

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

CATARINA DENISE ENTRINGER CONTREIRO

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A
MORFOLOGIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS
OBESOS**

VITÓRIA
2017

CATARINA DENISE ENTRINGER CONTREIRO

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A
MORFOLOGIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS
OBESOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção de título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Ferreira.

VITÓRIA

2017

CATARINA DENISE ENTRINGER CONTREIRO

EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A MORFOLOGIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS OBESOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr Lucas Guimarães Ferreira (orientador)

Profa. Dra. Ana Paula Lima Leopoldo

Profa. Dra. Márcia Regina Holanda da Cunha

Dedico este trabalho:

Ao meu pai, Paulo Roberto Contreiro,
especialmente por ser um grande exemplo de persistência para mim.

À minha mãe, Lourdes Ventorim Entringer Contreiro,
por ser um grande exemplo de força.

À minha vó, Catharina Lorenzoni Entringer (in memoriam),
por todos os conselhos cheios de amor e sabedoria.

Ao meu namorado, Felipe Rosa Messias,
por acreditar tanto em mim e ser um grande incentivador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Lucas Guimarães Ferreira pela oportunidade, ensinamentos e por toda compreensão prestada durante essa caminhada, que foi fundamental para a realização desse trabalho.

Agradeço a Profa. Dra. Ana Paula Lima Leopoldo e Profa. Dra. Márcia Regina Holanda da Cunha pelo conhecimento compartilhado e por todas as contribuições com o trabalho.

Ao Prof. Dr. André Soares Leopoldo, por toda solicitude durante toda a execução do trabalho e toda disposição para esclarecimento de dúvidas.

As técnicas do laboratório histotécnico da UFES, Luccienne Oliveira, Viviane Meneguzzi e Rafaela A. Araujo, por toda a contribuição para a realização da técnica de histologia.

Ao Alexandre Barroso e Andressa Damiani, por todo apoio e por terem tornado a caminhada muito mais leve.

Ao Leonardo Carvalho Caldas, que me ajudou diversas vezes e todas essas vezes sempre muito prestativo. Ao Wagner e Bettina por terem contribuído para a execução do projeto.

À todos os amigos do laboratório, LAFIBE.

À minha tia Dete Entringer, por ser uma segunda mãe para mim. À toda minha família que tanto me incentivam e foram fundamentais para a realização desse trabalho.

Agradeço imensamente a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho. Obrigada!

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo de gordura no organismo, causando danos à saúde do indivíduo. O tratamento da obesidade varia de acordo com a gravidade da doença, no entanto, alimentação saudável com restrição calórica e atividade física são estratégias usadas nesse processo. Os efeitos benéficos da atividade física regular são relacionados com adaptações que ocorrem em diversos órgãos do corpo, dentre os quais o músculo esquelético. Os efeitos da obesidade na hipertrofia muscular esquelética induzida pelo treinamento de força não são bem compreendidos. Esclarecer os mecanismos de interação é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento da obesidade. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da obesidade associada ao treinamento de força na morfologia do músculo esquelético. Para tanto, 58 ratos *Wistar* machos foram randomizados em dois grupos: controle, alimentados com dieta padrão (C) e obeso, alimentados com dieta hiperlipídica (49,2% de gordura) (Ob). O protocolo experimental consistiu de 28 semanas, sendo dividido em três momentos: M1) indução à obesidade; M2) manutenção da obesidade e; M3) protocolo de treinamento de força. Após o período de manutenção da obesidade, os animais foram randomizados em mais dois grupos. Dessa forma, o estudo foi composto por quatro grupos: controle sedentário (CS), controle submetido ao protocolo de treinamento de força (CTF), obeso sedentário (ObS) e obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (ObTF). O treinamento de força foi realizado em escada adaptada para ratos, 3 vezes por semana, durante 10 semanas. A dieta hiperlipídica foi eficiente para induzir os animais à obesidade na segunda semana do protocolo experimental, iniciando o período de exposição à obesidade. O peso dos músculos sóleo, tibial e FHL foram maiores no grupo ObTF em relação ao grupo CTF, entretanto o protocolo de treinamento não promoveu hipertrofia na área de secção transversa dos músculos FHL e plantar. O protocolo de treinamento utilizado foi eficiente para aumentar a força absoluta nos grupos treinados, mas a capacidade de produzir força parece ser prejudicada na obesidade quando avaliada a força relativa. Ao início do treinamento o grupo ObTF já apresentava menor força relativa em comparação ao grupo ObS, essa diferença se manteve após o protocolo de treinamento. O treinamento foi eficiente para promover

alterações positivas no peso corporal e acúmulo de gordura nos animais treinados. O ganho de peso corporal foi menor nos grupos submetidos ao treinamento de força em comparação aos grupos sedentários (ObTF vs ObS; CTF vs CS). O grupo ObTF apresentou menor gordura corporal total e índice de adiposidade em relação ao grupo ObS.

Palavras-chave: obesidade, músculo esquelético, treinamento de força, hipertrofia muscular.

ABSTRACT

Obesity is a chronic multifactorial disease characterized by accumulation of fat in the body, causing damage to the health of the individual. The treatment of obesity varies according to the severity of the disease, however, healthy eating with caloric restriction and physical activity are strategies used in this process. The beneficial effects of regular physical activity are related to adaptations that occur in various organs of the body, including skeletal muscle. The effects of obesity on skeletal muscle hypertrophy induced by strength training are not well understood. Clarifying the interaction mechanisms is fundamental for the development of new approaches in the treatment of obesity. The objective of the present study was to evaluate the effect of obesity associated with strength training on skeletal muscle morphology. For this, 58 male Wistar rats were randomized into two groups: control, fed standard diet (C), and obese, fed a high fat diet (49.2% fat) (Ob). The experimental protocol consisted of 28 weeks, being divided into three moments: M1) induction to obesity; M2) maintenance of obesity and; M3) strength training protocol. After the maintenance of obesity period, the animals were randomized into two new groups. Thus, the study was composed of four groups: sedentary control (CS), control submitted to the strength training protocol (CTF), obese sedentary (ObS) and obese submitted to strength training protocol (ObTF). Strength training was performed on a mouse ladder 3 times a week for 10 weeks. The hyperlipid diet was efficient to induce animals to obesity in the second week of the experimental protocol, initiating the period of exposure to obesity. The weight of the soleus, tibial and FHL muscles were higher in the ObTF group compared to the CTF group, however the training protocol did not promote hypertrophy in the cross-sectional area of the FHL and plantar muscles. The training protocol used was efficient to increase the absolute strength in the trained groups, but the capacity to produce strength seems to be impaired in obesity when relative strength was evaluated. At the beginning of the training, the ObTF group already had lower relative strength compared to the ObTF group, this difference was maintained after the training protocol. The training was efficient to promote positive changes in body weight and accumulation of fat in trained animals. Body weight gain was lower in the groups submitted to strength

training compared to sedentary groups (ObTF vs ObS, CTF vs CS). The ObTF group presented lower total body fat and adiposity index in relation to the ObS group.

Key words: obesity, skeletal muscle, strength training, muscular hypertrophy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da via Akt-mTOR.	18
Figura 2 - Representação esquemática do delineamento experimental.	23
Figura 3 - Representação esquemática dos grupos experimentais.	24
Figura 4 - Representação esquemática do critério utilizado para composição dos grupos.	25
Figura 5 - Imagem da escada utilizada para o protocolo de treinamento.	26
Figura 6 - Evolução do peso corporal durante 16 semanas de protocolo experimental.	31
Figura 7 - Evolução do peso corporal durante o período de treinamento.	33
Figura 8 – Cortes histológicos do músculo FHL.	38
Figura 9 - Efeito do protocolo experimental na área de secção transversa no músculo FHL.	38
Figura 10 – Cortes histológicos do músculo plantar.	39
Figura 11 - Efeito do protocolo experimental na área de secção transversa no músculo plantar.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição nutricional das dietas (%).	22
Tabela 2 - Perfil nutricional durante as 16 semanas iniciais do protocolo experimental.	32
Tabela 3 - Perfil nutricional dos grupos experimentais durante o protocolo de treinamento.	34
Tabela 4 - Características gerais dos animais no período de treinamento.	35
Tabela 5 - Dados de desempenho de força.	36
Tabela 6 - Dados morfométricos.	37

LISTA DE SIGLAS

4E-BP1: *Initiation factor 4E-binding protein*

Akt: *Protein Kinase B*

ANOVA: Análise de Variância

AST: Área de Secção Transversa

C: Controle

CM: Carga Máxima

CS: Controle Sedentário

CTF: Controle submetido ao protocolo de treinamento de força

DP: Desvio Padrão

eIF4G: *Eucaryotic Translation Initiation Factor 4G*

FHL: *Flexor hallucis longus*

IA: Ingestão Alimentar

IC: Intervalo de Confiança

IGF-1: *Insulin-like growth factor I*

IRS: *Insulin receptor substrate*

GC: Gordura Corporal

M1: Indução à obesidade

M2: Exposição à obesidade

M3: Protocolo de treinamento de força

mTOR: *Mammalian Target of Rapamycin*

n: Número

Ob: Obeso

ObS: Obeso Sedentário

ObTF: Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força

OMS: Organização Mundial da Saúde

p70^{S6K}: *Protein 70 S6 kinase*

PC: Peso Corporal

PCI: Peso Corporal Inicial

PCF: Peso Corporal Final

PDK1: *Phosphoinositide dependent protein kinase 1*

PI3K: *Phosphoinositide 3-Kinase*

PRAS40: *Proline Rich AKT Substrate of 40 kDa*

PS: Ponto de Separação

Rheb: *Ras homologue enriched in brain*

Ser²⁴⁴⁸: Serina²⁴⁴⁸

TCM: Teste de Carga Máxima

TMB: Taxa Metabólica Basal

TSC2: *Inhibitor tuberous sclerosis complex 2*

TF: Treinamento de Força

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBESIDADE	15
1.2 MÚSCULO ESQUELÉTICO E HIPERTROFIA.....	16
1.3 OBESIDADE E EFEITOS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO	19
2 MATERIAL E MÉTODOS	21
2.1 APROVAÇÃO ÉTICA	21
2.2 ANIMAIS E TRATAMENTO.....	21
2.3 CONSUMO ALIMENTAR	21
2.4 COMPOSIÇÃO DAS DIETAS	21
2.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	23
2.6 REDISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS.....	23
2.7 PROTOCOLO DE TREINAMENTO.....	25
2.8 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	27
2.9 COLETA E ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA	27
2.10 ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	28
2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
3 RESULTADOS	30
3.1 COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS	30
3.2 EFEITO DA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA OBESIDADE	30
3.2.1 Peso corporal	30
3.2.2 Avaliação nutricional	31
3.3 EFEITO DO PROTOCOLO DE TREINAMENTO	32
3.3.1 Peso corporal	32
3.3.2 Avaliação Nutricional.....	33
3.3.3 Desempenho de força	35

3.3.4 Dados morfométricos	36
3.3.5 Análise histológica.....	37
4 DISCUSSÃO	40
5 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

A prevalência de sobrepeso e obesidade vêm crescendo rápido e mundialmente, sendo considerado um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016). Atualmente, mais de 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso, sendo mais de 600 milhões indivíduos obesos em âmbito mundial (WHO, 2016). No Brasil, 53,8% da população adulta apresenta excesso de peso e 18,9% apresentam obesidade (BRASIL, 2015). Entre 2006 e 2016, o índice de brasileiros com a doença aumentou em 60%, de 11,8% para 18,9% (BRASIL, 2015). O tratamento da obesidade envolve prescrição dietética e reeducação alimentar, além da prescrição de exercícios físicos, podendo ser associados ao tratamento farmacológico e acompanhamento psicológico (FOCK; KHOO, 2013; MILLER, 2001).

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo aumento de tecido adiposo, causando danos à saúde do indivíduo (WHO, 2016). A etiologia da obesidade é influenciada pela interação de diversos fatores: genéticos, metabólicos, psicológicos, comportamentais e ambientais. As influências comportamentais e ambientais, caracterizadas por dietas hipercalóricas, diminuição do gasto energético ou a combinação de ambos, parecem ser os principais contribuintes para a epidemia da obesidade (STEIN; COLDITZ, 2004; WHO, 2016).

