nosso modelo os fatores relacionados à prática de exercício, como aumento da CMCV, da quantidade de gordura marrom e da massa muscular, tem uma correlação negativa com o aumento de micronúcleos, ou seja, uma diminuição parcial da quantidade de micronúcleos pela prática do exercício. Neste sentido, a diminuição parcial na quantidade de micronúcleos pode estar relacionada com a melhora do perfil glicêmico desses animais.

Como os efeitos benéficos do exercício físico regular podem depender da intensidade ou da quantidade de trabalho realizado durante o exercício físico (SOARES *et al.*, 2015), uma adaptação deste protocolo poderia obter resultados diferentes. Na literatura existe uma contradição muito grande do efeito do exercício físico no estresse oxidativo e no dano ao DNA. WAGNER *et al.* (2011) fizeram uma revisão da literatura sobre o exercício físico e danos ao DNA e os resultados variam dependendo da intensidade e do tipo de dano avaliado nos trabalhos, entretanto, o dano ao DNA após o exercício de resistência em indivíduos bem treinados não parece ser persistente. Embora os níveis de quebras de fita de DNA aumentem 24 horas após o exercício (WAGNER *et al.*, 2011). Porém, outro trabalho demonstrou que 16 semanas de exercício não foram suficientes para aumentar a defesa antioxidante e resultaram em aumento da peroxidação lipídica e dano ao DNA, sem alterações na quantidade de micronúcleos (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

Assim, é importante ressaltar que as variáveis de controle do treinamento (volume, intensidade, frequência semanal e duração) devem ser consideradas de acordo com as condições fisiológicas individuais (NASCIMENTO *et al.*, 2021). Por outro lado, existem quatro possibilidades principais para o destino dos micronúcleos: degradação, reincorporação, extrusão e persistência. Uma questão importante é se os micronúcleos persistem após a próxima mitose. Muitos estudos descobriram que os micronúcleos persistem no citoplasma sem que nenhum evento específico ocorra (HINTZSCHE *et al.*, 2017).

Portanto, o micronúcleo é um dano ao DNA irreversível e mesmo com a melhora de vários parâmetros pelo exercício físico, os micronúcleos permanecem após a perda de

peso. Alguns estudos sugerem que o IMC máximo ao longo da vida tem uma associação mais forte com a mortalidade do que o IMC no momento da realização de uma pesquisa, ou seja, o nível máximo de obesidade que o paciente alcança ao longo da vida causa danos que podem ser irreversíveis e mesmo a perda de peso não é suficiente para reverter esses danos (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dietas ricas em gordura estão diretamente ligadas ao aumento da obesidade, resultando em ganho de peso, aumento da gordura corporal e resistência à insulina, além de causar danos significativos ao DNA em camundongos. O protocolo de exercício de resistência mostrou-se eficaz em melhorar a homeostase glicêmica e depósitos de gordura em animais obesos. No entanto, este protocolo foi parcialmente eficiente em reduzir a quantidade de micronúcleos eritrocitários, sendo importante lembrar que esse tipo de dano genético é irreversível. Assim, podemos afirmar que o exercício de resistência é um tratamento eficaz para a obesidade e suas comorbidades, mas os danos permanentes no DNA provocados pela dieta e pelo acúmulo de gordura, não podem ser corrigidos apenas com a prática de exercícios e a perda de peso.

7 REFERÊNCIAS

ANDREASSI, M. G. *et al.*. 2011. *The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease*. **Mutagenesis**, v. 26, n. 01, p. 77-83. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/mutage/geq077>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

BANKOGLU, E. E. *et al.*. 2018. *Decreased chromosomal damage in lymphocytes of obese patients after bariatric surgery*. **Scientific Reports**, v. 08, n. 01, p. 11195. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29581-6>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

BLUHER, M.. 2019. Obesidade: epidemiologia global e patogênese. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, p. 288-298. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

BRONCZEK, G. A. *et al.*. 2021. O treinamento com exercícios resistidos melhora a homeostase da glicose, aumentando a secreção de insulina em camundongos C57BL/6. **Scientific Reports**, v. 11, n. 8574. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-88105-x>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

