



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GABRIELA DE SOUZA REGINATO

**ESTUDO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR E AUTONÔMICA
E ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO, ESTRESSE
OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO EM ANIMAIS COM SÍNDROME
METABÓLICA:
MODULAÇÃO PELO TREINAMENTO FÍSICO E
SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA**

Londrina
2021

GABRIELA DE SOUZA REGINATO

**ESTUDO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR E AUTONÔMICA
E ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO, ESTRESSE
OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO EM ANIMAIS COM SÍNDROME
METABÓLICA:
MODULAÇÃO PELO TREINAMENTO FÍSICO E
SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA**

Tese apresentada ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Fisiológicas, pelo Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Marli Cardoso Martins Pinge

Londrina
2021

GABRIELA DE SOUZA REGINATO

**ESTUDO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR E AUTONÔMICA
E ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO, ESTRESSE
OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO EM ANIMAIS COM SÍNDROME
METABÓLICA:
MODULAÇÃO PELO TREINAMENTO FÍSICO E
SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA**

Tese apresentada ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Fisiológicas, pelo Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Marli Cardoso Martins
Pinge
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Gisele Lopes Bertolini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Fernanda Klein Marcondes
Universidade Estadual de Campinas –
UNICAMP

Profa. Dra. Flávia Alessandra Guarnier
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Hiviny de Ataides Raquel
Universidade de São Paulo – USP

Londrina, 06 de outubro de 2021.

AGRADECIMENTO (S)

À Deus, fonte criadora de tudo o que existe. E que sempre iluminou meu caminho, me ajudando nas escolhas mais difíceis, àquele que me deu bênçãos, e me fez confiante sempre.

A minha amada família, minha mãe Marília, meu pai Ricardo, meu Irmão Gabriel e minha avó Leocádia. Por todas as vezes que me deram forças e acreditaram no meu potencial. Obrigada por sempre estarem ao meu lado em todas as minhas decisões, vocês são preciosidades e agradeço a Deus todos os dias pelo presente de tê-los ao meu lado. Amo vocês eternamente!

Ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação Ciências Fisiológicas por possibilitar essa troca de conhecimentos entre alunos e professores de diversas Universidades.

À minha orientadora, profa. Dra Marli Cardoso Martins Pinge. Que acreditou no meu potencial. Obrigada, pelos seus ensinamentos, pela sua paciência, por seus exemplos e palavras, serei eternamente grata pela confiança depositada.

À Universidade Estadual de Londrina, pela estrutura necessária, oportunidades e toda experiência.

Aos funcionários do Departamento de Ciências Fisiológicas que colaboraram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

Aos ratos utilizados neste estudo, sem eles nada disso teria sido realizado.

Aos professores do departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina – UEL e professores das instituições nucleadoras, que com seus ensinamentos contribuíram para meu crescimento acadêmico.

Aos professores colaboradores desta tese que me auxiliaram com as metodologias complementares: Prof. Dr. Waldiceu Verri e seu aluno Tiago Henrique Zaninelli pela dosagem de estresse oxidativo; Prof. Dr. Phileno Pinge Filho, e o aluno Bruno Lucchetti pela dosagem de nitrito; Profa. Dra. Cássia Thaís B. Vieira Zaia e sua aluna Andressa Martins pela dosagem de ácidos graxos plasmáticos.

Aos professores convidados para banca, obrigada pela presença e contribuições.

Aos meus colegas de laboratório Lorena, Blenda, Fernanda, e Bruno pela parceira e companheirismo ao longo da jornada.

Ao meu namorado Gean Roger de Brito pelo carinho, paciência e compreensão e muito além disso, por encher meu coração de alegria. Pelas palavras ditas e pelas não ditas que sempre me trouxeram paz e me fizeram me sentir segura. Muito obrigada!

À CAPES pelo apoio financeiro durante todo meu doutorado.

**“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”
(Arthur Schopenhauer)**

REGINATO, Gabriela de Souza. **Estudo da função cardiovascular e autonômica e envolvimento do óxido nítrico e estresse oxidativo em animais com síndrome metabólica**: modulação pelo treinamento físico e suplementação com L-arginina. 2021. 140 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição caracterizada pela presença de alterações endócrino-metabólicas, cardíacas e oxidativas, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2. Estudos mostram sua relação com a redução da produção de óxido nítrico (NO) e aumento de espécies reativas de oxigênio. Portanto, faz-se relevante investigar os efeitos da suplementação com L-arginina (l-arg), que é considerada um substrato fundamental para a síntese de NO. O NO desempenha um papel importante na função cardiovascular e autonômica, em processos que regulam o tanto o balanço energético (fome e saciedade), como inflamatório (antioxidante e pró-oxidante). Além disso, a prática regular de exercícios aeróbicos pode promover diversos efeitos benéficos ao organismo, principalmente sobre o sistema cardiovascular, modulando a biodisponibilidade do NO e na defesa antioxidante. Dessa forma, esse trabalho teve como objetivo avaliar parâmetros cardiovasculares, autonômicos, oxidativos e concentração de nitrito tecidual de ratos controle e com SM treinados e sedentários e suplementados ou não com l-arg. A SM foi induzida pela administração subcutânea de glutamato monossódico (dose 4mg/g/dia) do 1º ao 5º dia de vida e ratos controles receberam solução de salina equimolar. O treinamento físico (TF) em esteira e a suplementação com l-arg ocorreram de forma concomitante, durante oito semanas a partir do 60º dia de vida. Após esse período, os animais foram submetidos à cirurgia de cateterização da artéria femoral para registro dos parâmetros cardiovasculares e análise de variabilidade da pressão arterial, intervalo de pulso e sensibilidade barorreflexa. Após os protocolos de registro cardiovascular, os animais foram submetidos a eutanásia e os órgãos retirados para análises oxidativas, metabólicas e dosagens de NO. Outros grupos de animais passaram por jejum para realização do teste de tolerância à insulina. Como resultados, ratos que receberam injeção de glutamato monossódico desenvolveram a SM na vida adulta e após o TF, ou associação do TF com a suplementação com l-arg houve redução dos tecidos adiposos (perigonadal e retroperitoneal) e do Índice de Lee em ratos com SM. Somado a isso, animais com SM apresentaram aumento de ácidos graxos livres plasmáticos e esteatose hepática, parâmetros esses que foram reduzidos pelo TF e suplementação com l-arg. Nos parâmetros cardiovasculares, animais SM sedentário água apresentaram aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca em relação ao grupo CTR e, a suplementação com l-arg e o TF foram capazes de reduzir esses parâmetros nos animais SM, além disso, animais SM treinados apresentaram bradicardia em relação aos SM sedentário. Ratos SM sedentários tratados com água apresentaram diminuição nas concentrações de NO nos tecidos periféricos e a suplementação associada ao TF foram capazes de aumentar essas concentrações. Na avaliação oxidativa em tecidos periféricos e no plasma, foi observado aumento do estresse oxidativo dos animais do grupo SM sedentário tratado com água, sendo que o TF associado ou não a suplementação com l-arg

promoveu a redução dos marcadores pró-oxidantes analisados. Dessa forma, nossos resultados nos permitem concluir que a suplementação com l-arg associada ao TF ou não e, o TF isolado foram capazes de reverter as alterações metabólicas, oxidativas e cardiovasculares em ratos com SM.

Palavras-chave: MSG; esteatose hepática; treinamento em esteira para ratos; obesidade; parâmetros oxidativos; ácidos graxos livres.

REGINATO, Gabriela de Souza. **Study of cardiovascular and autonomic function and the involvement of nitric oxide and oxidative stress in animals with metabolic syndrome:** modulation by physical training and supplementation with L-arginine. 2021. 140 p. Thesis (Doctoral in Physiological Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is a condition characterized by the presence of alterations in endocrine-metabolic aspects, cardiac and oxidation that increase the risk of cardiovascular disease, dyslipidemia, hypertension and Type 2 diabetes mellitus. Studies show their relationship to the reduction of nitric oxide (NO) production and an increase in reactive oxygen species. Therefore it makes it relevant to investigate the effects of supplementation with L-arginine (L-arg) which is considered an essential substrate for NO synthesis. NO plays an important role in cardiovascular and autonomic function, in processes that regulate energy balance such as hunger and satiety, and also in the inflammatory process, both as an antioxidant and as a pro-oxidant. In addition, the regular practice of aerobic exercise can promote several beneficial effects to the body, especially on the cardiovascular system, modulating the bioavailability of NO and antioxidant defense. Thus, this study aimed to evaluate cardiovascular, autonomic, oxidative parameters and tissue nitrite concentration in control rats and rats trained or not, and supplemented or not with L-arg. MS was induced by subcutaneous administration of monosodium glutamate from the 1st to the 5th day of life and control rats received an equimolar saline solution. The physical training (PT) on the treadmill and supplementation with L-arg occurred concomitantly for eight weeks after the 60th day of life. After this period, the animals underwent femoral artery catheterization surgery to record cardiovascular parameters and calculate the variability of blood pressure, pulse interval and baroreflex sensitivity. After the cardiovascular registration protocols, the animals were euthanized and the organs were removed for oxidative and metabolic analysis and NO dosages. Other groups of animals were fasted to perform the insulin tolerance test. As a result, rats that received injection of monosodium glutamate developed MS in adulthood and after PT and the association of PT with supplementation with L-arg, there was a reduction in the amount of both adipose tissues in rats with MS, and a reduction in the lee index of these animals with MS after supplementation with L-arg associated with PT. Animals with MS showed increased plasma FFAS and hepatic steatosis, and these parameters were reduced by PT and by supplementation with L-arg associated or not with PT. In cardiovascular parameters, sedentary water MS animals showed increased blood pressure and heart rate in relation to the CTR group, and supplementation with L-arg and PT were able to reduce these parameters in MS animals, moreover, trained sm animals showed bradycardia in relation to sedentary MS. Sedentary MS rats treated with water showed a decrease in NO concentrations in peripheral tissues and supplementation associated with PT was able to increase these concentrations. In the measurement of oxidative balance in peripheral tissues and plasma, an increase in oxidative stress was observed in animals in the sedentary MS group treated with water and PT associated or not with supplementation with L-arg promoted a reduction in the analyzed pro-oxidant markers. Thus, our results allow us to conclude that supplementation with L-arg

associated with PT or not, and isolated PT were able to reverse metabolic, oxidative and cardiovascular alterations in rats with MS.