É considerada um fator de risco relevante para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral) e diabetes mellitus tipo 2, além de estar associada com o aumento das taxas de morbimortalidade e redução na expectativa de vida (FONTAINE et al., 2017; OUCHI et al., 2012; POIRIER et al., 2006; WILSON et al., 2002).

O tecido adiposo não é considerado apenas um reservatório de energia, ele também funciona como um órgão endócrino que secreta substâncias bioativas que possuem atividades pró ou antiinflamatórias. A produção desregulada dessas substâncias causadas pelo excesso de adiposidade leva a um estado inflamatório

crônico que contribui para o desenvolvimento das doenças relacionadas à obesidade, especialmente a disfunção metabólica (HOTAMISLIGIL, 2005; OUCHI et al., 2012).

O exercício físico é apontado como estratégia eficiente na prevenção e tratamento da obesidade, principalmente na obesidade causada por alta ingestão calórica e estilo de vida sedentário (CIABATTARI; DAL PAI; DAL PAI, 2005; TORRES-LEAL; CAPITANI; TIRAPEGUI, 2009). Os benefícios da atividade física regular são relacionados com adaptações que ocorrem em diversos órgãos do corpo, dentre os quais o músculo esquelético. No que se refere ao aumento da síntese proteica e hipertrofia muscular esquelética, destaca-se o treinamento de força (BAAR; ESSER, 1999; FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008; ROCKL et al., 2007). O *American College of Sports Medicine* inclui o treinamento de força como estratégia auxiliar no emagrecimento, objetivando melhorar a capacidade funcional pelo aumento da força e potência muscular, aumentando o gasto energético diário (JAKICIC et al., 2001).

1.2 MÚSCULO ESQUELÉTICO E HIPERTROFIA

O músculo esquelético compreende cerca de 40% do peso corporal, constituído por 50 a 75% de todas as proteínas corpóreas, sendo importante para o desenvolvimento de força e locomoção (SITNICK; BODINE; RUTLEDGE, 2009). O aumento do músculo esquelético está relacionado com o aumento da massa óssea e, conseqüentemente, com a redução do risco de fraturas (KAWAO et al., 2014). É um tecido metabolicamente ativo que desempenha um papel crítico no metabolismo das proteínas, sendo o principal reservatório de aminoácidos para manter a síntese em tecidos e órgãos vitais (DRUMMOND et al., 2009; WOLFE, 2006).

Além disso, o músculo esquelético é fundamental para a manutenção da homeostase da glicose e oxidação de gordura (SLENTZ et al., 2009; SITNICK; BODINE; RUTLEDGE, 2009). Em repouso, a oxidação da gordura contribui consideravelmente para as necessidades energéticas, mas fatores que diminuem a capacidade de oxidação no músculo esquelético podem levar a alterações na adiposidade corporal e homeostase da massa gorda (SLENTZ et al., 2009).

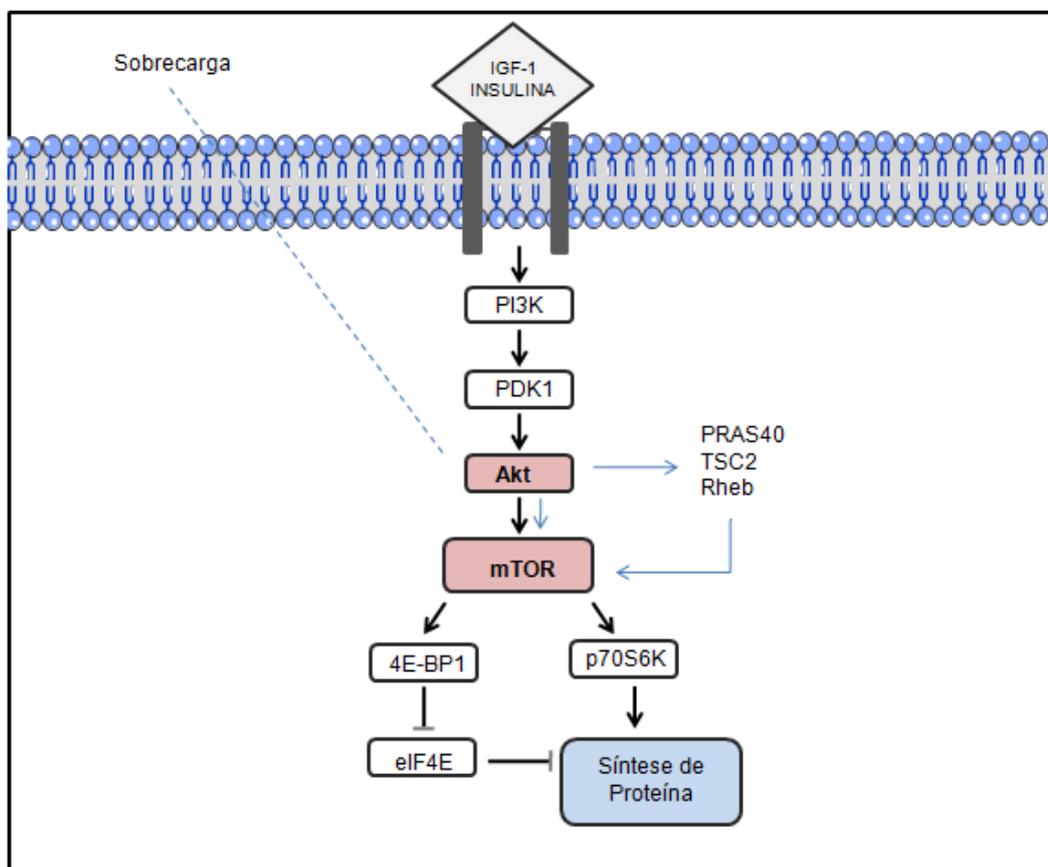
O músculo esquelético é altamente plástico, sendo capaz de modificar sua estrutura e/ou fenótipo através da regulação de vias de sinalização celular que controlam a taxa de síntese e degradação proteica (BAEHR; TUNZI; BODINE, 2014; LOENNEKE, 2012; NAVE et al., 1999). A hipertrofia muscular esquelética ocorre quando, de forma crônica, a taxa de síntese de proteínas é maior que a taxa de degradação, sendo caracterizada pelo aumento da área de secção transversa das fibras musculares (GLASS, 2005; SCHIAFFINO et al., 2013). O aumento e/ou até mesmo a manutenção da massa muscular esquelética é essencial para uma vida saudável (LOENNEKE, 2012).

A proteína intracelular *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), através de seus alvos *Protein 70 S6 kinase* (p70^{S6K}) e *initiation factor 4E-binding protein* (4E-BP1), é um regulador chave para a síntese de proteínas e hipertrofia das células musculares esqueléticas, sendo estimulada principalmente por exercícios de força (BODINE et al., 2001; BOLSTER et al., 2003; KUBICA et al., 2008; MIYAZAKI; ESSER, 2009; ROMMEL et al., 2001). Inicialmente, Baar e Esser (1999) mostraram que a via mTOR pode estar associada a aumentos na massa muscular a longo prazo, devido à correlação positiva entre a fosforilação da p70^{S6K} e o aumento de massa muscular após 6 semanas de estimulação elétrica nos músculos de membros posteriores de roedores. Comprovando os resultados encontrados, Bodine et al (2001), utilizando rapamicina, um potente inibidor da mTOR, encontraram prejuízo na hipertrofia muscular esquelética após sobrecarga funcional em roedores.

Além disso, os autores mostraram que a ativação da *Protein Kinase B* (Akt) parece ser um determinante crucial dos processos de sinalização celular envolvidos com a síntese proteica muscular, sendo sua ativação suficiente para gerar hipertrofia (BODINE et al., 2001; BOLSTER et al., 2003). Parte dos mecanismos envolvidos na ativação da Akt inclui estímulos extracelulares como a insulina e o *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) (BODINE et al., 2001; BOLSTER et al., 2003; GLASS, 2003; WACKERHAGE, 2014). Os hormônios IGF-1 e insulina se ligam a seus receptores de membrana, ocasionando a ativação do *Insulin receptor substrate* (IRS), ativando, por sua vez, a proteína *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K). Dando sequência à vida de sinalização. A PI3K fosforila *Phosphoinositide dependent protein kinase 1* (PDK1), diretamente ativando a Akt, ou de forma indireta, através da fosforilação de *Proline Rich AKT Substrate of 40 kDa* (PRAS40), *Inhibitor tuberous sclerosis*

complex 2 (TSC2) e Ras homologue enriched in brain (Rheb), da mTOR. Uma vez ativada, a mTOR estimula a síntese proteica por meio das proteínas reguladoras P70^{S6K}, 4E-BP1 e *Eucaryotic Translation Initiation Factor 4G (eIF4G)* (GLASS, 2003; NAVE et al., 1999; ROCKL et al., 2007; WACKERHAGE, 2014). Um modelo simplificado dessa via está representado na figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática da via Akt-mTOR.



Embora a via de sinalização IGF1-PI3K-Akt-mTOR seja importante para a síntese proteica, estudos mostram que a ativação da mTOR em resposta à sobrecarga mecânica acontece por mecanismos independentes dessa via (MIYAZAKI et al., 2011; SCHIAFFINO et al., 2013; SPANGENBURG et al., 2008). Spangenburg et al. (2008), utilizando animais transgênicos para o receptor de IGF-1, na qual o músculo esquelético não consegue responder aos hormônios IGF-1 e insulina, demonstraram que a sinalização mediada pelo receptor de IGF-1 não é

necessária para ativação da mTOR e para induzir a hipertrofia do músculo esquelético após sobrecarga funcional.

Em pessoas obesas, foi relatado uma menor quantidade de massa muscular e/ou um menor ganho de massa muscular (JANSSEN et al., 2000; PATTERSON et al., 2002). Além disso, estudos recentes demonstram prejuízo na capacidade de regeneração do músculo esquelético em resposta aos exercícios de força em ratos obesos (AKHMEDOV; BERDEAUX, 2013). Entretanto, os efeitos da obesidade sobre a síntese proteica no músculo esquelético e hipertrofia muscular em resposta à sobrecarga ainda não são bem compreendidos (PAPASANI et al., 2010).

1.3 OBESIDADE E EFEITOS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Katta et al. (2010) demonstraram que a fosforilação da p70^{S6K} é diminuída em ratos Zucker com obesidade genética após uma sessão de estimulação elétrica em comparação ao controle. Corroborando com os resultados encontrados, Paturi et al. (2010) demonstraram prejuízo na hipertrofia muscular esquelética após 8 semanas de sobrecarga funcional (modelo de ablação cirúrgica unilateral) em ratos Zucker obesos. Sitnick et al. (2009), por sua vez, encontraram uma diminuição na fosforilação da Akt e P70^{S6K}, 14 e 30 dias após sobrecarga funcional (ablação cirúrgica) em ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica, sugerindo que a obesidade pode ser um fator negativo para hipertrofia muscular induzida por sobrecarga mecânica.

A maioria dos estudos que investigam o efeito da obesidade sobre a hipertrofia muscular esquelética consideram as alterações nas cascatas de sinalização intracelular, porém, podem existir diferenças entre essas alterações e as modificações nas taxas de síntese proteica no músculo esquelético em resposta ao exercício físico (KUMAR et al., 2009). É importante ressaltar, ainda, que estudos anteriores que avaliaram o efeito da obesidade sobre a hipertrofia muscular esquelética induzida por sobrecarga utilizaram modelo de ablação cirúrgica ou estimulação elétrica, que promovem estímulo hipertrófico muito acentuado, porém distinto aos observados em modelos de treinamento, que mais se assemelham às adaptações observadas em seres humanos.

Esclarecer os mecanismos de interação entre a obesidade e a hipertrofia do músculo esquelético é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento da obesidade. Nesse contexto, o objetivo desse estudo é avaliar o efeito do treinamento de força na morfologia do músculo esquelético em ratos obesos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 APROVAÇÃO ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo, sob o número de parecer 16/2016.

2.2 ANIMAIS E TRATAMENTO

Foram utilizados 58 ratos *Wistar*, com 30 dias de idade e peso inicial de aproximadamente 150g, fornecidos pelo Biotério Central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais em ambiente controlado com temperatura a $24 \pm 2^\circ\text{C}$, umidade $55 \pm 5\%$ e ciclo claro/escuro invertido de 12 horas.