BRONCZEK, G. A. *et al.*. 2022. O treinamento resistido melhora a detecção de glicose e a sobrevivência das células beta em modelos diabéticos. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 23, n. 16. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms23169427>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

CLÉMENT, K.; FERRÉ, P.. 2003. Genética e fisiopatologia da obesidade. **Pediatric Research**, v. 53, p. 721-725. Disponível em: <<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000059753.61905.58>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

COLLINS, A. R. *et al.*. 1998. *DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker*. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 25, n. 03, p. 373-377. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00053-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00053-7)>. Acesso em: 01 jul. 2025.

CUNHA, C. L. P.. 2022. *The influence of obesity and physical activity on cardiovascular risk*. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 119, n. 02, p. 244-245. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20220381>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

DANDONA, P. *et al.*. 1996. *Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus*. **Lancet**, v. 347, p. 444-445. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90013-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90013-6)>. Acesso em: 01 jul. 2025.

FENECH, M.. 2007. *Cytokinesis-block micronucleus cytome assay*. **Nature Protocols**, v. 02, n. 05, p. 1084-1104. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.77>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

FIERES, Judy *et al.*. 2022. *The burden of overweight: Higher body mass index, but not vital exhaustion, is associated with higher DNA damage and lower DNA repair capacity*. **DNA Repair**, v. 114, p. 103323. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2022.103323>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

FLIER, J. S.. 2004. Guerra da obesidade: progresso molecular enfrenta epidemia em expansão. **Cell**, v. 116, p. 337-350. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)01081-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)01081-x)>. Acesso em: 01 jul. 2025.

FMO (Federação Mundial de Obesidade). OGO (Observatório Global de Obesidade). 2024. **Atlas Mundial da Obesidade**. Genebra, Suíça: WHO (World Health Organization). Disponível em: <<https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>>. Acesso em: 28 fev. 2025.

GONÇALVES, L. S. *et al.*. 2023. *The effects of different exercise training types on body composition and physical performance in older adults with sarcopenic obesity: a systematic review and meta-analysis*. **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 27, n. 11, p. 1076-1090. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12603-023-2018-6>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. *et al.*. 2017. *Obesity*. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 03, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

HABEGGER, K. M. *et al.*. 2010. *The metabolic actions of glucagon revisited*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 06, n. 12, p. 689-697. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.187>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

HINOKIO, Y. *et al.*. 1999. *Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with*

diabetic complications. **Diabetologia**, v. 42, p. 995-998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s001250051258>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

HINTZSCHE, H. *et al.*. 2017. Destino dos micronúcleos e células micronucleadas. **Pesquisa/Revisões de Mutações em Pesquisa de Mutação**, v. 771, p. 85-98.

HOLST, J. J.. 2022. *Glucagon and other proglucagon-derived peptides in the pathogenesis of obesity*. **Frontiers in Nutrition**, v. 09, p. 964406. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.964406>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

HORN R. C. *et al.*. 2017. *Obesity, bariatric surgery and oxidative stress*. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, p. 03. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.229>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

JAVED, A. *et al.*. 2015. Desempenho diagnóstico do índice de massa corporal na identificação da obesidade definida pela adiposidade corporal em crianças e adolescentes: revisão sistemática e metanálise. **Pediatric Obesity**. v. 10, p. 234-244. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/ijpo.242>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

LEE, M. J. *et al.*. 2010. Remodelamento do tecido adiposo na fisiopatologia da obesidade. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 13 n. 04 p. 371-376. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/mco.0b013e32833aabef>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

MAHMOUD, A. M. 2022. Uma visão geral da epigenética na obesidade: o papel do estilo de vida e das intervenções terapêuticas. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 03, p. 1341. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms23031341>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

MARTINEZ, J. A.. 2000. Regulação do peso corporal: causas da obesidade. **Anais da Sociedade de Nutrição**, v. 59, n. 03, p. 337-345. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/s0029665100000380>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