Key words: MSG; hepatic steatosis; rat treadmill training; obesity; oxidative parameters; FFAs.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Peso corporal de ratos Wistar controle (CTR) e submetidos à síndrome metabólica (SM), após 8 semanas de treinamento físico ou sedentarismo com suplementação ou não de l-arg59
- Figura 2** – Alterações em parâmetros de rendimento físico em ratos CTR e com SM suplementados ou não com l-arginina, sedentários ou treinados61
- Figura 3** – Caracterização da Obesidade.....63
- Figura 4** – Caracterização da Tolerância a Insulina, após 8 semanas de suplementação com l-arginina, treinamento ou sedentarismo em ratos CTR e com SM.....64
- Figura 5** – Concentração plasmática de AGL, após 8 semanas de suplementação com l-arginina, treinamento ou sedentarismo em ratos CTR e com SM.....66
- Figura 6** – Fotomicrografias de tecidos hepáticos e valores médios de gordura na superfície do fígado obtidas após 8 semanas de suplementação com l-arginina, treinamento ou sedentarismo de ratos CTR e com SM.....68
- Figura 7** – Parâmetros cardiovasculares basais e FC de ratos CTR e com SM suplementados ou não com l-arginina, sedentários ou treinados72
- Figura 8** – Análise espectral da PAS e do IP de ratos CTR e com SM suplementados ou não com l-arginina, sedentários ou treinados ..73
- Figura 9** – Sensibilidade do barorreflexo espontâneo de ratos CTR e com SM suplementados ou não com l-arginina associado ao treinamento e ao sedentarismo.....75
- Figura 10** – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento e ao sedentarismo nas concentrações de nitrito em diferentes tecidos de animais CTR e com SM78
- Figura 11** – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo na aorta torácica, de animais CTR e com SM.....80
- Figura 12** – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao

treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo na aorta abdominal, de animais CTR e com SM.....	82
Figura 13 – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo do coração, em animais CTR e com SM	83
Figura 14 – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo plasmático, de animais CTR e com SM	85
Figura 15 – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo hepático, de animais CTR e com SM	86
Figura 16 – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo do músculo gastrocnêmio, de animais CTR e com SM.....	88
Figura 17 – Efeitos da suplementação com l-arginina associada ao treinamento ou sedentarismo no estresse oxidativo do músculo sóleo, de animais CTR e com SM.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico hipotalâmico
AG	Ácidos graxos
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	American Heart Association
AMPc	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ANGPTL2	Proteína 2 semelhante à angiopoietina
AP	área postrema
ARC	Núcleo arqueado do hipotálamo
ATP	Adenosina trifosfato
BEI	Índice de Efetividade barorreflexa
BH4	Tetrahidrobiopterina
Ca ²⁺	Cálcio
CaM	Calmodulina
cNOS	Óxido nítrico sintase constitutiva
CTR	Controle
Cu/Zn SOD	Cobre/Zinco-superóxido dismutase
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DM2	Diabetes mellitus do tipo 2
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
EPM	Erro padrão da média
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FADH2	Dinucleótido de flavina e adenina
FC	Frequência cardíaca
FMN	Flavina mononucleótido
FRAP	Poder antioxidante de reduzir o ferro
GH	Hormônio do crescimento
GLUT4	Transportador de glicose 4

HA	Hipertensão arterial
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HE	Hematoxilina-eosina
HF	High Frequency
HFnu	Componente parassimpático normalizado
HSL	Lipase sensível a hormônio
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina- 6
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IP	Intervalo de pulso
IRS-1	Receptor de insulina
ITT	Teste de tolerância à insulina
KCL	Cloreto de potássio
KITT	Constante de decaimento da glicemia
KOH	Hidróxido de potássio
L-arg	L-arginina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	Low Frequency
LF/HF	Razão simpato/vagal
LFnu	Componente simpático normalizado
LPL	Lipoproteína lipase
MDA	Malondialdeído
Mn-SOD	Manganês- superóxido dismutase
MSG	Glutamato monossódico
mtNOS	Óxido nítrico sintase mitocondrial
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica
NAR	Nervo aferente renal
NBT	Nitroazul de tetrazólio
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel

NF-κB	Fator de transcrição nuclear
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung e Blood Institute
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
NO	Óxido nítrico
NO ₂ ⁻	Nitrito
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido nítrico sintase
O ²	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
RBP4	Proteína 4 de ligação ao retinol
RI	Resistência à insulina
RPT	Resistência periférica total
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SED	Sedentário
SM	Síndrome metabólica
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAG	Triacilglicerol
T-Bars	Substâncias reativas ao ácido barbitúrico
TF	Treinamento físico
TG	Triglicerídeo
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TPTZ	2,4,6– tripiridil-s-diazina
TRE	Treinado
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
VLF	Very Low Frequency

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO (REVISÃO DA LITERATURA)	16
1.1	SÍNDROME METABÓLICA	16
1.1.1	Hipertensão e Síndrome Metabólica	20
1.1.2	Resistência á Insulina e Síndrome Metabólica	22
1.1.3	Inflamação e Estresse Oxidativo	25
1.1.4	Esteatose Hepática	29
1.1.5	Síndrome Metabólica Induzida por Glutamato Monossódico.....	31
1.2	EXERCÍCIO FÍSICO.....	35
1.3	L-ARGININA.....	37
1.4	ÓXIDO NÍTRICO.....	39
2	JUSTIFICATIVA	45
3	OBJETIVOS	46
3.1	OBJETIVO GERAL.....	46
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4	MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1	ANIMAIS	47
4.2	INDUÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA OBESIDADE.....	47
4.3	GRUPOS EXPERIMENTAIS	48
4.4	TREINAMENTO FÍSICO: ESTEIRA	48
4.5	SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA.....	49
4.6	CATETERIZAÇÃO DA ARTÉRIA FEMORAL E REGISTRO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES.....	50
4.7	ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DO INTERVALO DE PULSO.....	50
4.8	ANÁLISE DO BARORREFLEXO ESPONTÂNEO	52
4.9	TESTE DE TOLERÂNCIA Á INSULINA	53
4.10	COLETA E ARMAZENAMENTO DE TECIDOS PARA ANÁLISES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL, HISTOPATOLÓGICA, OXIDATIVA E DOSAGEM DE	

	NO	53
4.11	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO FÍGADO.....	54
4.12	DOSAGEM DE ÁCIDOS GRAXOS LIVRES PLASMÁTICOS	54
4.13	DOSAGEM DE NITRITO	55
4.14	AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	56
4.15	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	58
5	RESULTADOS	59
5.1	PESO CORPORAL	59
5.2	DESEMPENHO FÍSICO DOS ANIMAIS NO TREINAMENTO EM ESTEIRA	60
5.3	CARACTERIZAÇÃO DA OBESIDADE	62
5.4	PARÂMETROS METABÓLICOS – GLICEMIA.....	64
5.5	ÁCIDOS GRAXOS LIVRES PLASMÁTICOS	66
5.6	ESTEATOSE HEPÁTICA	67
5.7	PARÂMETROS CARDIOVASCULARES BASAIS – PAM E FC.....	71
5.8	ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PAS E DO IP	73
5.9	ANÁLISE DO BARORREFLEXO ESPONTÂNEO	75
5.10	CONCENTRAÇÃO DE NITRITO NO CORAÇÃO, AORTA TORÁCICA E ABDOMINAL, RIM E TECIDO ADIPOSEO	76
5.11	AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	79
6	DISCUSSÃO	91
7	CONCLUSÃO	106
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
	APÊNDICE – LISTAS DE DADOS	122
	APÊNDICE 1 Peso Corporal	122
	APÊNDICE 2 Desempenho Físico dos Animais no Treinamento em Esteira	122
	APÊNDICE 3 Caracterização da Obesidade.....	123
	APÊNDICE 4 Parâmetros Metabólicos – Glicemia.....	125
	APÊNDICE 5 Ácidos Graxos Livres Plasmáticos	125

APÊNDICE 6 Esteatose Hepática	126
APÊNDICE 7 Parâmetros Cardiovasculares – PAM e FC.....	126
APÊNDICE 8 Análise Espectral da Variabilidade da PAS e do IP.....	127
APÊNDICE 9 Análise do Barorreflexo Espontâneo	129
APÊNDICE 10 Concentração de Nitrito no Coração, Aorta Torácica e Abdominal, Rim e Tecido Adiposo.....	130
APÊNDICE 11 Avaliação do Estresse Oxidativo	132
ANEXOS	139
ANEXO A - Ofício do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Londrina.....	139
ANEXO B - Protocolo experimental de treinamento físico de corrida em esteira elétrica adaptada para ratos	140

1. INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME METABÓLICA

Na última década, o crescimento epidêmico das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), pode ser atribuído ao aumento da exposição aos principais fatores de risco para essas doenças e às mudanças na pirâmide demográfica, com o aumento da longevidade da população. Além disso, a maioria dos países em desenvolvimento passa por uma transição nutricional, acarretando o aumento expressivo da obesidade e das alterações cardiometabólicas que caracterizam a síndrome metabólica (SM) (WHO, 2020; AMINE et al., 2003).

Esta síndrome se tornou tão comum em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo ela comum a ambos os sexos e todos os grupos étnicos. Apesar de ser mais frequente em idosos, a incidência de SM em idades mais precoces vem aumentando. A SM está fortemente ligada a um estilo de vida "ocidentalizado", caracterizado pela inatividade física e um suprimento ilimitado de alimentos ricos em gordura, pelas mudanças do estilo de vida e pelo aumento da obesidade, se tornando cada vez mais causa de morbidade e mortalidade (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007; HAN; LEAN, 2015; MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018). A SM, por definição, não é uma doença, mas um agrupamento de fatores de risco individuais para doenças, chamando a atenção do clínico para a provável coexistência de múltiplos fatores de risco cardiometabólicos em pacientes quando um dos componentes é encontrado (SAMSON; GARBER, 2014).

O termo SM foi estabelecido por Haller em 1977, sendo caracterizado pela união de fatores como hipertensão arterial (HA), por meio da ação sobre o óxido

nítrico (NO) e endotelina-1 no endotélio, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL), esteatose hepática e obesidade central. É também conhecido que a SM tem origem a partir da resistência à insulina (RI) e ocorrência de obesidade, aumentando diretamente o risco de doença cardíaca coronariana, doença cardiovascular, incluindo doença cerebrovascular e DM2 (TADIC; IVANOVIC; CUSPIDI, 2013; MAIA; NAVARRO, 2017; HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019).

Entretanto, TENTOLOURIS, LIATIS e KATSILAMBROS (2006) sugerem que a SM é um estado de hiperatividade simpática, e a presença adicional de hipertensão intensifica ainda mais essa hiperatividade (TENTOLOURIS; LIATIS; KATSILAMBROS, 2006). Há evidências de que a SM está associada também a anormalidades na coagulação, fibrinólise, desequilíbrio redox, função endotelial, resposta imune inata, metabolismo de adipócitos e atividades endócrinas. Sabe-se que a produção de leptina se apresenta aumentada na obesidade e na SM, levando à produção aumentada de citocinas, diacilglicerol e ácidos graxos livres (AGL) plasmáticos, disfunção mitocondrial, dislipidemia, diminuição da captação de glicose no músculo esquelético, aumento da produção de glicose no fígado e disfunção das células β pancreáticas. Além disso, deve-se enfatizar que a SM também é reconhecida como uma condição oxidativa, causada principalmente pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (ERO) e inativação de antioxidantes (HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019).

Portanto, várias definições para SM foram propostas a fim de fornecer uma ferramenta útil para clínicos e pesquisadores. No entanto, três definições são amplamente aceitas: a definição do National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), a definição da American Heart Association

(AHA)/National Heart, Lung e Blood Institute (AHA-NHLBI) e a Definição da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (TADIC; IVANOVIC; CUSPIDI, 2013; FRANCISQUETI et al., 2017).

O NCEP-ATP III definiu a SM pela presença de três ou mais critérios: aumento da pressão arterial (PA), alto nível de glicemia de jejum, obesidade abdominal, aumento dos triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL. Já a AHA-NHLBI apresentou sua definição com os mesmos critérios da definição do NCEP-ATP III, exceto por pequenas modificações como diminuição do limiar para glicemia de jejum e circunferências da cintura na população asiática. E por fim, a IDF publicou um novo critério de SM, que requer a presença de obesidade abdominal e não necessariamente de RI, além de dois ou mais critérios. A IDF também estima que um quarto da população adulta do mundo tem SM e a prevalência observada de SM no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) foi de 5% entre os indivíduos de peso normal, 22% entre os com sobrepeso e 60% entre os obesos, assim como, a presença de obesidade central, ajustada para diferentes raças, e dois outros fatores de risco metabólico definem SM (KATSIMARDOU et al., 2019; TADIC; IVANOVIC; CUSPIDI, 2013; FRANCISQUETI et al., 2017).

Dados da literatura mostram ainda que, a SM também está associada à doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). A prevalência de NAFLD acompanha o aumento da obesidade e é a causa mais comum de doença hepática crônica. A NAFLD abrange um contínuo de alterações patológicas no fígado, de esteatose a esteato-hepatite, que pode evoluir para cirrose e aumento do risco de carcinoma hepatocelular. NAFLD tem sido algumas vezes referido como SM do fígado, e está significativamente associada a componentes da SM de aumento de

triglicerídeos, pressão arterial, glicose e resistência à insulina e redução das concentrações de HDL (SAMSON; GARBER, 2014).

Diferentes modelos experimentais são propostos com o intuito de elucidar a SM. Dentre eles, podemos citar: 1) Os modelos animais de dieta, 2) administração de drogas e 3) obesidade neuroendócrina:

1) Ratos suplementados com dieta hiperlipídica ou hipercalórica: aumentam o ganho calórico desenvolvendo obesidade, aumento da leptina, triglicerídeos, glicose e hipertensão (BATTAULT et al., 2018; MACÊDO et al., 2021).