2.3 CONSUMO ALIMENTAR

Os animais receberam 40g de ração diariamente e após 24 horas a quantidade não ingerida foi mensurada. Os animais controle receberam dieta padrão e os animais obesos receberam dieta hiperlipídica insaturada (conforme descrito na seção a seguir). A oferta de água foi *ad libitum*.

2.4 COMPOSIÇÃO DAS DIETAS

A composição nutricional das rações padrão e hiperlipídicas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Composição nutricional das dietas (%).

Componentes	Dietas	
	Padrão	Hiperlipídica
Proteína	22,0	20,0
Carboidrato	40,8	26,4
Gordura	4,5	20,0
Vitaminas e Minerais	12,2	12,1
Fibras	8,0	9,0
Umidade	12,5	12,5
Calorias (Kcal/g)	2,92	3,65
Calorias da proteína (%)	30,2	21,9
Calorias do carboidrato (%)	55,9	28,9
Calorias da gordura (%)	13,9	49,2

Os animais C receberam dieta padrão para roedores contendo 13,9% das calorias provenientes de gordura, 55,9% de carboidratos e 30,2% de proteínas (Nuvilab CR1-Nuvital[®], Colombo, Paraná, Brasil). Os ingredientes que compõem a ração padrão são: milho integral moído, farelo de soja, farelo de trigo, carbonato de cálcio, fosfato bicálcico, cloreto de sódio, *premix* vitamínico mineral e aminoácidos.

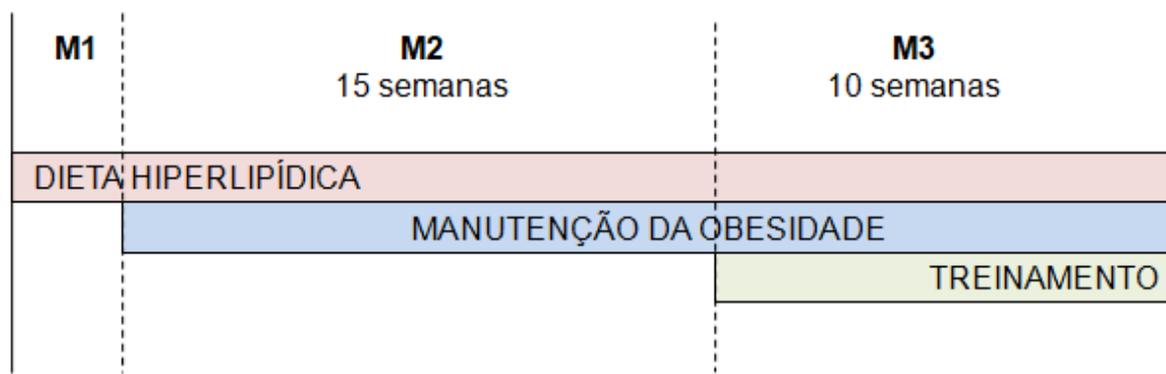
Os animais Ob receberam dieta hiperlipídica contendo 49,2% das calorias provenientes de gordura, 28,9% de carboidratos e 21,9% de proteínas (RC Focus 2413, 2414, 2415 e 2416, Agroceres[®], Rio Claro, São Paulo, Brasil). As rações hiperlipídicas são compostas pelos seguintes ingredientes: cloreto de sódio, caseína, soro de leite em pó, concentrado protéico de soja, milho integral moído, farinha de bolacha, fosfato bicálcico, carbonato de cálcio, óleo de milho, aditivos emulsificante e antioxidante, suplemento mineral e vitamínico. Os animais Ob receberam um ciclo de quatro sabores da dieta, na qual a composição nutricional era a mesma, exceto os aditivos flavorizantes (queijo, bacon, chocolate e baunilha). A dieta hiperlipídica foi fornecida durante todo o protocolo experimental.

2.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Após um período de sete dias para aclimatação, os animais foram randomicamente distribuídos em dois grupos (29 animais para cada grupo): 1) controle (C); e 2) obeso (Ob).

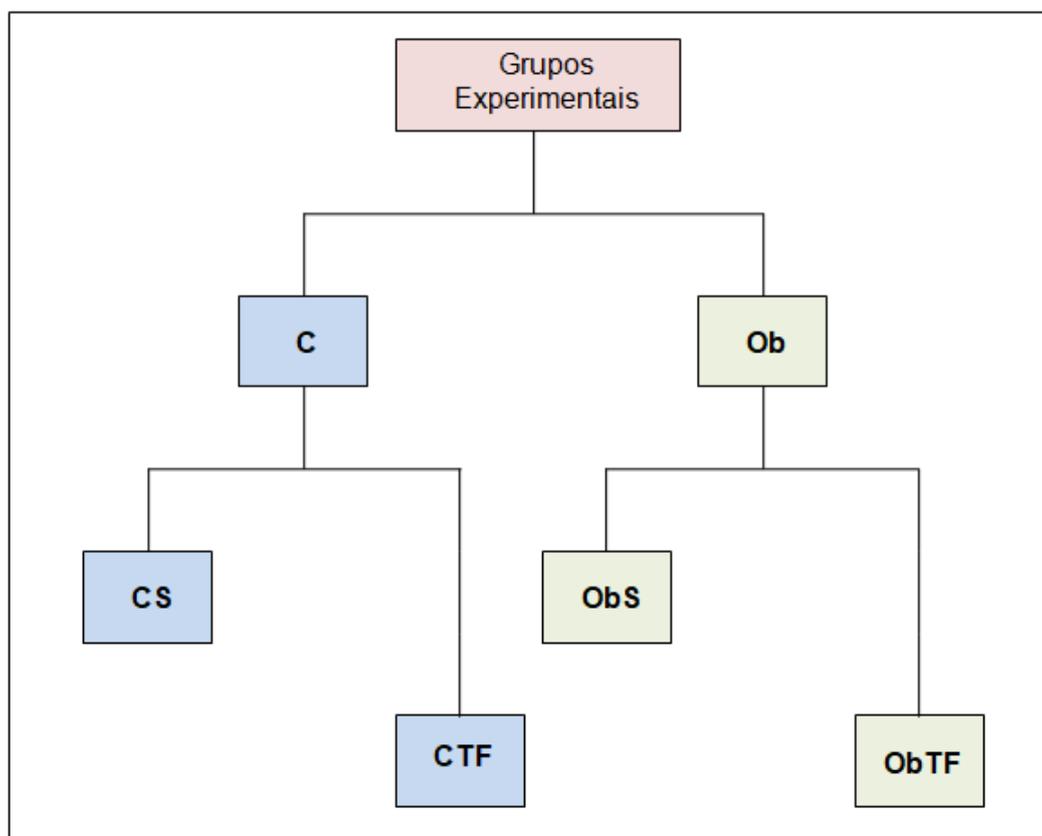
O protocolo experimental consistiu em 26 semanas, sendo dividido em três momentos, conforme demonstrado na Figura 2. O momento 1 (M1) foi o período de indução à obesidade. Quando o valor médio do peso corporal dos grupos experimentais C e Ob apresentaram diferença estatística foi caracterizado o momento inicial da obesidade. Após a indução, os animais foram mantidos sob as mesmas condições durante 15 semanas consecutivas para manutenção da obesidade, classificando o momento 2 (M2). O protocolo de treinamento, realizado durante 10 semanas, determina o momento 3 (M3).

Figura 2 - Representação esquemática do delineamento experimental.



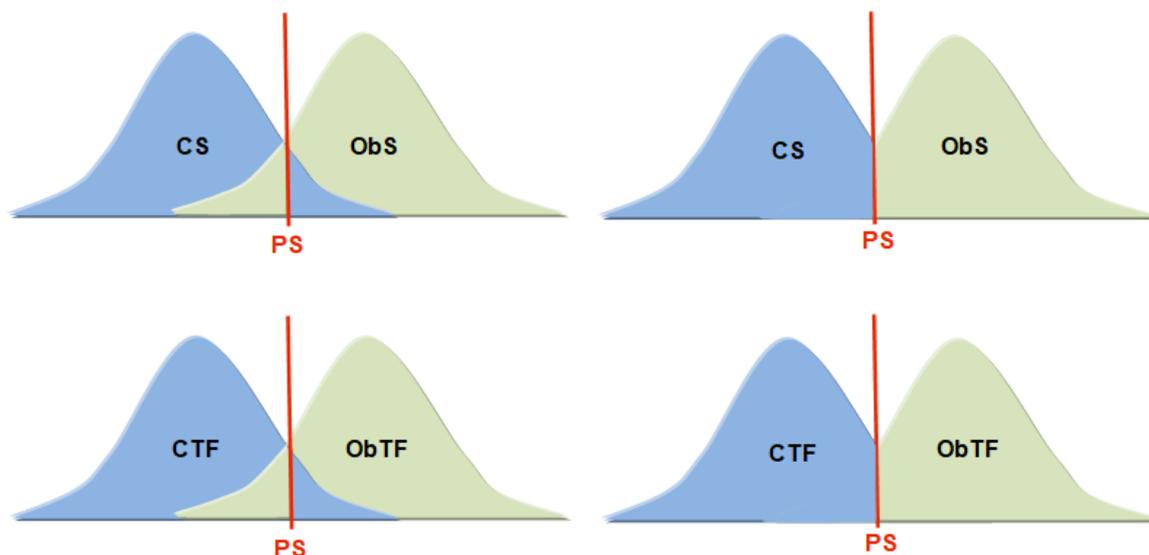
2.6 REDISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS

Após o M2, os animais foram randomicamente distribuídos em mais dois grupos (Figura 3), sendo assim, no M3, o estudo apresentou quatro grupos experimentais: controle sedentário (CS), controle submetido ao protocolo de treinamento de força (CTF), obeso sedentário (ObS) e obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (ObTF).

Figura 3 - Representação esquemática dos grupos experimentais.

Para um mesmo tratamento, os animais podem apresentar respostas variadas, pois na experimentação biológica não é garantido a homogeneidade dos grupos experimentais em resposta a um dado estímulo. Portanto, com a finalidade de constituir grupos homogêneos, foi construído intervalo de confiança de 95%, baseado nas médias da gordura corporal total (GCT) obtida após a eutanásia. Foi construído e aplicado um ponto de separação (PS) para os grupos sedentários (CS e ObS) e um PS para os grupos treinados (CTF e ObTF), na qual consistem em um ponto médio entre o limite superior do grupo CS/CTF e o limite inferior do grupo ObS/ObTF ($[\text{peso mais alto da GCT do grupo CS/CTF} + \text{peso mais baixo da GCT do grupo ObS/ObTF}]/2 = \text{ponto médio para determinação dos grupos}$), conforme a Figura 4. Para interpretação dos resultados foram considerados apenas os animais com características homogêneas, sendo excluídos os animais com peso da GCT acima do PS para os grupos CS/CTF e animais com peso da GCT abaixo do PS para os grupos ObS/ObTF.

Figura 4 - Representação esquemática do critério utilizado para composição dos grupos.



2.7 PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Os grupos CS e ObS não realizaram o protocolo de treinamento. Os grupos CTF e ObTF foram submetidos ao protocolo de treinamento de força realizado em escalada de escada adaptado do estudo de Hornberger e Farrar (2004). O equipamento de treinamento consistia em 1,1m altura, 0,18m de largura, com 2,0cm entre os degraus e 80° de inclinação, no ápice havia uma caixa com dimensões de 20cm x 20cm x 20cm (Figura 5). O peso utilizado no treinamento foi fixado a um anzol de metal e preso por meio de fita adesiva na parte proximal da cauda dos ratos. A subida do animal da base até o topo da escada caracterizava uma série realizada.

Figura 5 - Imagem da escada utilizada para o protocolo de treinamento.



Todos os animais foram familiarizados ao protocolo de treinamento durante 3 dias não consecutivos e, na semana seguinte, realizaram o teste de carga máxima (TCM). O TCM consistiu de uma ou mais séries de subida do animal, sendo a 1ª série com peso equivalente a 50% do peso corporal. A cada série foi acrescentado 30g até que o animal não completasse a subida. O maior peso conduzido com sucesso por toda a escada foi considerado a carga máxima, na qual foi utilizado para a prescrição das intensidades no treinamento. Os animais treinados (CTF e ObTF), foram submetidos ao TCM durante o protocolo de treinamento para reajuste de carga. Ao final do protocolo, todos os animais realizaram o TCM para avaliar a evolução de força no período de treinamento.