MCALLISTER, E. J. *et al.*. 2009. Dez putativos contribuintes para a epidemia de obesidade. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 49, p. 868–913. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408390903372599>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2024. Cenário da obesidade no Brasil. **Boletim epidemiológico**, v. 55, p. 05. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-07.pdf>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

NASCIMENTO, C. *et al.*. 2021. *The effects of combined physical exercise on serum redox biomarkers and leukocyte DNA damage of obese women*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, n. 01, p. 6638420. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6638420>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

NAVES, A.. 2008. Regulação funcional da obesidade. **Conscientiae Saúde**, v. 06, n. 01 p. 189-200. Disponível em: <https://doi.org/10.5585/conssaude.v6i1.926>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

NG, C. L. W. *et al.*. 2010. Diferença mínima entre exercícios aeróbicos e resistidos progressivos no perfil metabólico e na aptidão física em idosos com diabetes mellitus: um estudo randomizado. **Revista de Fisioterapia**, v. 56, n. 03, p. 163-170. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1836-9553\(10\)70021-7](https://doi.org/10.1016/s1836-9553(10)70021-7)>. Acesso em: 01 jul. 2025.

OMS. 2022. **Obesidade e sobrepeso**. Genebra, Suíça: WHO (World Health Organization). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 28/02/2025.

PAES, S. T. *et al.*. 2015. *Metabolic effects of exercise on childhood obesity: a current view*. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, p. 122-129. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.002>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

PEREIRA, R. M. *et al.*. 2019. O treinamento de força de curto prazo reduz a gliconeogênese e a DHGNA em camundongos obesos. **Jornal de Endocrinologia**, v. 241, n. 01, p. 59-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/joe-18-0567>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

PHILLIPS, S. M. *et al.*. 2023. A maioria do exercício resistido como forma primária de exercício para a saúde. **Jornal de Saúde e Fitness da ACSM** v. 27, n. 06, p. 19-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1249/FIT.0000000000000916>>. Acesso em: 01 jul.

2025.

REDINGER R. N.. 2007. A fisiopatologia da obesidade e suas manifestações clínicas. **Gastroenterol Hepatol (NY)**, v. 03, n. 11, p. 856-863. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3104148/>. Acesso em: 01 jul. 2025.

RIBEIRO, M. M. A. 1997. Expressão gênica e metilação do DNA: causa ou consequência? **Agroforum: Revista da Escola Superior Agrária de Castelo Branco**, p. 09-14. Disponível em: <https://repositorio.ipcb.pt/entities/publication/50ea4478-e0bc-4305-88e5-3677591d5898> . Acesso em: 01 jul. 2025.

RODRIGUES, A. M. *et al.*. 2003. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 04, p. 398-409. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000400012>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

ROSINI, T. C. *et al.*. 2012. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 03, p. 383-387. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300021>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

RUBINO, F. *et al.*. 2025. Definição e critérios diagnósticos da obesidade clínica. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 13, n. 03, p. 221-262. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00316-4)>. Acesso em: 01 jul. 2025.

SANTOS, C. N.; ROMANHOLO, R. A.. 2008. Treinamento resistido de musculação para o controle de peso de mulheres entre 18 e 30 anos de idade de uma academia do município de Cacoal-RO. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 02, n. 12, p. 584-587. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/issue/archive>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

SCHURT, A. *et al.*. 2016. Exercício contra resistência e sua eficácia no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática. **RBONE (Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento)**, v. 10, n. 59, p. 215-223. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/415>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

SHETTIGAR S. K. *et al.*. 2012. *Elevated micronuclei frequency in type 2 diabetes with high glycosylated hemoglobin*. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 95, n. 02, p. 246-250. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.025>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

SOARES, J. P. *et al.*. 2015. *Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes*. **Age**, v. 37, p. 01-12. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11357-015-9799-4>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

URDAMPILLETA, A. *et al.*. 2012. *Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity*. **Jornal de Fisiologia e Bioquímica**, v. 68, p. 289-304. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13105-011-0115-1>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