- Ratos que recebem dieta rica em frutose: administração de solução de frutose na água de bebedouros levando a obesidade e síndrome metabólica (GUIMARÃES et al., 2014; MEDEIROS et al., 2017; MOTTA et al., 2019).

2) Ratos submetidos à administração de aloxana no período neonatal: A aloxana é uma substância que possui ação seletiva e destrutiva sobre as células pancreáticas, levando a RI e hiperglicemia (MOTA, 2008).

3) Ratos submetidos à administração subcutânea de glutamato monossódico (MSG) nos 5 primeiros dias de vida, o que leva ao desenvolvimento de obesidade, SM e hipertensão (DAWSON JR., 1986; KIZER; NEMEROFF; YOUNGBLOOD, 1978; DOLKINOFF et al., 2001; VOLTERA, 2008; DA CUNHA et al., 2010; DA CUNHA et al., 2011; KARLEN-AMARANTE et al., 2012; CAETANO et al., 2017).

Hoje em dia há vários estudos que abordam formas de prevenção e tratamentos para os fatores que envolvem a SM, tais como:

- Exercício Físico: reduz o índice de adiposidade, a gordura subcutânea abdominal e visceral e reduz a resistência à insulina (ZAAR; REIS; SBARDELOTTO, 2014)

- Cirurgias: cirurgia bariátrica tem sido efetiva em reduzir o peso corpóreo e a pressão sanguínea acompanhada pela redução da resistência à insulina e melhora do barorreflexo (FRANÇA et al., 2013).

- Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos: drogas vêm sendo testadas não somente com o intuito de perda de peso, mas também redução da pressão arterial, sempre associado à mudança no estilo de vida e dieta balanceando qualidade da comida e calorias ingeridas (GADDE, et al., 2018).

Schultz e colaboradores (2019) ressaltam que o tratamento para os fatores envolvidos na SM deve incluir, além de atividade física, abordagens sistemática para resolução de problemas e redução de estresse, aconselhamento psicológico, psiquiátrico e educação do indivíduo para que ele possa ter condições de mudar sua estrutura social. Ainda ressalta que o estigma que a SM pode gerar no indivíduo pode levar a consequências como aumento do risco de depressão, baixa autoestima, maior ganho de peso, recusa de acompanhamento médico e, em último estágio, levar ao suicídio (SCHUTZ et al., 2019).

1.1.1 Hipertensão e Síndrome Metabólica

O sistema cardiovascular atua de forma a manter a homeostasia do organismo e uma das formas é controlando a PA. A pressão pode ser modulada a longo prazo, através do controle humoral, onde substâncias como angiotensina, NO, bradicinina, renina e aldosterona são liberadas para restabelecer o equilíbrio pressórico. A modulação a curto prazo é feita pelo sistema nervoso autônomo (SNA) que corrige a pressão através da ativação de receptores (sensores) que estão localizados em regiões como arco aórtico e seio carotídeo que detectam variações na pressão

arterial como os barorreceptores, pressão de oxigênio pelos quimiorreceptores e alterações de volume pelos receptores cardiopulmonares (AIRES, 2008).

Como mencionado anteriormente, a presença de PA elevada é um dos critérios necessários para o diagnóstico da SM, enquanto as evidências sugerem que a hipertensão é encontrada com muita frequência em pessoas e animais com SM (KATSIMARDOU et al., 2019; LUCCHETTI et al., 2019). Nesse sentido, existem mecanismos fisiopatológicos diferentes que foram propostos até o momento, que podem causar a elevação da PA em indivíduos com SM, como:

- A hiperinsulinemia, independentemente de alterações na glicemia, leva ao aumento substancial da concentração de noradrenalina circulante acompanhada por um aumento na pressão sanguínea. Além disso, altos níveis de insulina aumentam a reabsorção de sódio, favorecendo a expansão do volume de líquido extracelular, o que pode predispor à hipertensão (LAMBERT et al., 2010; MENDIZÁBAL; LLORENS; NAVA, 2013).

- RI, que ativa o sistema nervoso simpático, regula positivamente os receptores da angiotensina II e reduz a síntese de óxido nítrico, levando a aumentos da frequência cardíaca e da PA (KOTSIS et al., 2018; MANCIA et al., 2007; TZIOMALOS et al., 2010).

- A hiperleptinemia, a leptina além do seu efeito sobre o apetite e metabolismo, age no hipotálamo aumentando a pressão sanguínea através da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (LAMBERT et al., 2010; MENDIZÁBAL; LLORENS; NAVA, 2013).

- Altas concentrações de AGL circulantes podem participar da ativação do SNS (LAMBERT et al., 2010; MENDIZÁBAL; LLORENS; NAVA, 2013).

Além disso, a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a presença de apneia obstrutiva do sono e disfunção barorreflexa na SM contribuem ainda mais para a ativação do sistema nervoso simpático (KOTSIS et al., 2018; MANCIA et al., 2007; TZIOMALOS et al., 2010). Assim como, o aumento da atividade simpática é uma característica comum à obesidade em humanos e em modelos animais, podendo levar ao aumento da PA via aumento na vasoconstrição periférica, aumento da reabsorção tubular renal de sódio e aumento do débito cardíaco por aumento da força e frequência do coração (Da SILVA et al., 2009; DiBONA, 2013).

1.1.2 Resistência à Insulina e Síndrome Metabólica

A insulina é produzida nas células β pancreáticas e é responsável por manter adequados os níveis sanguíneos de glicose e AGL. Ela atinge este objetivo por promover a captação e utilização de glicose pelos tecidos muscular e adiposo, aumentando o estoque de glicogênio no fígado e no músculo, e reduzindo a produção de glicose pelo fígado, inibe a degradação de proteína em tecidos periféricos, promove também a síntese de triglicerídeos no fígado e no tecido adiposo e reprime a lipólise dos estoques de triglicerídeos do tecido adiposo. Finalmente, a insulina regula a homeostase metabólica pelos efeitos na saciedade (HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019). A resistência à ação da insulina prejudica a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo e aumenta a produção hepática de glicose. Porém, adiposidade visceral é mais frequentemente mencionada como parte essencial no desenvolvimento da SM associada a RI (MELLO; LUCIANO, 2003).

Como descrito anteriormente, a SM pode se originar da RI, pelo excesso de AGL, que são derivados principalmente dos estoques de triglicerídeos no tecido adiposo, liberados pela ação da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc) durante

a lipólise. Em condições normais, durante os períodos de jejum, esse processo é iniciado pelas catecolaminas e pós-prandialmente é inibido pela insulina, por meio de um mecanismo proposto de redução da atividade do AMPc. Na RI, onde os efeitos da insulina são reduzidos, a taxa de lipólise aumenta, resultando no aumento da produção de AGL, potencializando o ciclo negativo de inibição das propriedades antilipolíticas da insulina, levando a uma maior lipólise (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

Na literatura há três causas subjacentes principais de RI induzida por fatores associados a SM como obesidade:

- 1- Capacidade reduzida da insulina em aumentar a tomada de glicose mediada por transportador de glicose 4(GLUT4), especialmente pelo músculo esquelético. Esta função, que é especificamente uma parte da regulação glicometabólica pela insulina, pode ocorrer devido a um acúmulo excessivo de triglicerídeos no músculo em indivíduos obesos. O consumo calórico excessivo induz hiperinsulinemia, levando ao aumento excessivo de glicose para o músculo esquelético. Assim como no fígado, calorias excessivas na forma de glicose promovem a lipogênese e, subprodutos da síntese de AGL e triglicerídeos, como o diacilglicerol e a ceramida, podem se acumular e estimular as vias de sinalização (p. ex., vias dependentes de proteinocinase C) que antagonizam a sinalização das proteínas do receptor de insulina, levando a lipotoxicidade pela RI (BERNE; LEVY, 2009; GINSBERG, 2000; FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).
- 2- Capacidade reduzida da insulina em reprimir a produção da glicose hepática. O fígado produz glicose por meio de glicogenólise em curto prazo e por gliconeogênese em longo prazo. A capacidade da insulina de reprimir

enzimas hepáticas nestas duas vias é atenuada nos indivíduos com RI. A RI no fígado também pode ocorrer devido à lipotoxicidade em indivíduos obesos (p. ex., fígado obeso ou esteatose hepática). O tecido adiposo visceral também parece afetar a sinalização por insulina no fígado de várias maneiras, além dos efeitos da lipotoxicidade. Por exemplo, o tecido adiposo visceral libera a citocina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que tem demonstrado antagonizar as vias de sinalização de insulina. Além disso, o triglicerídeo no tecido adiposo visceral apresenta alta taxa de circulação (possivelmente por causa da rica inervação simpática), de forma que o fígado é exposto a altos níveis de AGL, que exacerbam mais a lipotoxicidade hepática (BERNE; LEVY, 2009; GINSBERG, 2000; FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

- 3- Incapacidade da insulina de reprimir a lipase sensível a hormônio ou aumentar a lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo (ou ambos). Lipase sensível a hormônio (HSL) alta e LPL baixa são os principais fatores da dislipidemia associada à RI e ao diabetes. Embora os fatores que resistem às ações da insulina na HSL e na LPL não sejam completamente compreendidos, existem evidências para a produção aumentada de fatores parácrinos diabetogênicos no tecido adiposo, como o TNF- α . A dislipidemia é caracterizada como uma hipertrigliceridemia com partículas grandes de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricas em triglicerídeo (TG) produzidas pelo fígado. Por causa de seu alto conteúdo de TG, as VLDLs e as lipoproteína de baixa densidade (LDL) grandes são digeridas de forma muito eficiente, desta forma dando origem a pequenas partículas densas de LDL, que são muito aterogênicas. Além disso, a HDL obtido com excesso de

TG é trocado por ésteres de colesterol, que parecem encurtar a meia-vida circulante do HDL e das apoproteínas. Desta forma, existem baixos níveis de partículas de HDL, que normalmente desempenham um papel protetor contra doença vascular (BERNE; LEVY, 2009; GINSBERG, 2000; FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

1.1.3 Inflamação e Estresse Oxidativo

O tecido adiposo é o principal órgão de reserva de gordura. Porém, atualmente já está bem estabelecido na literatura que o tecido adiposo mantém intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos através de ações autócrinas, parácrinas, endócrinas, participa das respostas imunes e influencia uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, homeostase energética, sensibilidade à insulina, angiogênese, proteção vascular, regulação da pressão arterial, processo inflamatório e coagulação sanguínea (HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019; ATAWIA et al., 2019; LACERDA et al., 2016; FONSECA-ALANIZ et al., 2006). As adipocinas (substâncias produzidas pelo tecido adiposo) são classificadas como pró-inflamatórias ou antiinflamatórias. As adipocinas pró-inflamatórias incluem a leptina, resistina, TNF- α , interleucina 6 (IL-6) proteína 4 de ligação ao retinol (RBP4), lipocalina 2, proteína 2 semelhante à angiopoietina (ANGPTL2) e visfatina. Já as adipocinas anti-inflamatórias incluem a adiponectina, omentina e adipolina (LACERDA et al., 2016; ATAWIA et al., 2019).

Em geral, fatores associados a SM, como a obesidade, gera um estado de inflamação crônica e subagudo, denominado de metainflamação, relacionado a hipertrofia dos adipócitos, com consequente inflamação e ativação de macrófagos no tecido adiposo. A hipertrofia dos adipócitos, especialmente os viscerais, está relacionada a RI e aumento de ação das catecolaminas. Isso se deve ao aumento

da expressão de beta-adrenorreceptores (beta-3) e a diminuição da expressão de alfa-2-adrenorreceptores, aumentando o fluxo dos ácidos graxos (AG) para o fígado, via sistema porta, culminando em maior produção de glicose hepática, redução de apolipoproteínas B e da produção de triacilgliceróis, demonstrando o envolvimento do tecido adiposo com a fisiopatologia da SM (CHAVES, 2017). Portanto, há relação entre, ambos os fatores associados à inflamação e ao estresse oxidativo (FRANCISQUETI et al., 2017).