O treinamento de força foi realizado três vezes por semana, durante 10 semanas. O protocolo consistiu de quatro séries com 50%, 75%, 90% e 100% de intensidade da carga máxima pré-estabelecida. Após realizarem as 4 séries, os animais foram submetidos a uma 5ª série com 100% da carga máxima pré-

estabelecida mais 30g, com o objetivo de acompanhar a evolução da força e ajustar o peso. O intervalo de recuperação entre as séries foi de 60 segundos.

Para avaliar a evolução de força dos animais foi utilizada a força absoluta, considerando o maior peso conduzido pelo animal, e a força relativa, calculada a partir da divisão do peso conduzido pelo peso corporal do animal

2.8 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Para avaliar o estado nutricional dos animais foi considerado a ingestão calórica, ingestão proteica, eficiência alimentar, peso corporal, gordura corporal total e índice de adiposidade. A ingestão calórica foi obtida através da ingestão alimentar multiplicada pelo valor energético da ração correspondente ao grupo (dieta padrão ou hiperlipídica). Para calcular a ingestão proteica, foi realizada a conversão da quantidade (g) de proteína da ração para a quantidade consumida pela ingestão alimentar. A eficiência alimentar, que tem por finalidade avaliar a capacidade do animal em converter a energia alimentar consumida em peso corporal, foi calculada dividindo o ganho total de peso dos animais pela energia total ingerida (REELLING, 2006). O peso corporal dos animais foi aferido semanalmente. A gordura corporal total foi calculada a partir da soma dos depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal e visceral. O índice de adiposidade foi calculado dividindo a GC pelo peso corporal final e multiplicando por 100 (ROLLS; SHIDE, 1992; TAYLOR; PHILLIPS, 1996).

2.9 COLETA E ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA

Após 48 horas da última sessão de treinamento, os animais foram anestesiados com cloridrato de ketamina (50 mg/kg/ip; Dopalen[®], Sespo Indústria e Comércio Ltda - Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo, Brasil) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg/ip; Anasedan[®], Sespo Indústria e Comércio Ltda - Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo, Brasil). Para realização desse procedimento os

animais foram mantidos em jejum de 12 a 15 horas e eutanasiados por incisão abdominal, com posterior remoção do coração.

Foram retirados os músculos sóleo, plantar, tibial e *flexor hallucis longus* (FHL) da pata traseira esquerda. Os músculos foram pesados em balança analítica e divididos ao meio. Uma parte dos músculos foi colocada em tubos *falcon* contendo solução de formaldeído em 10% e tampão fosfato-salino para fixação do material e análise histológica. A outra parte dos músculos foi submetida à secagem em estufa sob temperatura de $55 \pm 5^\circ\text{C}$ por 48 horas para determinação do teor de água, na qual foi calculada pela seguinte fórmula: $[(\text{peso } in\ natura - \text{ peso seco}) / \text{peso } in\ natura] \times 100\%$.

2.10 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Para preparação da lâmina histológica, o material fixado em formaldeído foi submetido a uma série de etapas: 1) Desidratação: para retirada da água dos tecidos e a substituição por álcool; 2) Diafanização: para substituição do álcool presente nos tecidos por xilol; 3) Impregnação: para substituição do xilol por parafina; 4) Inclusão: para o material ser incluso em blocos de parafina de forma retangular; 5) Corte: onde os blocos de parafina, contendo os tecidos inclusos, foram cortados com 5 micrômetros de espessura no micrótomo. Os cortes foram transferidos para lâminas de vidro apropriadas. Posteriormente, foram submetidas à coloração com hematoxilina e eosina (HE). As lâminas foram fotografadas com microscópio óptico e lente objetiva de aumento de vinte vezes. As imagens foram digitalizadas e analisadas através do software *Image Pro Plus*, versão 3.01. A área de secção transversa (AST) das fibras musculares foi determinada a partir da circunferência de 50 a 150 fibras.

2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados encontrados até o início do treinamento foram submetidos ao teste t de Student. Para a evolução do peso corporal dos animais foi utilizado

ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com o teste *post-hoc* Bonferroni. Para as comparações entre os grupos no final do experimento foi utilizado ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni para dados de distribuição normal, e teste *post-hoc* Holm-Sidak para as amostras não paramétricas. Todos os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão (DP). As conclusões estatísticas foram discutidas ao nível de significância de 5%. Para análise estatística foram utilizados os programas SigmaStat3.5 e *GraphPad Prism* versão 6.01.

3 RESULTADOS

3.1 COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

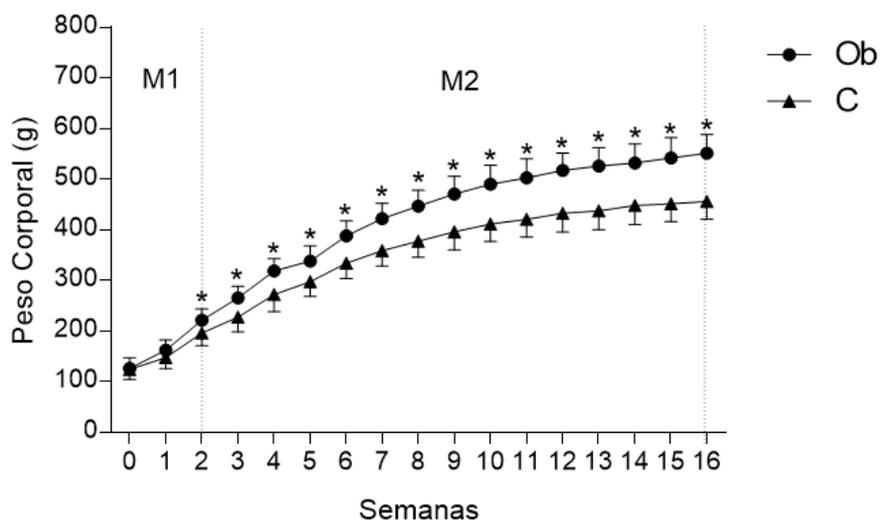
Foram considerados apenas os animais que atenderam ao critério estabelecido. Dessa forma, após a aplicação do PS, o grupo CS foi constituído por dez animais (n=10), o grupo ObS por sete animais (n=7), o grupo CTF por dez animais (n=10) e o grupo ObTF por nove animais (n=9). Para as análises realizadas antes da redistribuição dos grupos foram considerados os animais do grupo CS e CTF para o grupo C, sendo constituído por vinte animais (C, n=20), e os animais do grupo ObS e ObTF para o grupo Ob, sendo utilizado dezesseis animais (Ob, n=16).

3.2 EFEITO DA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA OBESIDADE

3.2.1 Peso corporal

O PC dos animais foi diferente entre o grupo C e Ob a partir da 2ª semana de tratamento, caracterizando o término do período de indução a obesidade e iniciando o período de manutenção. A diferença entre o PC dos animais se manteve durante todo o período de manutenção da obesidade, que consistiu em 15 semanas (Figura 6).

Figura 6 - Evolução do peso corporal durante 16 semanas de protocolo experimental.



Dados expressos em média \pm desvio padrão. C = Controle (n=20); Obeso (n=16). * $p < 0,05$ vs C. ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com o teste *post-hoc* Bonferroni.

3.2.2 Avaliação nutricional

Não foi encontrada diferença na ingestão alimentar entre os grupos. Entretanto, foi encontrada uma ingestão calórica maior e uma ingestão protéica menor nos animais Ob em relação ao C durante as 16 semanas iniciais do protocolo experimental. Apesar de não haver diferença estatística na eficiência alimentar ($p=0,07$), o tratamento foi eficiente para o ganho de peso corporal, já que o ganho de peso nos animais Ob foi maior do que nos animais C (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil nutricional durante as 16 semanas iniciais do protocolo experimental.

	Grupos	
	C	Ob
Ingestão Alimentar (g/dia)	22,08 ± 1,75	21,74 ± 6,09
Ingestão Calórica (Kcal/dia)	64,47 ± 5,26	79,35 ± 6,09*
Ingestão Proteica (g/dia)	4,86 ± 0,39	4,35 ± 0,33*
Eficiência Alimentar (%)	4,59 ± 0,31	4,80 ± 0,38
Ganho de Peso Corporal (g)	331,65 ± 37,41	425,83 ± 35,10*

Dados expressos em média ± desvio padrão. C = Controle (n=20); Ob= Obeso (n=16). *p<0,05 vs C. Teste *t* Student.

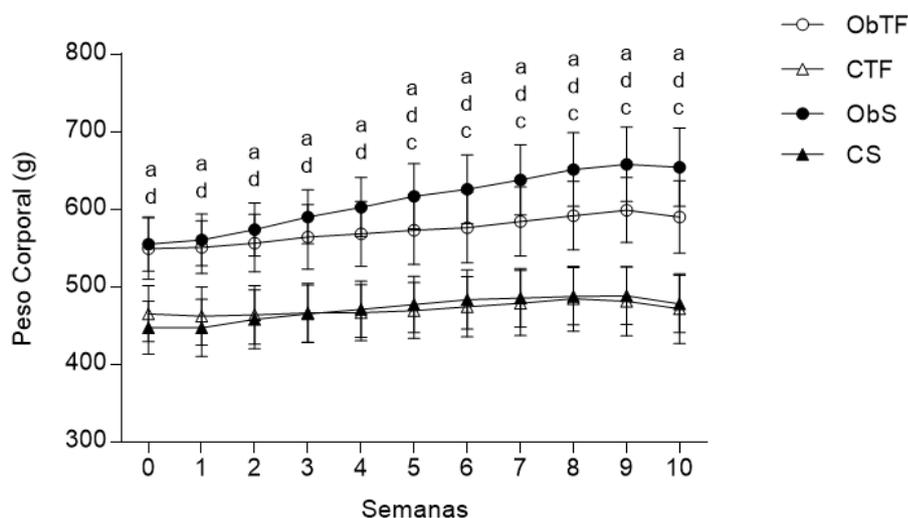
3.3 EFEITO DO PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Para iniciar o período de treinamento os animais do grupo C e Ob foram randomizados em mais dois grupos. Dessa forma, o período de treinamento foi composto por quatro grupos: controle sedentário (CS), controle submetido ao protocolo de treinamento de força (CTF), obeso sedentário (ObS) e obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (ObTF).

3.3.1 Peso corporal

A Figura 5 ilustra a evolução do PC dos animais durante as 10 semanas de treinamento de força. O PC dos animais dos grupos ObS e ObTF foi maior comparado aos grupos CS e CTF durante todo o treinamento. A partir da 5ª semana de treinamento (21ª semana do protocolo experimental), os animais dos grupos ObTF apresentaram PC menor quando comparado ao ObS.

Figura 7 - Evolução do peso corporal durante o período de treinamento.



Dados expressos em média \pm desvio padrão. CS = Controle sedentário (n=10); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=10); OS = Obeso sedentário (n=7); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=9). $p < 0,05$: ^a(ObS vs CS); ^b(CTF vs CS); ^c(ObTF vs ObS); ^d(ObTF vs CTF). ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com o teste *post-hoc* de Bonferroni.

3.3.2 Avaliação Nutricional

Não foi encontrada diferença na ingestão alimentar entre os grupos durante o treinamento. Entretanto, a ingestão calórica foi maior no ObS e ObTF quando comparados aos seus respectivos controles (ObS vs CS; ObTF vs CTF). Em relação à ingestão protéica, o consumo do grupo ObTF foi menor em relação ao grupo CTF. Quanto a eficiência alimentar, além da diferença encontrada dos grupos ObS e ObTF comparado aos seus controles, também foi encontrada diferença entre os grupos CTF vs C e ObTF vs Ob, mostrando que o TF diminuiu a eficiência alimentar nos grupos treinados (tabela 3).

Tabela 3 - Perfil nutricional dos grupos experimentais durante o protocolo de treinamento.

	Grupos			
	CS	ObS	CTF	ObTF
Ingestão Alimentar (g/dia)	21,82 ± 2,07	22,49 ± 1,83	21,49 ± 2,47	21,25 ± 1,22
Ingestão Calórica (Kcal/dia)	63,73 ± 6,05	82,09 ± 6,69 ^a	62,74 ± 7,21	77,56 ± 4,45 ^d
Ingestão Proteica (g/dia)	4,80 ± 0,46	4,50 ± 0,37	4,73 ± 0,54	4,25 ± 0,24 ^d
Eficiência Alimentar (%)	0,62 ± 0,43	1,56 ± 0,27 ^a	0,11 ± 0,39 ^b	0,67 ± 0,49 ^{c,d}

Dados expressos em média ± desvio padrão. CS = Controle sedentário (n=10); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=10); OS = Obeso sedentário (n=7); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=9). p<0,05: ^a(ObS vs CS); ^b(CTF vs CS); ^c(ObTF vs ObS); ^d(ObTF vs CTF). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni.