VELLOSO, L. A.. 2009. *The brain is the conductor: diet-induced inflammation overlapping physiological control of body mass and metabolism*. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 151-158. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000200006>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

WAGNER, K. *et al.*. 2011. *Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA damage*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1229, n. 01, p. 115-123. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06106.x>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A.. 2010. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 185-219. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100024>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

WILLIAMS, E. P. *et al.*. 2015. Sobrepeso e obesidade: prevalência, consequências e causas de um crescente problema de saúde pública. **Curr. Obes.**, v. 04, p 363-370. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

WLODARCZYK, M.; NOWICKA, G.. 2019. Obesidade, danos ao DNA e desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 20, n. 05 p. 1146. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms20051146>>. Acesso em: 01 jul. 2025.

ANEXOS

Anexo A – Parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)

31/07/2023, 14:07

https://sig.unila.edu.br/sipac/protocolo/documento/documento_visualizacao.jsf?idDoc=788877

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO Nº 5 / 2023 / CEUA (10.01.05.19.05)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 31 de julho de 2023.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - UNILA

Certificamos que a proposta intitulada "Exercício físico em camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica: efeitos no material genético e metabolismo" - protocolada com o número 23422.013424/2023-73, sob a responsabilidade do docente **Jean Francesco Vettorazzi**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro, de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Integração Latinoamericana (UNILA), na reunião do dia 19 de julho de 2023.

Vigência do projeto	Setembro de 2023 a agosto de 2025
Espécie/Linhagem	Camundongo (<i>Mus musculus</i>) / Linhagem C57BL6
Número de animais	40
Peso/Idade	20 a 22 g / 30 dias
Sexo	Machos - Fêmeas
Origem	Biotério Central da UNIOESTE - Campus Cascavel

(Assinado digitalmente em 31/07/2023 11:18)

FLAVIO LUIZ TAVARES
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
ILACVN (10.01.06.03.04)
Matrícula: 1655845

Processo Associado: 23422.013424/2023-73

Visualize o documento original em <https://sig.unila.edu.br/public/documentos/index.jsp>
informando seu número: **5**, ano: **2023**, tipo: **CERTIFICADO**, data de emissão: **31/07/2023** e o
código de verificação: **8dd1a201df**

Anexo B – Certificado de conclusão do curso de manejo de animais de laboratório da UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Pró-Reitoria de Extensão

Certificado

Certificamos que Jessica Sabrina Canedo da Silva Sumensse
CPF 103.762.779-20

atuiu como Participante do(a) Curso de Manejo de Animais de Laboratório para Alunos de Graduação - Edição X - 2023
realizado no período de 14/08/2023 a 25/09/2023

Carga horária: 45 horas, com aproveitamento

Esta atividade está amparada pelo Projeto de Extensão intitulado: Curso de manejo de animais de laboratório para alunos de graduação

TÓPICOS ABORDADOS

1. Legislação e Ética na utilização de animais de laboratório - Uso dos 3Rs e as alternativas para o uso de animais no ensino e pesquisa;
2. Classificação de biotérios e seu papel na universidade - Manejo das principais espécies de animais de laboratório - Etologia e enriquecimento ambiental – Biossegurança;
3. Edificação, barreiras físicas, controle ambiental (macro e microambiente), sanidade e genética de animais de laboratório e sua influência na pesquisa;
4. Vias de administração e coleta de material;
5. Analgesia, anestesia, cuidados nos procedimentos experimentais invasivos e pós-operatório;
6. Eutanásia e descarte de resíduos biológicos.

Coordenador: Carlos Rogerio Tonussi
Protocolo: 202300875

Este certificado dispensa assinatura
UFSC - PROEX
Campus Reitor João David Ferreira Lima
Florianópolis - Santa Catarina - Brasil
CNPJ: 83.899.526/0001-82

A autenticidade do documento pode ser verificada no site: <http://autenticidade.ufsc.br>, informando a chave: CERT-6679-8304-1655-3134