A inflamação e o estresse oxidativo ocorrem quando o suprimento de energia começa a exceder a capacidade de armazenamento dos adipócitos e, como resultado, ocorre hipertrofia adipocitária, levando a maior liberação de adipocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e TNF- α (que regulam a liberação de proteína C-reativa), através de infiltrado de macrófagos, resultando em inflamação crônica de baixo grau, que começa no tecido adiposo e, eventualmente, atinge a circulação e outros órgãos como tecido adiposo, pancreático, muscular, cerebral e hepático, que, por sua vez, interferem na sinalização intracelular da insulina, comprometem a função endotelial e o metabolismo pós-prandial (MOHAMED-ALI; PINKNEY; COPPACK, 1998; GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSSON, 2005; FRANCISQUETI et al., 2017; ATAWIA et al., 2019; HAMJANE et al., 2020), aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e DM2 (FANTUZZI, 2005). Uma das primeiras consequências da inflamação é a RI, uma vez que o TNF- α previne a fosforilação dos receptores de insulina, interferindo em sua ação em cascata e impedindo seu funcionamento. A RI diminui a função da insulina, levando a uma mudança no armazenamento dos lipídios, que é um mecanismo dependente desse hormônio (FRANCISQUETI et al., 2017; GOTTLIEB et al., 2010).

Outra substância com papel crucial na SM e que vem sendo observada como ativadora do processo inflamatório e atuação sobre o sistema imune é a leptina (ALAM; NG; LARBI, 2012). A leptina é um hormônio liberado pelo tecido adiposo, tanto em seres humanos quanto em roedores, e atua como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, conseqüentemente, a massa corporal (PRADO et al., 2009; MAIA; NAVARRO, 2017). Altas concentrações de leptina são encontradas no quadro de obesidade e tem sido relacionada com aumento da atividade simpática levando a disfunção cardiovascular, hipertensão e RI (ATAWIA et al., 2019). Outra adipocina muito abundante no tecido adiposo é a adiponectina, uma proteína que exerce um efeito antiinflamatório, reprimindo a produção de TNF- α e promovendo controle do tônus vascular pela via da oxido nítrico sintase (NOS) da via endotelial (eNOS), além de aumentar a sensibilidade a insulina e a oxidação de AG e inibir a inflamação vascular estando envolvida na regulação do balanço energético (PRADO et al., 2009; MAIA; NAVARRO, 2017; HAMJANE et al., 2020).

Tem sido observado na SM que esses mediadores têm efeito importante na sinalização e sensibilidade à insulina de forma sistêmica, mas principalmente no fígado e músculos esqueléticos. O aumento do tecido adiposo, principalmente o visceral e abdominal, está associado tanto com o quadro inflamatório sistêmico quanto com o aumento do estresse oxidativo. Além disso, o aumento de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH)-oxidase e diminuição de enzimas antioxidantes também estão presentes no tecido adiposo (FANTUZZI, 2005; HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019; ATAWIA et al., 2019).

Alguns autores têm sugerido que o estresse oxidativo pode ser, acima de tudo, um evento prematuro ou desencadeador da etiopatogênese da SM, e não uma mera

consequência. Dessa forma, o estresse oxidativo tem emergido como um marcador cardiometabólico, podendo ser um importante fator de risco em indivíduos com maior suscetibilidade ao desenvolvimento da SM. O estresse oxidativo ocorre quando há um desbalanço entre agentes oxidantes (radicais livres) e antioxidantes, provocando um desbalanço no status redox celular. Os radicais livres são moléculas que possuem um elétron não pareado e são altamente instáveis. ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN), são alguns exemplos dessas moléculas e estão relacionadas com a produção de energia, regulação do crescimento, fagocitose, imunidade e defesa celular entre outras funções fisiológicas e estão envolvidas na oxidação de lipídios (lipoxidação) e glicose (glicação), substâncias encontradas em excesso na SM e na obesidade (GOTTLIEB et al., 2010; DINIZ et al., 2005; EFFTING, et al., 2019). O estresse oxidativo pode ser desencadeado pelos adipócitos, pois quando há aumento da massa gorda, a irrigação insuficiente pode levar à falta de oxigênio e, portanto, à necrose celular. O processo de fagocitose para eliminar essas células mortas resulta em aumento da infiltração inflamatória e do estresse oxidativo pela liberação de radicais livres, como NO e peróxido de hidrogênio, o que pode impactar negativamente sobre os componentes da SM (FRANCISQUETI et al., 2017).

O estresse oxidativo é controlado pelo sistema de defesa antioxidante endógeno, que inclui enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione redutase e compostos não enzimáticos, como ferritina, transferrina, bilirrubina, ceruloplasmina e até mesmo portador de albumina de baixo peso molecular, como ácido úrico e ácido lipóico. Antioxidantes exógenos de frutas e vegetais, incluindo hidrofílicos, como vitamina C e flavonóides e lipofílicos

como vitamina E e carotenoides, também estão incluídos (FRANÇA et al., 2013; SAMPAIO; MORAES, 2010).

A literatura indica que indivíduos que possuem fatores associados a SM como a obesidade tem um alto consumo de gordura e açúcares derivados de alimentos processados com alto teor de sódio, bem como baixa ingestão de antioxidantes. Como descrito anteriormente, fica claro que quando há um desequilíbrio entre uma grande oferta de nutrientes e uma baixa ingestão de antioxidantes, a obesidade carrega um quadro de estresse oxidativo, promovendo a síndrome metabólica (DINIZ et al., 2005). Estudos mostram, que ao aumentar a capacidade de defesa antioxidante do organismo, uma vez que a mesma parte não só da desintoxicação dos radicais livres, mas também está intimamente relacionada à modulação dos processos fisiopatológicos presentes na SM, e associar uma adequação alimentar e exercício físico, diminuem a prevalência de SM e obesidade (SAMPAIO; MORAES, 2010; FRANCISQUETI et al., 2017).

1.1.4 Esteatose Hepática

O fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo lipídico. Dependendo da espécie, é maior ou menor a síntese de ácidos graxos e da circulação lipídica por meio da síntese de lipoproteínas. Eventualmente, o acúmulo de gotículas de lipídios nos hepatócitos resulta em esteatose hepática, que pode se desenvolver como consequência de múltiplas disfunções, como alterações na β -oxidação, secreção de LDL e vias envolvidas na síntese de AG. Além disso, um aumento dos AG não esterificados circulantes também pode ser um determinante na patogênese da doença hepática gordurosa (NGUYEN et al., 2008).

A doença hepática gordurosa não alcólica (DHGNA) é definida pela infiltração gordurosa hepática em mais de 5% dos hepatócitos, na ausência de ingestão de

álcool ou outras drogas, assim como na ausência de doenças virais, autoimunes e outros tipos de doenças hepáticas. Diferentes agentes e condições patológicas estão associadas com DHGNA, dentre as quais RI, erros inatos do metabolismo e condições médicas ou cirúrgicas associadas à perda de peso. Parece que a DHGNA, o DM2 e a dislipidemia compartilham mecanismos patogênicos e, por isso, tem sido sugerido que a esteatose e esteato-hepatite sejam consideradas como mais um critério no diagnóstico da SM (BITENCOURT et al., 2007; CIOCCA; RAMONET; ÁLVAREZ, 2016).

Nos estágios iniciais da esteatose, a gordura acumula-se dentro dos hepatócitos quando os mecanismos que promovem a remoção dos lipídeos (por oxidação ou exportação) não acompanham os mecanismos que promovem a importação ou a biossíntese desse macronutriente. Entre os fatores mais bem caracterizados relacionados à evolução da esteatose à esteato-hepatite estão os AG, o TNF- α e a adiponectina. Os AG rotineiramente se deslocam entre o fígado e o tecido adiposo, sendo estes órgãos fontes de TNF- α e adiponectina, respectivamente. A adiponectina reduz o acúmulo de lipídios dentro dos hepatócitos por inibir a importação e diminuir a oxidação e a exportação de AG, sendo também um potente agente sensibilizador à insulina. O TNF- α antagoniza as ações da adiponectina e promove esteatose do hepatócito e a RI (DIEHL, 2009).

Dessa forma, situações em que há produção aumentada de TNF- α em relação à adiponectina ocorre esteatose hepática e RI. Ainda, o TNF- α aumenta a geração mitocondrial de ERO, as quais têm sido mostradas como indutoras da RI, também promove apoptose dos hepatócitos e o recrutamento de células inflamatórias para o fígado. O simples acúmulo de AG nos hepatócitos induz uma sinalização para ativação de quinases que, por sua vez, ativam o fator de transcrição nuclear (NF κ B),

que induz a síntese de TNF- α e IL-6 pelos hepatócitos, contribuindo, assim, para a RI sistêmica (DIEHL, 2009). Persico *et al.* (2017) mostram que a RI, dentre outros efeitos, colabora substancialmente para que pacientes com DHGNA apresentem uma alteração significativa na ação da enzima eNOS, gerando uma disfunção endotelial que pode contribuir para um maior risco de doenças cardiovasculares (PERSICO *et al.*, 2017).

Estudos recentes apontam que a prática aguda e crônica de variados tipos de exercício físico contribui substancialmente para o combate a obesidade, dislipidemia e DM2, fatores que compõe a SM. O exercício aumenta a demanda de glicose na periferia, o que leva a um aumento da produção endógena de glicose. No entanto, uma vez que a glicose é imediatamente utilizada pelo músculo para sintetizar ATP, as concentrações de glicose ficam geralmente estáveis e, portanto, não há estímulo para um aumento da secreção de insulina (PESTA *et al.*, 2017; MONTEIRO *et al.*, 2015). Além disso, a prática de exercício físico atenua o desenvolvimento de fibrose hepática, inflamação e infiltração de macrófagos causados pela ingestão de dieta hiperlipídica, colaborando com a redução de gordura do fígado de pacientes com DHGNA, levando a melhorias significativas na atividade tecidual hepática (LEITE *et al.*, 2009; BERGLUND *et al.*, 2011).

1.1.5 Síndrome Metabólica Induzida por Glutamato Monossódico (MSG)

Tem sido proposto na literatura um modelo que se assemelha, pelo menos em parte, a situação clínica de SM que é caracterizada por: obesidade abdominal, HA, RI, dislipidemias, hiperglicemia e estado pró-inflamatório sistêmico, as quais aparecem já na 12^a semana de vida dos ratos. Esse modelo foi utilizado em nosso trabalho por se assemelhar à SM em humanos. Ele foi desenvolvido pela administração subcutânea de MSG (aminoácido excitatório lesivo ao sistema

nervoso central), com administração realizada no período neonatal em ratos, quando a barreira hematoencefálica ainda não está totalmente desenvolvida (DOLNIKOFF et al., 2001; VOLTERA, 2008; JUNQUEIRA, et al., 2011; LOBATO et al., 2012; FERREIRA et al., 2011; LAMBERT et al., 2010).

O MSG é uma substância que tem efeitos tóxicos em várias espécies animais, sendo largamente usada como alimento e aditivo farmacêutico. Os principais locais afetados pela sua toxicidade são núcleos hipotalâmicos e a eminência média, resultando na destruição de corpos celulares e neurônios localizados no sistema nervoso central (SNC) e próximos da região dos ventrículos, causando também necrose de células neuronais do núcleo ventromedial hipotalâmico e principalmente do núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), que tem de 80 a 90% de seus neurônios destruídos (OLNEY, 1969).

Portanto, a lesão no ARC, que é uma região responsável pela secreção de neurotransmissores, peptídeos e hormônios que estão ligados ao crescimento, desenvolvimento e metabolismo, causa vários efeitos patológicos nesses animais, entre eles:

- Alterações cardiovasculares,
- Hiperinsulinemia,
- RI,
- Concentrações aumentadas de corticosterona e leptina: decorrentes do acúmulo de gordura visceral e insulina,
- Diminuição da liberação de hormônio do crescimento (GH),
- Redução no hormônio adrenocorticotrófico hipotalâmico (ACTH),
- Hipotermia,

Além de comprometimento grave da função endócrina hipotálamo-adenohipofisária, como: atrofia gonadal, redução da captação de estrogênio, diminuição do comportamento sexual, capacidade de resposta alterada dos gonadotrofos hipofisários ao hormônio liberador do hormônio luteinizante exógeno e capacidade reprodutiva prejudicada (CLOUGH; ARAVICH; SLADEK, 1986; RIBEIRO et al., 1997; VOLTERA, 2008; FERREIRA et al., 2011; HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019).