No início e no final do período de treinamento, os grupos ObS e ObTF apresentaram PC maior quando comparado aos seus controles. Ao final das 10 semanas de treinamento de força, o PC do grupo ObTF foi menor em relação ao grupo ObS. Quanto ao ganho de peso corporal, os grupos CTF e ObTF tiveram ganhos maiores em comparação ao CS e ObS, respectivamente, e o ganho de peso foi menor nos animais que foram submetidos ao protocolo de treinamento (CTF vs CS; ObTF vs ObS). A gordura corporal total e o índice de adiposidade apresentaram respostas semelhantes, os grupos expostos à dieta hiperlipídica apresentaram valores maiores, e quando comparados, a gordura corporal total e o índice de adiposidade foram menor nos animais expostos à dieta hiperlipídica e submetidos ao protocolo de treinamento (ObTF vs ObS) (Tabela 4).

Tabela 4 - Características gerais dos animais no período de treinamento.

	Grupos			
	CS	ObS	CTF	ObTF
PCI (g)	447,13 ± 34,12	555,13 ± 35,10 ^a	465,37 ± 35,97	549,39 ± 39,50 ^d
PCF (g)[†]	477,97 ± 36,76	654,31 ± 50,34 ^a	471,85 ± 44,94	590,33 ± 46,65 ^{c,d}
Ganho de Peso Corporal (g)	30,84 ± 22,80	99,19 ± 21,37 ^a	6,48 ± 18,04 ^b	40,94 ± 27,08 ^{c,d}
Gordura Corporal Total (g)[†]	27,75 ± 5,01	68,2 ± 13,50 ^a	27,30 ± 2,10	52,78 ± 12,66 ^{c,d}
Índice de Adiposidade (%)	5,79 ± 0,86	10,35 ± 1,46 ^a	5,83 ± 0,73	8,87 ± 1,71 ^{c,d}

Dados expressos em média ± desvio padrão. CS = Controle sedentário (n=10); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=10); OS = Obeso sedentário (n=7); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=9); PCI = Peso Corporal Inicial; PCF = Peso Corporal Final. p<0,05: ^a(ObS vs CS); ^b(CTF vs CS); ^c(ObTF vs ObS); ^d(ObTF vs CTF). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni para dados de distribuição normal e com teste *post-hoc* de Holm-Sidak para dados não paramétricos (†).

3.3.3 Desempenho de força

No início do protocolo de treinamento os grupos não apresentaram diferença em relação à força absoluta. Entretanto, o grupo ObTF apresentou menor força relativa em comparação ao grupo CTF e, apesar do grupo ObS não ter apresentado diferença em relação ao grupo CS, foi encontrado um $p = 0,055$, sugerindo que a obesidade pode levar à prejuízos na força relativa muscular. Após o período de treinamento, os animais treinados apresentaram maior força absoluta e maior ganho de força em comparação aos seus controles (ObTF vs ObS; CTF vs CS). Em relação à força relativa, além dos grupos treinados apresentarem maior força em comparação aos seus controles ao final do experimento, a força relativa foi menor no grupo ObTF em comparação ao grupo CTF. Portanto, o treinamento de força foi eficiente para ganho de força muscular, entretanto a obesidade parece promover prejuízo na força.

Tabela 5 - Dados de desempenho de força.

	Grupos			
	CS	ObS	CTF	ObTF
Força Absoluta Inicial (g)	280,6 ± 33,64	307,57 ± 40,83	307,80 ± 27,41	321,56 ± 24,69
Força Absoluta Final (g)	379,60 ± 71,67	393,33 ± 94,24	838,90 ± 140,44 ^b	800,90 ± 98,29 ^c
Ganho de Força (g)	99 ± 0,18	85,76 ± 74,32	531,10 ± 132 ^b	479,34 ± 96,12 ^c
Força Relativa Inicial (g)	0,63 ± 0,10	0,55 ± 0,07	0,67 ± 0,08	0,59 ± 0,06 ^d
Força Relativa Final (g)	0,80 ± 0,18	0,60 ± 0,12	1,79 ± 0,35 ^b	1,37 ± 0,20 ^{c,d}

Dados expressos em média ± desvio padrão, CS = Controle sedentário (n=10); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=10); OS = Obeso sedentário (n=7); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=9). p<0,05: ^a(ObS vs CS); ^b(CTF vs CS); ^c(ObTF vs ObS); ^d(ObTF vs CTF). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni para dados de distribuição normal.

3.3.4 Dados morfométricos

O peso dos músculos sóleo, tibial e FHL do grupo ObTFse apresentaram maior comparado ao grupo CTF.Foi encontrada diferença entre os grupos ObTF e CTF para a tíbia, mas não foi encontrada diferença entre os grupos para o peso do músculo normalizado pela tíbia. Também não foi encontrada diferença para o teor de água nos músculos (Tabela 6).

Tabela 6 - Dados morfométricos.

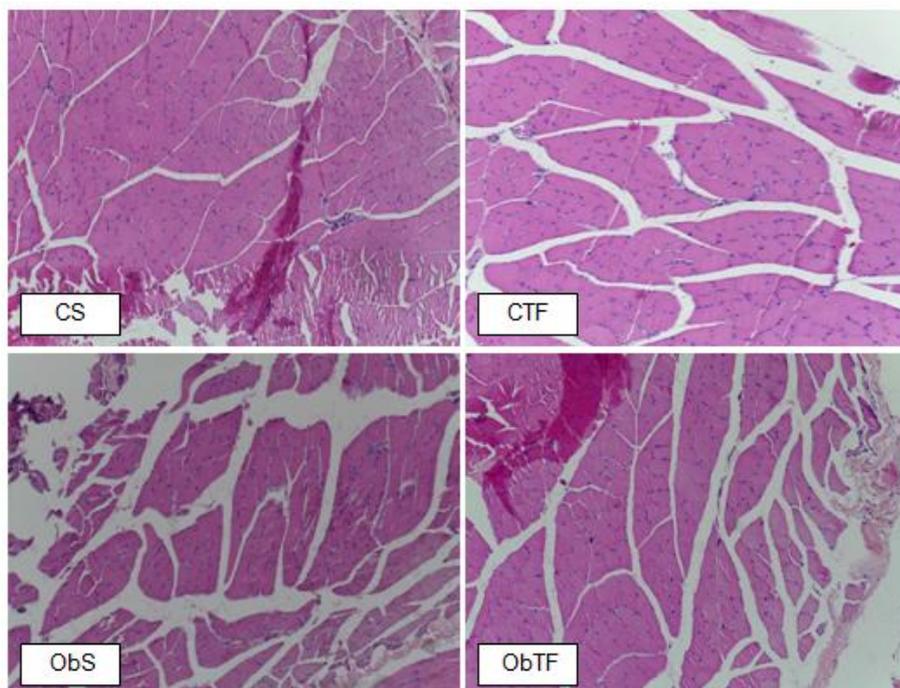
	Grupos			
	CS	ObS	CTF	ObTF
Peso do Sóleo (g)	0,1762 ± 0,028	0,1929 ± 0,035	0,1670 ± 0,028	0,1996 ± 0,038 ^d
Peso do Plantar (g)	0,4205 ± 0,067	0,4409 ± 0,048	0,4230 ± 0,071	0,4712 ± 0,068
Peso do Tibial (g)	0,8585 ± 0,108	0,9568 ± 0,148	0,8657 ± 0,130	1,0023 ± 0,137 ^d
Peso do FHL (g)	0,2067 ± 0,045	0,2198 ± 0,039	0,2075 ± 0,044	0,2617 ± 0,044 ^d
Tíbia[†]	4,34 ± 0,13	4,41 ± 0,10	4,34 ± 0,11	4,45 ± 0,04 ^d
Sóleo/tíbia (mg/cm)	40,52 ± 5,93	43,68 ± 8,06	38,42 ± 5,84	44,89 ± 8,81
Plantar/tíbia (mg/cm)	96,73 ± 14,20	99,79 ± 9,95	97,38 ± 15,13	105,92 ± 15,46
Tibial/tíbia (mg/cm)	197,61 ± 22,07	216,67 ± 33,12	199,29 ± 26,98	225,25 ± 30,81
FHL/tíbia (mg/cm)	47,48 ± 9,71	49,78 ± 8,64	47,80 ± 9,99	58,83 ± 10,22
Teor de água do Sóleo (%)	69,16 ± 2,49	68,31 ± 7,93	69,18 ± 3,21	67,71 ± 3,70
Teor de água do Plantar (%)	70,85 ± 1,76	70,27 ± 1,82	71,49 ± 1,59	70,39 ± 1,61
Teor de água do Tibial (%)	72,81 ± 0,79	72,36 ± 1,15	72,86 ± 0,72	72,44 ± 0,82
Teor de água do FHL (%)	66,64 ± 3,01	64,01 ± 4,76	67,99 ± 3,09	66,03 ± 3,37

Dados expressos em média ± desvio padrão. Dados expressos em média ± desvio padrão. CS = Controle sedentário (n=10); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=10); OS = Obeso sedentário (n=7); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=9); p<0,05 : ^a(ObS vs CS); ^b(CTF vs CS); ^c(ObTF vs ObS); ^d(ObTF vs CTF). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni para dados de distribuição normal. ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni para dados de distribuição normal e com teste *post-hoc* de Holm-Sidak para dados não paramétricos (†).

3.3.5 Análise histológica

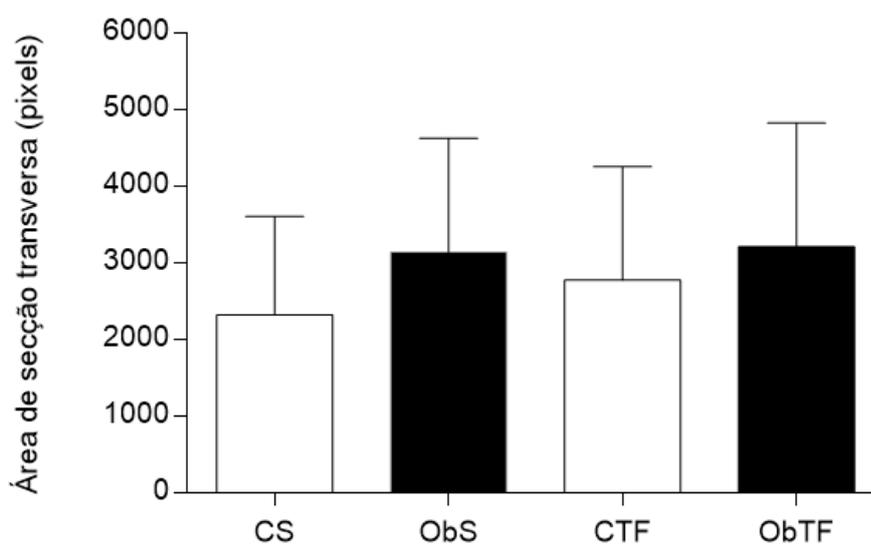
A análise da área de secção transversa das fibras musculares dos músculos FHL (figuras 9 e 10) e plantar (figuras 11 e 12) não apresentou diferença estatística entre os grupos.

Figura 8 – Cortes histológicos do músculo FHL.



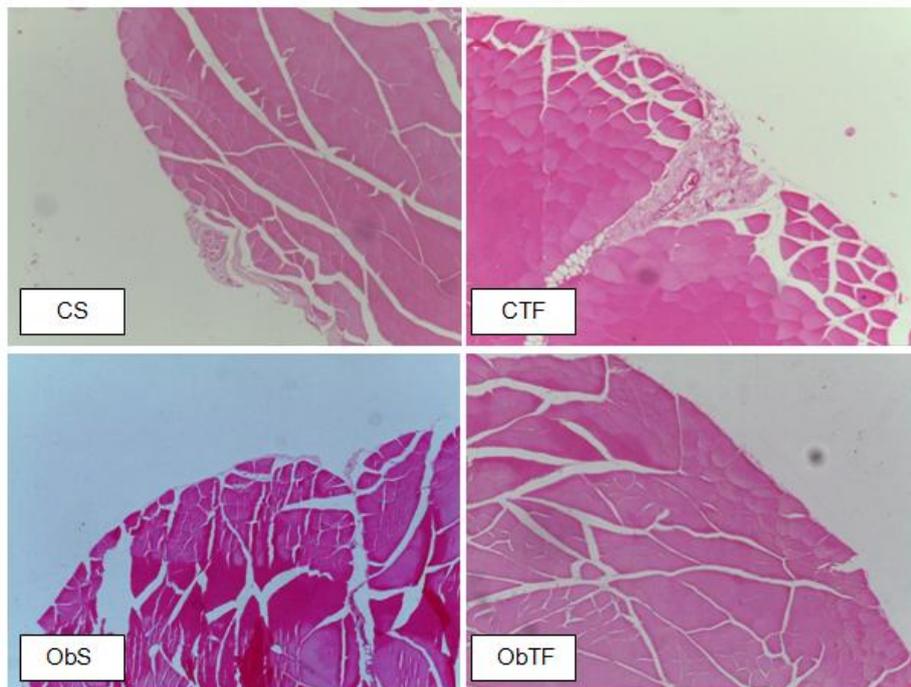
Corte transversal a partir de um microscópio óptico com lente objetiva de aumento de 20 vezes.

Figura 9 - Efeito do protocolo experimental na área de secção transversa no músculo FHL.



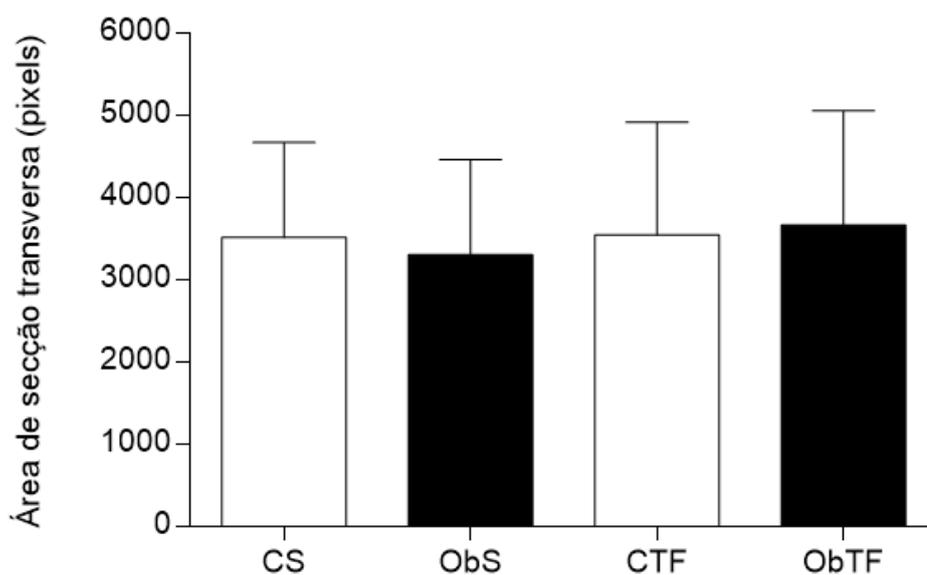
CS = Controle sedentário (n=5); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=4); OS = Obeso sedentário (n=4); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=5). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni.

Figura 10 – Cortes histológicos do músculo plantar.



Corte transversal a partir de um microscópio óptico com lente objetiva de aumento de 20 vezes.

Figura 11 - Efeito do protocolo experimental na área de secção transversa no músculo plantar.



CS = Controle sedentário (n=4); CTF = Controle submetido ao protocolo de treinamento de força (n=4); OS = Obeso sedentário (n=4); ObTF = Obeso submetido ao protocolo de treinamento de força (n=4). ANOVA duas vias complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni.

4 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da obesidade associada ao treinamento de força na morfologia do músculo esquelético. Os resultados principais mostram que o treinamento de força não induziu alterações na hipertrofia muscular esquelética. Entretanto, o ganho de força mostrou-se menor capacidade funcional nos animais ObS em comparação ao CS e ObTF em comparação com o CTF. Interessantemente, o treinamento de força promoveu mudanças positivas em relação ao peso corporal e acúmulo de gordura nos animais treinados.

Estudos recentes mostram que a obesidade promove diversas adaptações no músculo esquelético, incluindo alterações na estrutura muscular, por exemplo, no tamanho e tipo de fibra, assim como na função contrátil, como alterações na produção de força (BOLLINGER, 2017). Entretanto, o desenvolvimento de uma pesquisa que avalie o efeito da obesidade sobre a hipertrofia muscular esquelética é dificultado pela grande variedade de modelos animais que foram desenvolvidos para indução da hipertrofia muscular (CHOLEWA et al, 2014), e pela etiologia diversa da obesidade (STENHOLM et al., 2008). Grande parte dos estudos que avaliaram o efeito da obesidade no músculo esquelético utilizaram o modelo de obesidade genética e/ou modelo de ablação cirúrgica ou estimulação elétrica para promover a hipertrofia do músculo esquelético (HU et al., 2010; KATTA et al., 2010; PATURI et al., 2010; STINICK et al., 2009). O presente estudo buscou utilizar a metodologia que mais se assemelha o treinamento físico utilizado por humanos, sem desconsiderar as evidentes limitações dos modelos animais para tal.

Para indução da obesidade, foi utilizada uma dieta hipercalórica e hiperlipídica, contendo 49,2% da energia proveniente da gordura. A obesidade induzida por dieta tem sido recomendada por ser o modelo experimental que mais se assemelha com a gênese e as alterações metabólicas encontradas na obesidade humana (BUETTNER et al., 2007; ROSINI et al., 2012; WHITE et al., 2013). Embora muitos trabalhos tenham utilizado a dieta hiperlipídica, não há um padrão para sua composição. Entretanto, dietas com um teor de gordura acima de 40% parecem ser eficientes para indução da obesidade (BUETTNER et al., 2007).

Os resultados mostram que o tratamento foi eficaz na promoção da obesidade a partir da 2ª semana, corroborando com os resultados encontrados por outros

autores (LEOPOLDO, 2010; BOUSTANI-KARI et al., 2006; BUETTNER et al., 2007). A diferença no peso corporal dos grupos C e Ob se manteve durante todo o período de manutenção à obesidade, sendo o peso corporal dos animais obesos 21% maior em relação aos animais do grupo controle ao final desse período. De acordo com Buettner et al. (2007), a alimentação com dieta hiperlipídica em longo prazo promove um aumento entre 10% a 20% do peso corporal de ratos em comparação aos ratos alimentados com dieta padrão. O ganho de peso corporal foi 28,39% no grupo Ob em relação ao grupo C, após 16 semanas de experimento. Similarmente, Stinick et al. (2009), encontraram um aumento de 31% no peso corporal dos animais alimentados com dieta hiperlipídica com 45% de gordura em relação aos animais controle, após 14 semanas de experimento.

A ingestão alimentar foi semelhante entre os grupos, entretanto, o consumo calórico foi maior no grupo Ob. A dieta padrão apresentava um conteúdo calórico de 2,92 kcal/g e a dieta hiperlipídica de 3,65 kcal/g, representando um aumento de 25% na quantidade de calorias, o que justifica o maior ganho de peso corporal nesse grupo. Apesar da eficiência alimentar não ter apresentado diferença ao final do período de manutenção da obesidade, a capacidade dos animais em converter a energia alimentar consumida em peso corporal foi superior, já que o grupo Ob apresentou maior ganho de peso comparado ao C. Possivelmente a eficiência alimentar não apresentou diferença durante as 16 semanas iniciais do protocolo experimental devido ao fato dos ratos estarem em fase de crescimento nas primeiras semanas (NASCIMENTO, 2006). No estudo de Nascimento (2006), a eficiência alimentar foi significativamente maior nos animais alimentados com dieta hiperlipídica somente a partir da 4ª semana de tratamento.

O exercício físico é uma estratégia fundamental para prevenção e tratamento da obesidade (HEBER, 2010; JAKICIC et al., 2001). O treinamento de força é o tipo de exercício físico que promove adaptações mais pronunciadas para a hipertrofia muscular esquelética (BAAR; ESSER, 1999; FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008; ROCKL et al., 2007). O protocolo de treinamento utilizado foi o modelo de escalada de escada com princípio de sobrecarga por ser o modelo que mais se assemelha às adaptações fisiológicas encontradas em treinamento de força em humanos (DUNCAN et al., 1998; HORNBERGER; FARRAR, 2004). Os padrões das respostas musculares com intervenções sem exercício, como ablação cirúrgica, não

são comparáveis as respostas do treinamento de força (DUNCAN et al., 1998; CHOLEWA et al., 2014). O modelo utilizado se assemelha ao treinamento em humanos, pois os animais realizam movimentos voluntários, são submetidos à familiarização e teste de carga, e o número de séries, repetições, intensidade e intervalo podem ser controlados (CHOLEWA et al., 2014; NETO et al., 2016).

Vários autores encontraram hipertrofia em diferentes músculos utilizando esse protocolo. Nascimento et al. (2013), realizando o protocolo com frequência de treinamento de 5 vezes por semana durante 16 semanas, com peso de 75% do peso corporal e 45 segundos de intervalo entre as séries, encontraram um aumento de 45% na área de secção transversa do tríceps braquial nos animais treinados. Cassilhas et al. (2013), utilizando o modelo de treinamento durante 5 vezes por semana com 8 séries com aumento de carga progressivo baseado no peso corporal dos animais e intervalo de 60 segundos, em um período de 8 semanas, encontraram 60%, 35% e 38% de hipertrofia nos músculos gastrocnêmico, FDL e plantar, respectivamente, em comparação com o grupo controle.

O protocolo de treinamento utilizado no presente de estudo foi adaptado a partir do estudo de Hornberger e Farrar (2004). O protocolo de treinamento de Hornberger e Farrar (2004) foi realizado a cada 3 dias durante 8 semanas, consistindo de 4 a 8 séries com aumento progressivo em cargas e descanso de 120 segundos entre elas. Até a 4ª série foram utilizados 50%, 75%, 90% e 100% do peso máximo conduzido, a partir da 5ª série uma carga adicional de 30g foi adicionada a cada série executada. Os resultados encontrados mostram um aumento da massa muscular do FHL em 23%. No presente estudo o treinamento foi realizado 3 vezes por semana, durante 10 semanas, consistindo de 4 séries com 50%, 75%, 90% e 100% do peso máximo conduzido e uma 5ª série com 100% do peso máximo mais uma carga adicional de 30g, sendo classificado como um treinamento de alta intensidade (TAN, 1999). O intervalo de recuperação entre as séries foi de 60 segundos. As adaptações realizadas no protocolo original foram baseadas nos resultados encontrados em estudo piloto realizado anteriormente.

Ao final do período de treinamento, os grupos alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram peso corporal maior em comparação aos grupos controle (ObTF vs CTF; ObS vs CS). A partir da 5ª semana de treinamento, o grupo ObTF

apresentou menor peso corporal em comparação ao grupo ObS, mostrando que o treinamento preveniu o ganho de peso corporal promovido pela dieta hiperlipídica.

O peso dos músculos sóleo, tibial e FHL foi maior no grupo ObTF, em 19,5, 15,8 e 26,1% respectivamente, em comparação ao grupo CTF, indicando uma possível efeito da obesidade quando combinada com o treinamento para o ganho de massa muscular. Entretanto, não foi observada diferença na hipertrofia muscular entre os grupos ObTF e CTF pela AST dos músculos analisados, plantar e FHL (figura 9 e 11).

Outros autores, utilizando o modelo de treinamento em escalada de escada, também não encontraram alterações na massa muscular esquelética. Bennel et al. (2000), avaliando a composição corporal antes e após protocolo de treinamento em escalada de escada, realizado 3 vezes por semana durante 10 semanas, não encontraram aumento de massa muscular avaliada pelo DXA, mesmo com aumento significativo na carga de treino. Duncan et al. (1998), por sua vez, utilizando protocolo de treinamento com frequência de 4 vezes por semana e duração de 26 semanas, também não encontraram alterações na hipertrofia muscular dos músculos sóleo e EDL entre o grupo treinado e controle. Variações entre os músculos analisados, estrutura dos equipamentos, protocolo de treinamento podem justificar a divergência entre os resultados (NETO et al., 2016). Assim como no treinamento para humanos, qualquer alteração nas variáveis envolvidas na prescrição do protocolo de treinamento em escalada de escada pode afetar a resposta adaptativa do animal e, conseqüentemente, os resultados do estudo (NETO et al., 2016).