O glutamato é um aminoácido excitatório encontrado no cérebro (incluindo estruturas ligadas à mediação da nocicepção), na coluna dorsal e na periferia, e é liberado em resposta à estimulação nociceptiva e lesão tecidual ou de nervo (CHAKRABORTY, 2019; FERREIRA, 2013). Uma vez liberado, o glutamato pode atuar através de receptores ionotrópicos (diretamente acoplados a canais iônicos) ou metabotrópicos (acoplados a sistemas de segundos mensageiros via proteína G). Qualquer mudança ocorrida na excitabilidade neuronal durante a fase do desenvolvimento inicial pode acarretar modificações químicas nas redes neuronais, com consequências patológicas (EARNHEART et al. 2007). A ativação prolongada de receptores glutamatérgicos pode levar à morte neuronal em várias regiões do cérebro, tais como o córtex cerebral e hipocampo (DU BOIS; HUANG, 2007). Este tipo de morte neuronal é denominado de excitotoxicidade e é acionado pelo influxo de Ca^{2+} mediado principalmente pela ativação de receptores ionotrópicos de glutamato e pode induzir apoptose ou necrose dependendo da intensidade de ativação do receptor glutamatérgico (JOHNSTON, 2005).

Além do hipotálamo, outras regiões do SNC sofrem destruição em decorrência do uso de MSG neonatal, incluindo a área postrema (AP) no tronco cerebral caudal. Além disso, sabe-se que a maioria dos neurônios do núcleo arqueado ventrolateral e ventromedial é sensível aos efeitos tóxicos do MSG,

enquanto uma subpopulação de células da divisão dorsomedial deste núcleo e neurônios dopaminérgicos não são susceptíveis à sua neurotoxicidade (MEISTER et al., 1989).

Dados da literatura, incluindo trabalhos realizados em nosso laboratório avaliando os parâmetros cardiovasculares de forma direta em animais não anestesiados mostraram que, ratos tratados com MSG apresentam hipertensão na idade adulta, acompanhado de aumento no componente simpático da modulação autonômica evidenciada pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e atividade nervosa simpática renal aumentada (DA CUNHA et al., 2011; DA SILVA MATTOS et al., 2012), além de sensibilidade barorreflexa alterada (KARLEN-AMARANTE et al., 2012). Da Cunha e colaboradores (2010) mostraram que o modelo MSG induz aumento de lipoperoxidação plasmática, comprovando que a obesidade é geradora de estresse oxidativo. Nesse modelo também foi evidenciado que a produção de NO endotelial está diminuída e o estresse oxidativo está aumentado (da CUNHA et al., 2010), podendo levar à injúria celular e tecidual nos vasos sanguíneos. Em trabalho anterior, foi observada alteração na hemodinâmica sistêmica como aumento da frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e resistência periférica total (RPT) (VOLTERA et al., 2008).

A literatura mostra também que, a hiperatividade simpática no modelo MSG pode ser o resultado de um conjunto de alterações sistêmicas, como aumento da insulina, leptina, AGL, maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento da inflamação e do estresse oxidativo que, de forma conjunta contribuem para o desenvolvimento da hipertensão e aumento da atividade do sistema nervoso simpático (KURUKULASURIYA et al., 2011; LOHMEIER; ILIESCU, 2013).

1.2 EXERCÍCIO FÍSICO

Exercício físico é todo esforço físico previamente planejado, estruturado e repetitivo, com maior ou menor demanda de energia, que tem por finalidade induzir melhor funcionamento orgânico (KOHL et al., 2012). A energia é acumulada em forma de adenosina trifosfato (ATP), onde a quebra de ATP do músculo fornece energia para exercícios de diferentes intensidades e durações, por vias glicolíticas e aeróbias para produção energética (HU, et al., 2013), promovendo efeitos benéficos tanto para a prevenção para o tratamento de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas, como a HA, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemias e aterosclerose (BRUM et al, 2004; SILVA; ZANESCO, 2010; MAIA; NAVARRO, 2017).

O exercício traz diversos efeitos benéficos ao nosso organismo, como: aumento da produção de energia mitocondrial, estimulação das defesas antioxidantes, redução da inflamação e frequência cardíaca de repouso, indução de angiogênese e sinaptogênese, melhora do ganho e sensibilidade do barorreflexo e plasticidade na modulação autonômica (RAQUEL et al., 2016; MENG et al., 2014). Dentre os efeitos promovidos pelo treinamento físico (TF) sobre o sistema cardiovascular destacam-se: a bradicardia de repouso, melhora do ganho e sensibilidade do barorreflexo e plasticidade na modulação autonômica (DE ABREU et al., 2009; MARTINS-PINGE, 2011; PINHEIRO et al., 2007; MEDEIROS et al., 2004). O exercício físico regular atua no sistema cardiovascular por meio de remodelamento do músculo cardíaco, melhorando a capacidade antioxidante no miocárdio, redução de gordura do epicárdio e alterações na função mitocondrial. No músculo liso vascular promove o aumento da expressão da eNOS, levando ao aumento da produção de NO, que apresenta efeitos anti-inflamatórios,

vasodilatadores e anti-plaquetários importantes para a homeostase vascular (SILVA; ZANESCO, 2010).

Sabe-se ainda que, a duração e a intensidade do exercício podem ser determinantes para induzir ou não adaptações fisiológicas do sistema cardiovascular. Devido aos efeitos positivos dos exercícios de moderada intensidade e longa duração, protocolos de TF em esteira têm sido aplicados como aliados no tratamento não farmacológico de condições associadas a SM, como a hipertensão arterial, diabetes e insuficiência cardíaca (BORCK et al., 2019).

Por outro lado, em exercícios de baixa intensidade e longos períodos de duração, predomina a utilização de AG. Já exercícios de alta intensidade e curtos períodos de duração que promovem, aumento de trofismo, predomina a utilização de glicose. Exercícios que envolvem grandes grupos musculares, alta intensidade, grande volume e menores intervalos de recuperação promovem maior dispêndio energético, gerando maior concentração de lactato pós-exercício, o que foi associado à maior demanda anaeróbia do exercício (HU et al., 2013).

Dados da literatura apontam o TF como um importante aliado na redução dos riscos relacionados à SM por sua capacidade de restabelecer o equilíbrio entre as citocinas pró-antiinflamatórias e regular o estado redox celular (EFFTING et al., 2019), além de promover vários efeitos benéficos ao sistema cardiovascular através da redução da PAM, atenuação da ativação simpática, do sistema renina-angiotensina, da disfunção mitocondrial, do remodelamento do coração e da circulação do músculo esquelético, melhora do controle autonômico do coração, aumento do consumo máximo de oxigênio, bradicardia de repouso e ganho barorreflexo (RAQUEL et al., 2018; MARTINS-PINGE, 2011; BRUM et al, 2004), além de atenuar o desequilíbrio do cálcio, suprimir o acúmulo de gordura de

indivíduos obesos (LI, et al., 2015; BOZI et al., 2016) e reduzir a resistência à leptina e a RI nos tecidos periféricos (BAE, 2018).

1.3 L-ARGININA

A l-arg (ácido 2-amino-5-guanidino-pentanóico) é um aminoácido condicionalmente essencial e apresenta diversas funções metabólicas no organismo de mamíferos, participando de processos como transporte e excreção do nitrogênio, ciclo da uréia, síntese de agmatina, poliaminas, bases pirimidinas, creatina, proteínas, prolinas, glutamato, resposta imune do hospedeiro e ainda é importante substrato para a síntese de NO (GAMBARDELLA, et al., 2020; WU et al., 2016; ALAM et al., 2013). Este aminoácido foi isolado pela primeira vez em 1886 de tremoços e posteriormente identificado como um componente das proteínas animais (HU et al., 2017). Entretanto, quando sua síntese está diminuída ou em situações patológicas como, na DM2 em que a sua demanda também está diminuída, a l-arg se torna um aminoácido essencial (REYES; KARL; KLAHR, 1994).

Evidências emergentes de estudos com animais indicam um papel importante da l-arg na regulação do metabolismo de substratos de energia (TAN et al., 2012). A versatilidade metabólica da l-arg é a base de grande interesse em seu uso nos últimos 25 anos para prevenir e tratar disfunções de múltiplos sistemas (por exemplo, circulatório, gastrointestinal, imunológico e reprodutivo) em mamíferos e aves. Embora a l-arg tenha sido tradicionalmente classificada com base no balanço de nitrogênio, como um "aminoácido nutricionalmente não essencial", para adultos saudáveis, este aminoácido é agora considerado um nutriente condicionalmente essencial na dieta para atender a necessidades específicas (por exemplo,

espermatogênese em machos e crescimento embrionário e sobrevivência em fêmeas gestantes), além da síntese de proteínas (WU et al., 2016).

As fontes de l-arg podem ser endógenas ou exógenas. As principais fontes exógenas são: carnes (bovina, suína, peixe), leguminosas (soja, lentilha), oleaginosas (amêndoa, castanha) e vegetais (brócolis, espinafre, cebola) (DE LORGERIL, 1998; KHALAF et al., 2019). Embora macrófagos e células endoteliais produzam l-arg, a maior parte da sua síntese endógena ocorre no fígado e nos rins. Como o fígado utiliza a maior parte da l-arg produzida no ciclo de uréia, a manutenção dos níveis plasmáticos normais de l-arg depende da sua produção nos rins e ingestão na dieta (FEATHERSTON; ROGERS; FREEDLAND, 1973).

A l-arg participa de diversas vias metabólicas, não sendo exclusivamente precursora da produção do NO. Além de ser metabolizada pelas NOS, a l-arg também pode sofrer a ação de outras enzimas, dentre elas:

- Arginase descarboxilase, produzindo a l-agmatina;
- Arginina glicina amidinotransferase, produzindo a creatinina;
- Arginase, tendo como produtos a ureia e a L-ornitina – esta por sua vez vai dar origem às poliaminas (BUGA et al., 1996). Dentre estas enzimas, destaca-se a arginase, uma vez que possui um importante papel na regulação da disponibilidade da l-arg para a síntese de NO em diferentes tipos celulares e doenças. Com isso, alterações na atividade ou expressão dessa enzima podem interferir na via l-arg-NO, contribuindo para a diminuição na síntese de NO (TOPAL et al., 2006).

Dados da literatura mostram que a suplementação com l-arg é capaz de minimizar as alterações metabólicas, cardiovasculares e hepáticas de animais com SM, através do aumento da lipólise e inibição da lipogênese, melhora do vasorrelaxamento induzido pelo endotélio, diminuição dos lipídios plasmáticos e

acúmulo de lípidos no fígado, diminuição da pressão arterial, modulando a expressão e função de enzimas chave envolvidas nas respostas antioxidantes e no metabolismo da gordura em tecidos sensíveis à insulina (ARAÚJO et al., 2017; SZULINSKA et al., 2014; ALAM et al., 2013). Também foi demonstrado que a suplementação com l-arg associada ao exercício físico melhora o desempenho físico e contribui para saúde cardiovascular devido ao aumento na produção periférica de NO, síntese de proteínas e redução do estresse oxidativo (HAMBRECHT et al., 2000; SIASOS et al., 2007; LUCOTTI et al., 2009; VALGAS DA SILVA et al., 2015).

1.4 ÓXIDO NÍTRICO

O NO é um radical livre, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons de nitrogênio e oito de oxigênio, tendo um elétron desemparelhado. É um gás com meia vida de aproximadamente 4-10 segundos e é produzido por praticamente todas as células do organismo. Até meados da década de 1980, o NO era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais. O interesse pelas suas funções biológicas foi pela descoberta da sua função no endotélio vascular (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003; MARTINS-PINGE, 2007).