Embora alguns trabalhos tenham encontrado hipertrofia muscular esquelética com 8 semanas de treinamento, protocolos com duração entre 6 a 12 semanas podem não ser suficientes para produzir adaptações significativas no músculo esquelético (DUNCAN et al., 1998). O tempo do protocolo de treinamento utilizado teve duração de 10 semanas, podendo ter influência na ausência da hipertrofia nos músculos analisados. Além disso, o número de séries realizado, na qual foi estabelecido a partir dos resultados do estudo piloto (média de 4,2 subidas por sessão de treino), também pode ter influenciado. O modelo de treinamento utilizado depende da ação voluntária dos animais, portanto, o número de séries realizadas

pode ter subestimado a capacidade física dos animais e, conseqüentemente, o estímulo muscular pode não ter sido suficiente para gerar hipertrofia.

Outra questão importante a ser considerada ao avaliar a hipertrofia muscular esquelética é o consumo de proteínas. Para a dieta apresentar um teor de gordura que a caracterize como dieta hiperlipídica, a composição da dieta pode ficar desequilibrada em relação aos demais macronutrientes (carboidratos e proteínas) (BUETTNER et al., 2007). No período de indução e manutenção da obesidade, os animais Ob apresentaram menor ingestão proteica em comparação aos animais C. Em relação ao período de treinamento, o grupo ObTF apresentou menor ingestão proteica comparado ao grupo CTF. Entretanto, a qualidade proteica da dieta hiperlipídica foi superior a qualidade proteica da dieta padrão. Fontes de proteína ricas em aminoácidos essenciais são consideradas fonte de qualidade superior (JÄGER et al., 2017). Os ingredientes fonte de proteínas na dieta hiperlipídica são a caseína e soro de leite em pó, na qual são proteínas ricas em aminoácidos essenciais, enquanto na dieta padrão o ingrediente fonte é o farelo de soja, pobre em aminoácidos essenciais. O consumo de proteínas contendo aminoácidos essenciais, em especial a leucina, aumenta a síntese proteica, apresentando um efeito sinérgico com o treinamento de força (GUIMARÃES-FERREIRA et al., 2014). Uma possibilidade é que a menor qualidade da proteína, em especial o menor conteúdo de leucina, tenha influenciado a ausência de hipertrofia observada nos animais do grupo CTF, na qual consumiram dieta padrão (JÄGER et al., 2017; PHILLIPS, 2011).

A ausência da hipertrofia muscular em nosso estudo prejudica a avaliação do efeito da obesidade no ganho de massa muscular induzido pelo treinamento de força. De acordo com Vicencio et al. (2015) e Bollinger (2017), o excesso de peso corporal pode atuar como um estímulo de treinamento de sobrecarga crônico promovendo adaptações musculares favoráveis. No entanto, Bollinger (2017) destaca que o aumento da massa muscular esquelética parece ocorrer apenas nos músculos portadores da carga. Em contrapartida, diversos autores têm mostrado prejuízos no músculo esquelético em animais obesos (HU et al., 2010; TAMILARASAN et al., 2012).

A proteína mTOR é um regulador chave para a síntese de proteínas e hipertrofia das células musculares esqueléticas (BODINE et al., 2001; SCHMELZLE;

HALL, 2000). Evidências crescentes mostram desregulação na via de sinalização da mTOR em modelos de obesidade induzida por dieta (HU et al., 2010; PATURI et al., 2010; STINICK et al., 2009). Stinick et al. (2009), encontraram resposta atenuada no crescimento muscular esquelético após estímulo com sobrecarga em animais alimentados com dieta hiperlipídica (45% de gordura). A dieta foi ofertada durante 14 semanas e após esse período foi realizada ablação cirúrgica dos músculos sóleo e gastrocnêmio, gerando sobrecarga no músculo plantar. O músculo plantar foi avaliado 14 e 30 dias após a sobrecarga, apresentando uma redução de 10% e 16%, respectivamente, no crescimento absoluto do plantar nos animais alimentados com dieta hiperlipídica em comparação ao grupo controle. A resposta de crescimento atenuada está associada à redução na ativação da Akt e seu alvo a jusante, p70s6k.

Paturi et al. (2010) encontraram prejuízo na resposta do músculo sóleo para se adaptar a um estímulo hipertrófico em ratos com obesidade genética. Foi realizada ablação cirúrgica do músculo gastrocnêmio e após 8 semanas o músculo sóleo foi avaliado. Os animais controles submetidos à sobrecarga apresentaram um aumento de 57% do peso úmido do sóleo e aumento da AST em 33% em comparação aos animais controles sem estímulo hipertrófico. Enquanto os animais obesos submetidos à sobrecarga apresentaram um aumento de 32% do peso úmido do sóleo e aumento da AST em 5% em comparação aos animais obesos sem sobrecarga. A resposta hipertrófica reduzida nos animais obesos submetidos à sobrecarga foi associada à menor fosforilação da p70s6k^{Thr389} e mTOR e maior ativação de TSC2 e AMPK, inibidores de mTOR em comparação aos animais controles submetidos à sobrecarga.

Outro processo importante para que a hipertrofia muscular esquelética ocorra é a diferenciação e proliferação de células satélites (ADAMS, 2006). Peterson et al. (2008) observaram que ocorre uma diminuição na ativação das células satélites no músculo plantar de ratos com obesidade genética após estímulo com ablação cirúrgica. Os autores verificaram uma diminuição significativa na expressão proteica de fatores regulatórios miogênicos (miogenina e MyoD). A leptina pode ser um importante mediador na regulação do crescimento e desenvolvimento das células musculares, pois ela parece promover a proliferação dos mioblastos, dessa forma, a

resistência à leptina, que pode estar presente na obesidade, comprometeria a proliferação de células satélites (PETERSON et al. 2008; YU et al., 2008).

Embora o treinamento não tenha promovido alterações no ganho de massa muscular, foi observado um ganho de força maior nos grupos treinados (CTF vs CS; ObTF vs CS). Ao final do protocolo, o grupo CTF aumentou a força absoluta em 172,55% e o grupo ObTF aumentou em 149,06%. O aumento de força não está necessariamente relacionado ao aumento da área das fibras musculares, o resultado encontrado pode estar associado com as adaptações neurais que ocorrem com o estímulo de sobrecarga (KOMI, 1986).

No início do período de treinamento o grupo ObTF apresentou menor força relativa em comparação ao grupo CTF, e apesar do grupo ObS não ter apresentado diferença em relação ao grupo CS, foi encontrado um $p = 0,055$. Ao final desse período, os grupos treinados apresentaram maior força relativa em comparação aos seus controles (CTF vs CS; ObTF vs CS). A força relativa do grupo ObTF também foi menor em comparação ao grupo CTF. Na obesidade o aumento de massa gorda é maior que o aumento de massa muscular esquelética, o que significa que o músculo esquelético representa uma porcentagem menor na massa corporal total. A diminuição relativa da massa muscular pode explicar em parte a diminuição de força relativa encontrada na obesidade (BOLLINGER, 2017). Todavia, estudos recentes sugerem que a capacidade de produzir força do músculo esquelético diminui na obesidade (CHOI et al., 2015; RAHEMI et al., 2015). Estudos apontam que maiores níveis de força muscular estão associados com menores taxas de mortalidade e hospitalização (RANTANEN et al, 2000; GUADALUPE-GRAU et al, 2015).

O acúmulo de gordura intramuscular no músculo esquelético é aumentado na obesidade, sendo fortemente correlacionado com o desenvolvimento da resistência à insulina (STINICK et al., 2015). Essa condição está intimamente associada à diminuição da força muscular (CHOI et al., 2016; RAHEMI et al., 2015). Os mecanismos pelos quais a gordura intramuscular e a resistência à insulina levam à diminuição da força muscular ainda são desconhecidos (CHOI et al., 2016; ESHIMA et al., 2017; RAHEMI et al., 2015). Eshima et al. (2017), investigaram os efeitos da dieta hiperlipídica (60% de gordura) à curto e longo prazo, 4 e 12 semanas respectivamente, na morfologia e funcionalidade do músculo EDL. O peso muscular e AST do músculo após 4 e 12 semanas de dieta hiperlipídica não apresentaram

diferenças em comparação ao grupo controle. Em longo prazo, os animais alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram força contrátil tetânica na estimulação elétrica menor em comparação ao controle. Os resultados encontrados sugerem que a força muscular diminuída após dieta hiperlipídica a longo prazo não se deve à perda de massa muscular, e sim ao comprometimento do aparato contrátil muscular, na qual foi acompanhado da acumulação de gordura intramiocelular e resistência à insulina.

De acordo com Gadducci et al. (2017), a capacidade funcional de um músculo esquelético pode ser avaliada a partir da sua capacidade de produzir força. Sendo assim, a obesidade diminuiu a capacidade funcional do músculo esquelético em resposta ao treinamento de força no presente estudo.

O protocolo de treinamento foi eficiente para promover adaptações positivas no peso corporal e no acúmulo de gordura nos animais treinados. Como esperado, o ganho de peso corporal foi maior nos grupos ObTF e ObS em comparação aos grupos CTF e CS, o que pode ser justificado pela maior ingestão calórica nos animais alimentados com dieta hiperlipídica (ObTF e ObS). Mesmo não apresentando diferença na ingestão calórica, o ganho de peso corporal foi menor nos grupos submetidos ao treinamento de força em comparação aos grupos sedentários (ObTF vs ObS; CTF vs CS). A gordura corporal total e o índice de adiposidade também demonstraram que o treinamento foi eficiente para prevenir os efeitos da dieta hiperlipídica, já que o grupo ObTF apresentou menor gordura corporal total e o menor índice de adiposidade em comparação ao grupo ObS.

Após o exercício, ocorre um aumento da demanda energética devido ao aumento na absorção de oxigênio denominado "consumo excessivo de oxigênio pós-exercício" (EPOC) (BØRSHEIM et al., 1998; BØRSHEIM; BAHR, 2003). A intensidade e a duração do exercício influenciam na magnitude e duração do EPOC. O treinamento de alta intensidade promove um EPOC mais prolongado, devido ao maior estresse metabólico, sendo necessário, então, maior dispêndio de energia para retornar à condição de homeostase. Além disso, durante o exercício ocorre um aumento do nível das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, que estimulam o gasto energético contribuindo para elevar a taxa metabólica pós exercício (BØRSHEIM et al., 1998; BØRSHEIM; BAHR., 2003).

A Taxa Metabólica Basal (TMB) é a quantidade mínima de energia (calorias) necessária para manter as funções vitais do organismo em repouso e o maior contribuinte para o gasto energético diário, dessa forma, estratégias que aumentem a TMB são potencialmente importantes (McARDLE et al., 1992; SPEAKMAN; SELMAN, 2003). O aumento da massa muscular esquelética promove um aumento na TMB, contribuindo para a saúde metabólica (JAKICIC et al., 2001; SPEAKMAN; SELMAN, 2003). Como os músculos analisados não apresentaram hipertrofia, é provável que os resultados encontrados se justifiquem pelo maior gasto energético promovido pelo exercício físico e pelo EPOC, promovido pelo treinamento de alta intensidade utilizado.

5 CONCLUSÃO

O protocolo de treinamento de força utilizado não promoveu hipertrofia muscular esquelética. Entretanto, o treinamento foi eficiente para o ganho de força, podendo ser observado um prejuízo no desenvolvimento de força na condição de obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Ganho de peso corporal, gordura corporal total e índice de adiposidade apresentaram resultados positivos após o período de treinamento, mostrando que o treinamento de força pode ser uma estratégia a ser utilizada no tratamento da obesidade

REFERÊNCIAS

- ADAMS, G. R. Satellite cell proliferation and skeletal muscle hypertrophy. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 31, n. 6, p. 782-90, 2006.
- AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 4, p. 1–12, 2013.
- BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70^{S6k} correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **The American journal of physiology**, Washington, v. 276, p. 120–127, 1999.
- BAEHR, L. M.; TUNZI, M.; BODINE, S. C. Muscle hypertrophy is associated with increases in proteasome activity that is independent of MuRF1 and MAFbx expression. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 5, p. 1–8, 2014.
- BENNEL, K. et al. Effects of resistance training on bone parameters in young and mature rats. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 27, p. 88-94, 2000.
- BODINE, S. C. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. **Nature cell biology**, London, v. 3, n. 11, p. 1014–9, 2001.
- BOLLINGER, L. M. Potential contributions of skeletal muscle contractile dysfunction to altered biomechanics in obesity. **Gait Posture**, Oxford, v. 56, p. 100-107, 2017.
- BOLSTER, D. R. et al. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **The Journal of physiology**, London, v. 553, p. 213–220, 2003.
- BØRSHEIM, E. et al. Adrenergic control of post-exercise metabolism. **Acta physiologica Scandinavica**, Oxford, v. 162, p. 313-323, 1998.
- BØRSHEIM, E.; BAHR, R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. **Sports medicine**, Aukland, v. 33, n. 14, p. 1037-60, 2003.
- BOUSTANY-KARI, C. M. et al. Enhanced vascular contractility and diminished coronary artery flow in rats made hypertensive from diet-induced obesity. **International Journal of Obesity**, v. 31, 1652–1659, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2015 Saúde Suplementar**. 2015. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/2015_vigitel.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil**. 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil>>. Acesso em: 25 outubro 2017.

BUETTNER, R.; SCHOLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents. **Obesity**, Silver Spring, v. 15, n.4, p. 798-808, 2007.

CASSILHAS, R. C. et al. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. **Motriz**, Rio Claro, v. 19, n. 1, p 178-184, 2013.

CHOI, S. J. et al. Intramyocellular lipid and impaired myofiber contraction in normal weight and obese older adults. **The journals of gerontology**, Washington, v. 71, n. 4, 2016.

CHOLEWA, J. et al. Basic models modeling resistance training: an update for basic scientists interested in study skeletal muscle hypertrophy. **Journal of cellular physiology**, Philadelphia, v. 229, p. 1148-1156, 2014.

CIABATTARI, O.; DAL PAI, A.; DAL PAI, V. Efeito da natação associado a diferentes dietas sobre o músculo tibial anterior do rato: Estudo morfológico e histoquímico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 11, n. 2, p. 121–125, 2005.

DRUMMOND, M. J. et al. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v. 106, n. 4, p. 1374–1384, 2009.

DUNCAN, N. D.; WILLIAMS, D. A.; LYNCH, G. S. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, Berlin, v. 77, n. 4, p. 372-378, 1998.

ESHIMA, H. et al. Long-term, but not short-term high-fat diet induces fiber composition changes and impaired contractile force in mouse fast-twitch skeletal muscle. **Physiological Reports**, Malden, v. 5, n. 7, 2017.

FAVIER, F. B.; BENOIT, H.; FREYSSENET, D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. **European Journal of Physiology**, Berlin, v. 456, n. 3, p. 587–600, 2008.

FOCK, K. M.; KHOO, J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. **Journal of gastroenterology and hepatology**. Melbourne, v. 28, n. 4, p. 59-63, 2013.

FONTAINE, K. R. et al. Years of Life Lost Due to Obesity. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 289, n. 2, p. 187–193, 2003.

GADDUCCI, A. V.; CLEVA, R.; SANTAREM, G. C. F.; SILVA, P. R. S.; GREVE, J. M. D.; SANTO, M. A. Muscle strength and body composition in severe obesity. **Clinics**, São Paulo, v. 72, n. 5, p. 272-275, 2017.

GLASS, D. J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. **Nature cell biology**, London, v. 5, n. 2, p. 87–90, 2003.

GLASS, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **The international journal of biochemistry & cell biology**, Amsterdam, v. 37, p. 1974–1984, 2005.

GUADALUPE-GRAU, A. et al. Association of regional muscle strength with mortality and hospitalisation in older people. **Age and ageing**, v.44, p.790-795, 2015.

GUIMARÃES-FERREIRA, L. et al. Synergistic effects of resistance training and protein intake: practical aspects. **Nutrition**, v. 30, p.1097-1103, 2014.

HEBER, D. An integrative view of obesity. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 91, n. 1, p. 280-283, 2010.

HORNBERGER J. R., T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Champaign, v. 29, n. 1, p. 16–31, 2004.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, London, v. 444, 2006.

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S.B.; WANG, Z. M.; ROSS, R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v. 89, n. 1, p. 81–88, 2000.

JAKICIC, J. M. et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 12, p. 2145–56, 2001.

JÄGER, R. et al. Protein and exercise. **International Society of Sport Nutrition**, Woodland Park, v. 14, n. 20, p. 1-25, 2017.

KATTA, A. et al. Altered regulation of contraction-induced Akt/mTOR/p70S6k pathway signaling in skeletal muscle of the obese Zucker rat. **Experimental diabetes research**, New York, v. 2009, p. 1–9, 2009.

KAWAO, N.; KAJI, HI. Prospects Interactions Between Muscle Tissues and Bone Metabolism. **Journal of cellular biochemistry**, New York, v. 166, n. 5, 2015.

KUBICA, N. et al. Activation of the mammalian target of rapamycin complex 1 is both necessary and sufficient to stimulate eukaryotic initiation factor 2B ϵ mRNA translation and protein synthesis. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v. 40, n. 11, p. 2522–2533, 2008.

KOMI, P. V. Training of muscle strength and power: interaction of neuromotoric, hypertrophic, and mechanical factors. **International journal of sports medicine**, Stuttgart, v. 7, p. 10-15, 1986.

KUMAR, V. et al. Regulation of Protein Metabolism in Exercise and Recovery Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. **The Journal of physiology**, London, v. 106, n. 6, p. 2026–2039, 2009.

LEOPOLDO, A. S. **Influência do tempo de exposição à obesidade sobre a função cardíaca de ratos**. 2010. 46 f. Dissertação de Mestrado. Botucatu. Faculdade de Medicina Universidade Estadual Paulista, 2007.

LOENNEKE, J. P. Skeletal Muscle Hypertrophy: How important is Exercise Intensity? **Journal of Trainology**, Norman, v. 2, p. 28–31, 2012.

McARDLE, W.D.; KATH, F.K.I.; KATH, V.L. Fisiologia do Exercício. Energia nutrição e desempenho humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

MILLER, W. C. Effective diet and exercise treatments for overweight and recommendations for intervention. **Sports medicine**, Auckland, v. 31, n. 10, p. 717-24, 2001.

MIYAZAKI, M.; ESSER, K. Regulation of Protein Metabolism in Exercise and Recovery: Cellular mechanisms regulating protein synthesis and skeletal muscle hypertrophy in animals. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 106, n. 4, p. 1367–1373, 2009.

NASCIMENTO, A. F. **Influência das dietas padrão e hipercalórica sobre o comportamento corporal e bioquímico de ratos wistar**. 2006. 55 f. Dissertação de Mestrado. Botucatu. Faculdade de Medicina Universidade Estadual Paulista, 2006.

NASCIMENTO, V. et al. Morphoquantitative analysis revealed Triceps Brachialis muscle hypertrophy by specific Resistance training equipment in rats. **Journal of Morphological Science**, v. 30, n. 4, p. 276-280, 2013.

NAVE, B. T. et al. Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: identification of a convergence point for opposing effects of insulin and amino-acid deficiency on protein translation. **The Biochemical journal**, London, v. 344, n. 2, p. 427–431, 1999.

NETO, W. K. et al. Vertical climbing for rodent resistance training: a discussion about training parameters. **International Journal of Sports Science**, v. 6, n. 1A, p. 36-49, 2016.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature reviews Immunology**. London, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2012.

PAPASANI, M. R. et al. Does obesity reduce load-induced muscle hypertrophy? **The Journal of Physiology**, London, v. 588, n. 11, p. 1819–1820, 2010.

PATURI, S. et al. Impaired overload-induced hypertrophy in obese Zucker rat slow-twitch skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, Bethesda, v. 108, n. 1, p. 7–13, 2010.

PATTERSON, B. W. et al. Regional muscle and adipose tissue amino acid metabolism in lean and obese women. **American journal of physiology**, Bethesda, v. 282, n. 4, p. 931–936, 2002.

PETERSON, J. M.; BRYNER, R. W.; ALWAY, S. E. Satellite cell proliferation is reduced in muscles of obese Zucker rats but restored with loading. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 295, n. 2, p. 521-528, 2008.

PHILLIPS, S. M. The science of muscle hypertrophy: making dietary protein count. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 70, n. 1, p. 100-103, 2011.

POIRIER, P. et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical. **Circulation**, v. 113, n. 6, p. 898–918, 2006.

RAHEMI, H.; NIGAM, N.; WAKELING, J. M. The effect of intramuscular fat on skeletal muscle mechanics: implications for the elderly and obese. **Journal of the Royal Society, Interface**, London, v. 12, n. 109, 2015.

RANTANEN, T. et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. **The journals of gerontology. Series A, biological sciences and medical sciences**, v. 55, p.168-173, 2000.

ROCKL, K. et al. Skeletal muscle adaptation to exercise training: AMP-Activated protein kinase mediates muscle fiber type shift. **Diabetes**, Dallas, v. 56, n. 8, p. 2062–2069, 2007.

ROMMEL, C. et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. **Nature cell biology**, London, v. 3, n. 8, p. 1009–1013, 2001.

ROLLS, B. J.; SHIDE D. J. The influence of dietary fat on food intake and body weight. **Nutrition Revist.**, Washington, v. 50, n. 10, p.283-90, 1992.

ROSINI, T. C.; SILVA, A.S. R.; MORAES, C. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 3, p. 383-387, 2012.

SCHIAFFINO, S. et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. **Federation of European Biochemical Societies journal**, Oxford, v. 280, n. 17, p. 4294-314, 2013.

SITNICK, M.; BODINE, S. C.; RUTLEDGE, J. C. Chronic high fat feeding attenuates load-induced hypertrophy in mice. **The Journal of physiology**, London, v. 587, n. 23, p. 5753–765, 2009.

SLENTZ, C. A.; HOUMARD, J. A.; KRAUS, W. E. Exercise, Abdominal Obesity, Skeletal Muscle, and Metabolic Risk: Evidence for a Dose Response. **Obesity**, Silver Spring, v. 17, n. 3, p. 27–33, 2009.

SPEAKMAN, J. R.; SELMAN, C. Physical activity and resting metabolic rate, **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, n. 3, p. 621-34, 2003.

STEIN, C. J.; COLDITZ, G. A. The epidemic of obesity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 89, n. 6, p. 2522–525, 2004.

STENHOLM, S. et al. Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, London, v. 11, n. 6, p. 693-700, 2008.

SPANGENBURG, E. E. et al. A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. **The Journal of physiology**, London, v. 586, n. 1, p. 283-291, 2008.

TAMILARASAN, K. P. et al. Skeletal muscle damage and impaired regeneration due to LPL-mediated lipotoxicity. **Cell death & disease**, London, v. 3, n. 7, 2012.
SCHMELZLE, T.; HALL, M. N. TOR, a Central Controller of Cell Growth. **Cell**, Cambridge, v. 103, n. 2, p. 253-62, 2000.

TAN, B. Manipulating Resistance training program variables to optimize maximum strength in men: A review. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 13, n. 3, p. 289-304, 1999.

TAYLOR, B.A.; PHILLIPS, S.J. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. **Genomics**, San Diego, v. 34, n. 3, p. 389–98, 1996.

TORRES-LEAL, F. L.; CAPITANI, M. D. DE; TIRAPEGUI, J. The effect of physical exercise and caloric restriction on the components of metabolic syndrome. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 3, p.379–399, 2009.

VICENCIO, S. G. et al. The bigger, the stronger? Insights from muscle architecture and nervous characteristics in obese adolescent girls. **International Journal of Obesity**, London, v. 40, n. 2, p. 245-251, 2015.

WACKERHAGE, H. *Molecular Exercise Physiology*. New York: Routledge, 2014.

WHITE, P. A. S. et al. Modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica e associada à resistência à ação da insulina e intolerância à glicose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 5, p. 339-345, 2013.

WILSON, P. W. F. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 162, n. 16, p. 1867–1872, 2002.

WOLFE, R. R. The underappreciated role of muscle in health and disease. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 84, n. 3, p. 475–482, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. 2016 Disponível em

: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 23 jan 2017.

YU, T. et al. Leptin promotes proliferation and inhibits differentiation in porcine skeletal myoblasts. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 72, n. 1, p. 13-21, 2008.