O papel do NO hoje está bem estabelecido na literatura, estando envolvido com processos fisiológicos como vasodilatação, memória, neuroproteção, peristaltismo, defesa imunológica, ereção peniana, secreções endócrinas e exócrinas bem como, importantes participações em vários sistemas como o cardiovascular, reprodutivo, sistema imune e SNC (SHINDE; MEHTA; GOYAL, 2000; GAUDIOT et al., 1998). No tecido muscular o NO está relacionado a vários processos fisiológicos, incluindo regulação metabólica, angiogênese, expressão

gênica, regulação do fluxo sanguíneo e modulação no processo contrátil do músculo esquelético (SAMPAIO; MORAES, 2010). O NO também interage fortemente com o ânion superóxido, que é continuamente gerado e liberado da cadeia de transporte de elétrons para formar o peroxinitrito. O peroxinitrito pode ter diversos efeitos na função mitocondrial, como inibir a respiração nos complexos I e III por S-nitrosação, promover a abertura dos canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (K^{+}_{ATP}) mitocondriais e ativar a cascata da matriz mitocondrial (LACZA; PANKOTAI; BUSIJA, 2015).

Uma das vias de produção de NO estudada é a formação a partir do nitrito como precursor. O nitrito, tem múltiplos destinos que resultam na produção de NO, tanto por meios enzimáticos quanto não enzimáticos. Por exemplo, no ambiente ácido do estômago, o nitrito é convertido não enzimaticamente em NO, que então exerce efeitos locais. O nitrito também pode entrar na corrente sanguínea por meio da absorção gastrointestinal. Sob hipóxia relativa, o nitrito pode ser reduzido pela desoxihemoglobina, liberando NO na microcirculação local. A xantina oxidase e a própria eNOS reduzem o nitrito a NO em condições ácidas ou hipóxicas, como observados durante a isquemia tecidual (CYR et al., 2020). Porém, outras moléculas inorgânicas também possuem a capacidade de reduzir nitrito em NO como, os polifenóis e o antioxidante ácido ascórbico (vitamina C) (LUNDBERG; CARLSTRÖM; WEITZBERG, 2018).

Portanto, a via clássica de formação do NO depende de enzimas especializadas chamadas sintases de óxido nítrico (NOS). As enzimas NOS possuem uma estrutura dimérica e com múltiplos domínios que permitem sintetizar NO através do oxigênio molecular (O_2) e da l-arg e requer cofatores como tetrahydrobiopterina (BH_4), ferro heme, NADPH, flavina adenina dinucleotídeo (FAD),

flavina mononucleótido (FMN) e cálcio (Ca^{2+})/calmodulina (CaM) (RAJAPAKSE; HEAD; KAYE, 2016; KHALAF et al., 2019). Várias isoformas da NOS já foram identificadas e podem diferir quanto a distribuição nos tecidos, peso molecular e propriedades físicas e funcionais. Foi caracterizada uma NOS constitutiva (cNOS), que é uma enzima dependente do Ca^{2+} expressa constitutivamente e NOS induzível (iNOS) que não depende de cálcio para sua síntese, produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas (ROBBINS; GRISHAM, 1997; VESPA; SILVA, 1994).

Foram descritas 4 isoformas da NOS:

- **nNOS** (NOS neuronal ou NOS I): é encontrada no cérebro, na medula espinhal, nos gânglios simpáticos, em glândulas adrenais, nos neurônios nitrérgicos e em outras estruturas como células epiteliais de pulmões, útero e estômago, células da mácula densa do rim, células da ilhota pancreática e do músculo esquelético; é regulada pelo complexo Ca^{2+} /CaM e muito susceptível à inibição pelo próprio NO. A nNOS produz NO de forma pulsátil e suas funções incluem plasticidade sináptica no SNC, relaxamento muscular suave, regulação central da pressão arterial e vasodilatação via nervos nitrérgicos periféricos. A nNOS também desempenha um papel na comunicação celular e está associada às membranas plasmáticas. Por outro lado, também está envolvida com morte neuronal no derrame cerebrovascular (ZAGO; ZANESCO, 2006; FÖRSTERMANN; SESSA, 2012).

- **eNOS** (NOS endotelial ou NOS III): Produz quantidades relativamente baixas de NO, e sua atividade é controlada por Ca^{2+} /CaM, encontrada nas células endoteliais, plaquetas, eritrócitos, cardiomiócitos, células musculares lisas, hepatócitos e adipócitos. No entanto, é expressa predominantemente no endotélio. Produz NO no endotélio vascular sob condições basais, mas a força de

cisalhamento produzida pelo fluxo sangüíneo pode aumentar sua produção. O NO liberado no lúmem vascular é um potente inibidor de adesão e agregação plaquetária na parede vascular e inibe a adesão de leucócitos ao endotélio vascular, inibe a síntese de DNA, mitogênese e a proliferação de células da musculatura lisa vascular e; também é responsável pela regulação da pressão sangüínea e contratilidade do músculo cardíaco. Sua expressão é restrita a células endoteliais vasculares, embora existam relatos da sua localização no hipocampo, sendo sua expressão em humanos significativamente suprimida pela hipóxia (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002; MONCADA; HIGGS, 1993; SANSBURY; HILL, 2014).

- **mtNOS** (NOS mitocondrial) é um novo membro da família NOS, Ca^{2+} /CaM dependente e está presente no interior da membrana mitocondrial (ELFERING; SARKELA; GIULIVI, 2002). A identidade da mtNOS parece estar relacionada ao tecido de origem, como cérebro, músculo e coração (ALDERTON et al., 2001). Portanto, as funções da mtNOS provavelmente são adaptadas às necessidades específicas do tecido em que se encontra (RIOBÓ et al., 2001). Em condições fisiológicas, as mitocôndrias desempenham um papel crítico na produção de energia celular, expressão gênica e regulação metabólica. O NO é bem conhecido por bloquear a citocromo c oxidase (complexo IV) para interromper o transporte de elétrons naquele local e alterar a função mitocondrial. O NO foi implicado na regulação do fluxo de Ca^{2+} transmitocondrial, no potencial transmembranar mitocondrial e na modulação da emissão de EROS e ERN (GERDES et al., 2020).

- **iNOS** (NOS induzível ou NOS II): A iNOS é ativada a partir de alguns estímulos patológicos, como, por exemplo, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), citocinas, incluindo a IL-1, endotoxinas e TNF- α , e é independente de íons Ca^{2+} . Essa isoforma pode ser expressa em uma grande variedade de tipos celulares

incluindo, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, células de Kupffer, hepatócitos e células epiteliais. Uma das grandes diferenças entre a cNOS e a induzível é que a iNOS é capaz de liberar grandes quantidades de NO por períodos relativamente longos, devido a essa extensiva e prolongada produção de NO juntamente com o superóxido formado por ele ou por outras fontes, podendo levar a produção exacerbada de peroxinitrito, que é uma molécula altamente oxidante e tóxica indutora de injúria celular (ZAGO; ZANESCO, 2006; MCKNIGHT et al., 2020). Apesar de ser liberada principalmente em situações inflamatórias, estudos mostraram que a iNOS também pode ser expressa sob situações fisiológicas (FÖRSTERMANN; SESSA, 2012; JIA et al., 2006).

Evidências sugerem que, a redução endógena da síntese de NO está relacionada a vários distúrbios fisiopatológicos ou condições associadas, como aumento do tônus vascular, aumento da adesão plaquetária, diminuição da vasodilatação endotelial dependente da hipercolesterolemia, diabetes, obesidade e arteriosclerose (SOUZA et al., 2009). Como sua biodisponibilidade depende do equilíbrio entre sua geração e sua degradação, os níveis reduzidos de NO podem resultar em diminuição da expressão da NOS, comprometendo a atividade da NOS ou ação do NO com espécies reativas (por exemplo, superóxido) (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003; SANSBURY; HILL, 2014).

Como descrito anteriormente, o NO é sintetizado endogenamente a partir da L-arg, e resultados recentes sugerem que a suplementação com L-arg pode aumentar significativamente a produção de NO e alterar o metabolismo de ERO, provocando efeitos na pressão sanguínea, como vasodilatação, melhorando o fluxo sanguíneo, o que consequentemente melhorar a disfunção endotelial (SHAN et al., 2013; KHALAF et al., 2019), assim como, a ação benéfica do NO nas doenças tromboembólicas e

nas dislipidemias está bem estabelecida. Contudo, o exercício físico também tem sido empregado como uma ferramenta extremamente importante para manter a função endotelial e restaurá-la através da produção de eNOS. Portanto a prática regular de atividade física é fundamental para a manutenção da saúde e prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares (ZAGO; ZANESCO, 2006).

2. JUSTIFICATIVA

A SM é definida pela associação de fatores de risco individuais para doenças, como: hipertensão arterial, DM2 e dislipidemias, além de aumentado estresse oxidativo e inflamação, resistência à insulina, obesidade, resistência à leptina, desequilíbrios na produção de NO e aumentada atividade simpática. Considerando que o modelo de obesidade MSG se assemelha em muitos aspectos com a SM desenvolvida em humanos, além dos fatores já citados que contribuem para o desenvolvimento de comorbidades metabólicas e cardiovasculares, faz-se relevante investigar os efeitos da suplementação com l-arg associados ou não ao TF sobre parâmetros cardiovasculares, autonômicos e metabólicos e avaliar a produção do NO e o estresse oxidativo no plasma e em tecidos periféricos de animais com SM. Vale ressaltar que existem ainda poucos estudos nessa área e nenhum trabalho, até o presente momento, abordou a associação do TF e a suplementação com l-arg em ratos com SM.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo estudar os efeitos da suplementação com l-arg associada ou não ao TF sobre a fisiopatologia da obesidade MSG em ratos avaliando os parâmetros cardiovasculares, autonômicos, oxidativos e concentração de nitrito tecidual.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar os parâmetros de obesidade através do cálculo do índice de Lee e peso do tecido adiposo retroperitoneal e perigonadal em ratos treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg;
2. Avaliar os parâmetros cardiovasculares em ratos treinados e sedentários não anestesiados suplementados ou não com l-arg através da medida direta da PAM e FC. Avaliar os parâmetros autonômicos através da análise espectral da variabilidade cardíaca e do barorreflexo espontâneo;
3. Determinar a produção de NO, na aorta, coração, rim e tecido adiposo retroperitoneal e perigonadal em ratos treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg;
4. Avaliar o perfil molecular oxidativo plasmático, cardíaco, muscular, hepático e arterial, através da dosagem de ABTS, FRAP, NBT e T-BARS em ratos treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg;
5. Avaliar o perfil metabólico de ratos treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg pelo teste de tolerância a insulina, esteatose hepática e quantificação dos AG plasmáticos;

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Todos os procedimentos foram realizados em acordo com as diretrizes éticas do CONCEA e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UUEL: 130/2017. Anexo I)

Para este estudo foram utilizados ratos Wistar provenientes de acasalamentos no biotério setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas (CIF), a partir de matrizes provenientes do biotério Central da Universidade Estadual de Londrina (UEL). No biotério setorial do CIF, os ratos foram mantidos em caixas de polipropileno (45x25x25cm), em sala com temperatura controlada ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$), em ciclo claro/escuro de 12/12 horas, com ração (Nuvilab CR-1; Nuvital®, Colombo, Paraná, Brasil) e água á vontade.

4.2 INDUÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA OBESIDADE

A prole recebeu durante os cinco (5) primeiros dias de vida, o tratamento para indução da SM através de injeções intradérmicas de MSG 4mg/g/dia (Sigma Co. MO, USA) ou salina equimolar (DE FREITAS MATHIAS et al., 2007). A obesidade foi caracterizada ao final dos experimentos pelo cálculo do Índice de Lee para cada animal usando a fórmula: $\sqrt[3]{\text{peso corporal}/\text{comprimento naso-anal}} \times 100$, onde o peso corporal e o comprimento são dados em g e cm, respectivamente e os resultados abaixo de 30 são considerados normais. Além disso, foi considerado o peso das gorduras retroperitoneal e perigonadal para avaliação da obesidade (BERNARDIS e PATTERSON, 1968).

4.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS

No 60º dia de vida os ratos foram distribuídos em oito grupos experimentais:

- Controle sedentário tratados com água (CTR SED ÁGUA)
- Controle treinado tratados com água (CTR TRE ÁGUA)
- Controle sedentário tratados com l-arginina (CTR SED L-ARG)
- Controle treinado tratado com l-arginina (CTR TRE L-ARG)
- SM sedentário tratados com água (SM SED ÁGUA)
- SM treinado tratados com água (SM TRE ÁGUA)
- SM sedentário tratado com l-arginina (SM SED L-ARG)
- SM treinado tratado com l-arginina (SM TRE L-ARG).

4.4 TREINAMENTO FÍSICO: ESTEIRA

O treinamento físico em esteira teve início no 60º dia de vida dos animais. O treinamento aeróbio em esteira foi realizado por protocolo padronizado previamente (AMARAL; ZORN; MICHELINI, 2000). Esse treinamento é considerado de baixa a moderada intensidade pois é realizado em 50-60% da velocidade atingida no teste de esforço. O protocolo foi realizado durante 5 dias/semana, 1h/dia, sem inclinação e com duração total de 8 semanas (Anexo II).

Antes do início do TF, no 45º dia de vida dos animais passaram por um período de adaptação á esteira por 2 semanas. Neste período, os animais foram submetidos diariamente (5 vezes por semana) a sessões de corrida que tinham duração total de 10 minutos, sob velocidade de 8 m/min e 0% de inclinação. Após esse período de adaptação ao treinamento, os ratos foram selecionados segundo a habilidade de andar/correr na esteira ergométrica. Um teste de esforço máximo foi realizado durante o exercício físico na esteira ergométrica adaptada para ratos e

camundongos (Master One) para determinar a intensidade do esforço físico, avaliada indiretamente pela distância máxima percorrida. Esse teste era iniciado com a velocidade de 8 m/min, com incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos até a exaustão do animal. A carga máxima considerada foi aquela em que o animal não conseguia mais correr espontaneamente.

O teste de esforço máximo foi realizado no início, ao meio e ao final do protocolo de treinamento ou sedentarismo e utilizados para aferir a intensidade do treinamento e do ganho de desempenho dos grupos TRE e SED ao final dos protocolos experimentais. Também foi realizado o acompanhamento do ganho de peso desses animais durante as 8 semanas de protocolo. Os ratos alocados nos grupos SED foram mantidos em sedentarismo por igual período (8 semanas) e, apenas 1 vez/semana eram colocados na esteira (5-10 minutos com velocidade de 8 m/min), para habituação à manipulação experimental e realização dos testes de esforço.

4.5 SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA

A suplementação oral com l-arg (Sigma-Aldrich CO, Saint Louis MO®) também teve início no 60º dia de vida dos animais. Foi realizada em ratos dos grupos tratados com l-arg, durante 5 dias/semana por 8 semanas, pelo tubo gástrico do animal (gavagem), sendo preparada diariamente na dose de 62,5mg/mL/rato/dia, e administrada 1mL/rato/dia (VALGAS DA SILVA et al., 2015). Em ratos dos grupos não tratados com l-arg, foi administrado via gavagem o mesmo volume de água de torneira. Os animais dos grupos treinados que foram suplementados ou não, receberam a dose de l-arg ou de água de torneira duas horas antes de cada treinamento físico.

4.6 CATETERISMO DA ARTÉRIA FEMORAL E REGISTRO DE PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

No 121º dia de vida, um grupo de animais foi submetido à cirurgia sob anestesia de cloridrato de cetamina (100 mg/kg, i.p.) e cloridrato de xilasina (6,7 mg/kg, i.p.), para cateterização da artéria femoral com o objetivo de monitorização da pressão arterial pulsátil de forma direta. Foi inserido um cateter de polietileno PE-10 conectado a um segmento de PE-50 na artéria do rato, que ao final foi fechado com oclusor para impedir a saída do fluxo sanguíneo. O cateter foi exteriorizado na região dorsal com fixação na pele através de sutura e foi realizada sutura no local de acesso à artéria também. Após o término do procedimento cirúrgico e estando os ratos mantidos em ambiente aquecido para total recuperação da anestesia, foi administrado uma dose de 100 mg/kg (v.o.) de analgésico (Paracetamol®, Teuto). Em seguida, os ratos retornaram ao biotério para recuperação por 24 horas.

Após 24 horas dessa cirurgia, a cânula arterial do animal foi acoplada a um transdutor de pressão (Powerlab modelo MLT0380) e conectada ao sistema de registro computadorizado (Powerlab/ ADInstruments). Em uma sala silenciosa, os animais acordados e livres para movimentação foram alocados em uma caixa individualizada e submetidos ao registro basal da PAM e FC por aproximadamente 60 minutos e em seguida, realizados os protocolos experimentais.

4.7 ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) E INTERVALO DE PULSO (IP)

A modulação autonômica na PAS é analisada através dos componentes de baixa frequência (LF), de muito baixa frequência (VLF) e variância. A modulação autonômica do IP é analisada pelo componente LF, componente de alta frequência (HF) e razão simpato-vagal (LF/HF). Essa última tem sido interpretada como o balanço da ação conjunta dos componentes vagal e do SNS sobre o coração que,

ao estar aumentada evidencia uma predominância do simpático (LF) (MALIK; CAMM, 1993).

Para esta análise foi utilizado inicialmente o programa computacional LabChart 7.0 (ADInstruments, Bela Vista, Austrália) que detecta pontos de inflexão nos pulsos de pressão e gera séries batimento a batimento, com valores de PAS e IP para cada ciclo cardíaco (DUTRA et al., 2013; TEZINI; DIAS; SOUZA, 2013). Posteriormente, esses dados de PAS e IP foram convertidos para outro programa computacional Cardioseries v2.4 (www.danielpenteado.com) que analisa essas séries temporais batimento a batimento e as reamostra em 10 Hz (1 valor a cada 100 ms) por interpolação cúbica do tipo spline para regularizar o intervalo de tempo entre batimentos. As séries com valores interpolados foram divididas em segmentos de 512 valores cada com sobreposição de 50% (Protocolo Welch). Foi examinado visualmente cada segmento e aqueles considerados com artefatos ou transientes foram excluídos.

Os segmentos considerados adequados foram integrados em bandas de LF (0,20 - 0,75 Hz), que representa a modulação pelo tônus simpático do sistema nervoso autônomo (SNA), HF (0,75 - 3,00 Hz), que representa a modulação pelo tônus parassimpático do SNA, e a banda VLF (<0,20Hz), que apesar de não ter uma explicação fisiológica bem estabelecida, representa ações de regulação hormonal, vasomotora e de temperatura, além da atividade do sistema renina-angiotensina. Os resultados foram expressos em unidades absolutas (ms^2 ou mmHg^2) e normalizadas (un). Os valores normalizados foram obtidos por meio do cálculo da potência relativa das bandas de LF e HF, levando em consideração a potência total de espectro menos a potência VLF. Para avaliar o balanço simpatovagal cardíaco, que representa as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático

e parassimpático, calculou-se a razão entre a potência das bandas de LF e HF (LF/HF) do espectro do IP (DUTRA et al., 2013; TEZINI; DIAS; SOUZA, 2013).

4.8 ANÁLISE DO BARORREFLEXO ESPONTÂNEO

Foi utilizado o Método da Sequência para avaliar a sensibilidade barorreflexa (SBR) que foi avaliada no domínio da frequência através das séries temporais batimento a batimento com os valores de PAS e IP, utilizando o programa computacional CardioSeries v2.4 (www.danielpenteado.com). As séries foram analisadas em busca de sequência de 4 ou mais batimentos (rampa), onde aumentos progressivos de PAS foram acompanhados de aumentos progressivos de IP (ganho up), ou reduções progressivas de PAS foram acompanhadas de reduções progressivas de IP (ganho down), bem como o ganho total que reflete a quantificação de ambas as medidas. Além disso, foi avaliada a efetividade barorreflexa (BEI), que demonstra o quão efetiva é a atividade dos barorreceptores em responder aos aumentos e diminuições da pressão arterial.

Foram utilizados limiares de 0 mmHg e 0 ms para detectar alterações da PAS e IP, respectivamente. Após a detecção de uma rampa de PAS, o programa computacional buscou por alterações no IP sem qualquer intervalo, ou seja, *delay* de zero batimento. Uma sequência barorreflexa foi utilizada somente quando o coeficiente de correlação (r) entre os valores de PAS e IP for maior ou igual a 0,8. A SBR foi determinada a partir da média de inclinação da reta da regressão linear entre os valores de PAS e IP de cada sequência barorreflexa encontrada (KARLEN-AMARANTE et al., 2012; LOPES, 2021).

4.9 TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA (ITT)

No 121º dia de vida, outro grupo de animais foram submetidos a privação alimentar por quatro horas, mas mantidos com livre acesso à água. Após a restrição alimentar, os ratos foram pesados e anestesiados com tiopental sódico (40mg/Kg, ip). Foi realizado um pique na cauda dos animais e amostras de sangue da cauda foram coletadas antes (tempo 0) e 10, 20, 30 e 40 min depois de uma injeção intraperitoneal de insulina regular na dose de 1,5 U/Kg (100 UI/mL, Novolin®R- Insulina Humana R, Novo Nordisk Farm. do Brasil Ltda) (CARVALHO-FILHO et al., 2005). A glicemia foi avaliada utilizando um glicosímetro (Accu-Check Active, Roche Diagnóstico, Brasil). A constante de decaimento da glicemia durante o teste de tolerância à insulina (kITT) foi calculada baseada na regressão linear do logaritmo neperiano das concentrações de glicose obtidas durante o teste.

4.10 COLETA E ARMAZENAMENTO DE TECIDOS PARA ANÁLISES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL, HISTOPATOLÓGICA, OXIDATIVA E DOSAGEM DE NO

Animais de ambos os protocolos experimentais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg, IP) e submetidos a mensuração da distância naso-anal (cm) para a estimativa de crescimento e desenvolvimento físico. Para análise de composição corporal foram retirados e pesados individualmente tecidos periféricos como gordura retroperitoneal e gordura perigonadal.

Somente os animais que passaram pelo cateterismo arterial tiveram amostras teciduais coletadas e armazenadas para análise histopatológica, oxidativa e dosagens de nitrito. Assim, após o registro dos parâmetros basais, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg, IP). Em seguida, para a remoção do sangue e dos tecidos, foi realizada uma punção cardíaca. Logo após, foram retirados coração, rim, aorta do segmento abdominal e torácico de cada

animal, pesados e armazenados individualmente em um freezer -80°C até a realização das dosagens de nitrito. Também foi retirado o fígado para análise histopatológica.

4.11 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO FÍGADO

Após a coleta do fígado de animais CTR e SM treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg, o tecido hepático foi fixado em formalina tamponada a 10% por 24h e depois armazenado em álcool 70%. As amostras foram desidratadas em séries crescentes de álcoois e embebidas em parafina histológica. Em seguida, foram realizados cortes sagitais de 7 µm de espessura. As secções hepáticas incluídas em parafina foram desparafinizadas, reidratadas e posteriormente coradas com Hematoxilina-Eosina (HE). As lâminas coradas foram fotografadas no microscópio óptico de luz (Olympus Modelo CH30LF100 - Olympus Optical CO., LTD) em um aumento de 20x. As análises morfométricas foram realizadas com auxílio do *Software Image J*. O acúmulo de lipídeos e a contagem dos hepatócitos que continham esteatose foram quantificados em área total de $1,2 \times 10^6 \mu\text{m}^2$, usando secções parafinadas coradas com HE (DE ABREU, et al., 2014).

4.12 DOSAGEM DE ÁCIDOS GRAXOS LIVRES PLASMÁTICO

Para a determinação plasmática da concentração de AGL foi utilizado o método espectrofotométrico de Falholt et al. (1973) (FALHOLT et al., 1973). Foram utilizadas amostras de plasma (100 µL) provenientes de centrifugação sanguínea de animais CTR e SM. Essas amostras foram submetidas a duas extrações seguidas de agitação, aspiração da fase superior e centrifugação. Como padrão, foram utilizados 50 µL de ácido palmítico (2mMolar) em 1,0 mL de tampão fosfato (pH 6,4)

e 6,0 mL de solução extratora, e para o branco apenas a solução extratora. Na 1ª extração, utilizou-se 1,0 mL de tampão fosfato (pH 6,4) e 6,0 mL de solução de clorofórmio + heptano + metanol, e na 2ª extração 2,0 mL CuTEA (pH 8,1). Após, em 3,0 mL da fase superior, foi adicionado 1,0 mL do reagente de cor (DPC: 4% de 1,5-difenilcarbazida-difenilcarbazona em 0,1 mL de TEA 1 M). A leitura foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 550nm e os resultados expressos em $\mu\text{moles. dL}^{-1}$.

4.13 DOSAGEM DE NITRITO

A dosagem indireta da concentração de NO foi realizada por meio da quantificação de nitrito (NO_2^-) em amostras de coração, rim, aorta torácica e abdominal, tecido adiposo retroperitoneal e perigonadal de ratos CTR e SM treinados e sedentários suplementados ou não com l-arg. Todos os tecidos foram armazenados em freezer -80°C até o início do protocolo de dosagem. O método foi realizado pela dosagem de nitrito como descrito por Navarro-González e colaborador (1998) e Panis e colaboradores (2011), com algumas modificações: grânulos de cádmio foram utilizados para converter todo nitrato em nitrito permitindo maior sensibilidade á quantidade total de NO na amostra. Foi preparada uma curva de calibração através, da diluição de NaNO_2^- em água destilada estéril na escala de 0 a 125 μM ; 100 μL de reagente de Griess foram adicionados em triplicata em microplacas. A absorbância foi lida em 505 nm, usando leitor de placas padronizado (Multiskan EX, LabSystems®, Minnesota USA). Todos os reagentes foram obtidos da Sigma Chemical Co. Os resultados foram expressos em μM de nitrito (NAVARRO-GONZÁLEZ; GARCÍA-BENAYAS; ARENAS, 1998; PANIS et al., 2011).

4.14 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Para avaliar os parâmetros antioxidante e pró-oxidante, em ratos CTR e SM treinados e sedentários suplementados com l-arg ou não, no 121º dia de vida os animais foram submetidos a eutanásia por decapitação e foi realizada a perfusão com cloreto de potássio (KCL) 1,15% pelo coração, usando uma seringa de 10ml e injetando KCL gelado na velocidade de 0,5mL/min. Após o término, foram retirados os músculos sóleo e gastrocnêmio, coração, aorta dos segmentos abdominal e torácico, fígado e plasma e foram armazenados no freezer -80°C até completar o período da coleta e posterior análise dos ensaios oxidativos.

Os ensaios oxidativos avaliados, neste trabalho foram a determinação da capacidade antioxidante total através da habilidade da molécula antioxidante de reduzir o cátion radical 2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS). A habilidade do tecido reduzir o íon ferro avaliada pelo ensaio de redução do ferro (FRAP). Ensaio de nitroazul de tetrazólio (NBT) para avaliar a produção do ânion superóxido e o ensaio de ácido tiobarbitúrico (T-BARS) que avaliou a peroxidação lipídica determinada pelos níveis de substâncias reativas ao T-BARS. A seguir está descrita de forma sintetizada a metodologia utilizada em cada um desses ensaios (FATTORI et al., 2017a).

Ensaio de FRAP. Capacidade antioxidante de reduzir o íon ferro nas amostras. As amostras foram homogeneizadas em solução de KCl e centrifugadas (4°C por 10 minutos). A alíquota dos sobrenadantes foi reativada com reagente FRAP, composto por cloreto férrico (20mM) e 2,4,6- tripiridil-s-diazina (TPTZ, 10mM) em tampão acetato (0,3 mM, pH 3,6). Depois de 15 minutos de incubação foi lido em absorvância de 595nm. A habilidade de reduzir ânion ferro do tecido foi relacionada

com a curva padrão Trolox (0,4 – 400 nmol) (FATTORI et al., 2017b). Os resultados foram expressos em Trolox (nmol) por miligrama de proteína.

Ensaio de ABTS. A propriedade de consumir o radical livre das amostras foi determinada pelo método ABTS. As amostras foram homogeneizadas em solução de KCl (1,15%) e centrifugadas (0,2g, 4°C por 10 minutos). O sobrenadante foi retirado e diluído na solução ABTS (7mM em persulfato de potássio) e a absorbância foi medida em 730nm depois de 15 minutos de incubação. Os resultados foram expressos em Trolox (nmol) por miligrama de proteína (FATTORI et al., 2017b).

Ensaio de NBT. Avaliação da capacidade de redução do ânion superóxido pelo reagente NBT. As amostras foram trituradas em solução de KCL (1,15%). O homogenato foi retirado e incubado com 100 µl de NBT em placas com 96 poços por 1h a 37°C. O homogenato foi retirado e reduzido a uma solução de formazan pela adição de 120µl de hidróxido de potássio (KOH) 2M e 140µl de sulfóxido de dimetilo (DMSO). A redução do NBT foi lida pela absorbância de 600nm de acordo com Fattori e colaboradores (2015). Os dados foram expressos em OD/mg de proteína (FATTORI et al., 2015).

Ensaio de T-BARS. A peroxidação lipídica nas amostras foi determinada pelas substâncias reativas ao T-BARS, mensuradas pela quantidade de malondialdeído (MDA) presente nas amostras. Para esse ensaio foi adicionado ácido tricloroacético (10%) no homogenato para precipitar as proteínas, seguido por centrifugação (1,000xg, 4°C, 3 minutos). O sobrenadante livre de proteínas foi separado e adicionado ácido tiobarbitúrico (0,67%). A mistura foi mantida em banho maria (60 minutos, 95°C). MDA, produto intermediário da peroxidação lipídica, foi determinado pelas absorbâncias 535 e 572 nm pela leitora de microplacas, como

descrito previamente (FATTORI et al., 2017a). Os dados foram expressos em UMOL/mg de proteína.

4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, uma análise exploratória foi realizada para avaliar a distribuição normal (Shapiro–Wilk test) e homogeneidade de variância (Levene's test realizado no programa IBM SPSS Statistics 20) de cada variável. As variáveis que apresentaram distribuição e homogeneidade normal foram analisadas por ANOVA Three-Way e Two-Way para medidas repetidas com pós teste de Sidak para comparação entre 8 grupos. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Em todas as análises, o nível de significância considerado foi $p < 0,05$. A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa estatístico Prisma[®] (GraphPad[®], San Diego, CA).

5. RESULTADOS

5.1 PESO CORPORAL

Após 8 semanas de treinamento em esteira, sedentarismo e suplementação com l-arg ou não, ratos dos grupos SM treinados tratados com l-arg apresentaram menor peso corporal quando comparado ao seu respectivo grupo CTR desde a primeira semana até a oitava semana de treinamento (SM TRE L-ARG= 271±12 vs. CTR TRE L-ARG= 364±11), a partir da quarta semana até a oitava semana de treinamento, houve diminuição do peso corporal do grupo SM sedentário suplementado com l-arg quando comparado ao seu respectivo grupo CTR (SM SED L-ARG= 297±13 vs. CTR SED L-ARG= 370±12), assim como, a partir da sétima semana até a oitava semana de treinamento, ocorreu aumento do peso corporal dos animais do grupo CTR SED ÁGUA comparado aos animais dos grupos SM SED ÁGUA (CTR SED ÁGUA: 360±12 vs. SM SED ÁGUA: 283±11) (**Figura 1**).

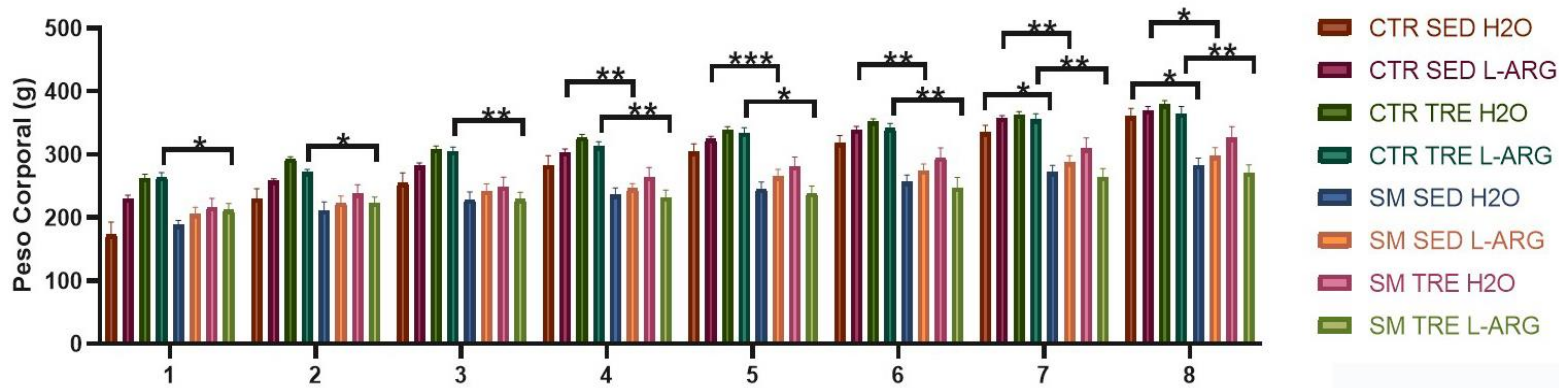


Figura 1. Peso corporal de ratos Wistar controle (CTR) e submetidos à síndrome metabólica (SM), após 8 semanas de treinamento físico (TRE) ou sedentarismo (SED) com suplementação ou não de l-arg. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=8) **TRE:** CTR ÁGUA (n=8) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=8) SM L-ARG (n=8). Valores analisados por Anova Two Way para medidas repetidas, *post hoc Sidak*, e representados por média ± EPM. Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.2 DESEMPENHO FÍSICO DOS ANIMAIS NO TREINAMENTO EM ESTEIRA

Ratos treinados em esteira apresentaram melhor desempenho físico em testes de esforço quando comparados aos animais sedentários tanto nos grupos CTR quanto nos grupos SM, onde houve diferença entre os animais dos grupos CTR sedentários com seus respectivos CTR treinados e entre animais dos grupos SM sedentários com seus respectivos grupos SM treinados (**Segundo teste de esforço:** Velocidade: **SED:** CTR ÁGUA= $8,8 \pm 0,5$; CTR L-ARG= $8,8 \pm 0,5$, SM ÁGUA= 8 ± 0 , SM L-ARG= $8,4 \pm 0,3$ **vs. TRE:** CTR ÁGUA= $22 \pm 0,7$, CTR L-ARG= $24 \pm 1,2$, SM ÁGUA= $23 \pm 0,3$, SM L-ARG= $26 \pm 0,8$ m/min; **Terceiro teste de esforço:** Velocidade: **SED:** CTR ÁGUA= 8 ± 0 , CTR L-ARG= 8 ± 0 , SM ÁGUA= 8 ± 0 , SM L-ARG= $8,4 \pm 0,4$ **vs. TRE:** CTR ÁGUA= $27 \pm 0,8$, CTR L-ARG= $28 \pm 0,8$, SM ÁGUA= $27 \pm 0,8$, SM L-ARG= $29 \pm 0,9$ m/min; (**Figura 2A**). (**Segundo teste de esforço:** Tempo: **SED:** CTR ÁGUA= $3,7 \pm 0,4$, CTR L-ARG= $3,8 \pm 0,5$, SM ÁGUA= 3 ± 0 , SM L-ARG= $3,3 \pm 0,3$ **vs. TRE:** CTR ÁGUA= $17 \pm 0,7$, CTR L-ARG= $19 \pm 1,2$, SM ÁGUA= $18 \pm 0,4$, SM L-ARG= $19 \pm 1,1$; **Terceiro teste de esforço:** Tempo: **SED:** CTR ÁGUA= 3 ± 0 , CTR L-ARG= 3 ± 0 , SM ÁGUA= 3 ± 0 , SM L-ARG= $3 \pm 0,4$ **vs. TRE:** CTR ÁGUA= $21 \pm 0,8$, CTR L-ARG= $23 \pm 0,8$, SM ÁGUA= $22 \pm 0,8$, MSG L-ARG= 22 ± 1 min) (**Figura 2B**).

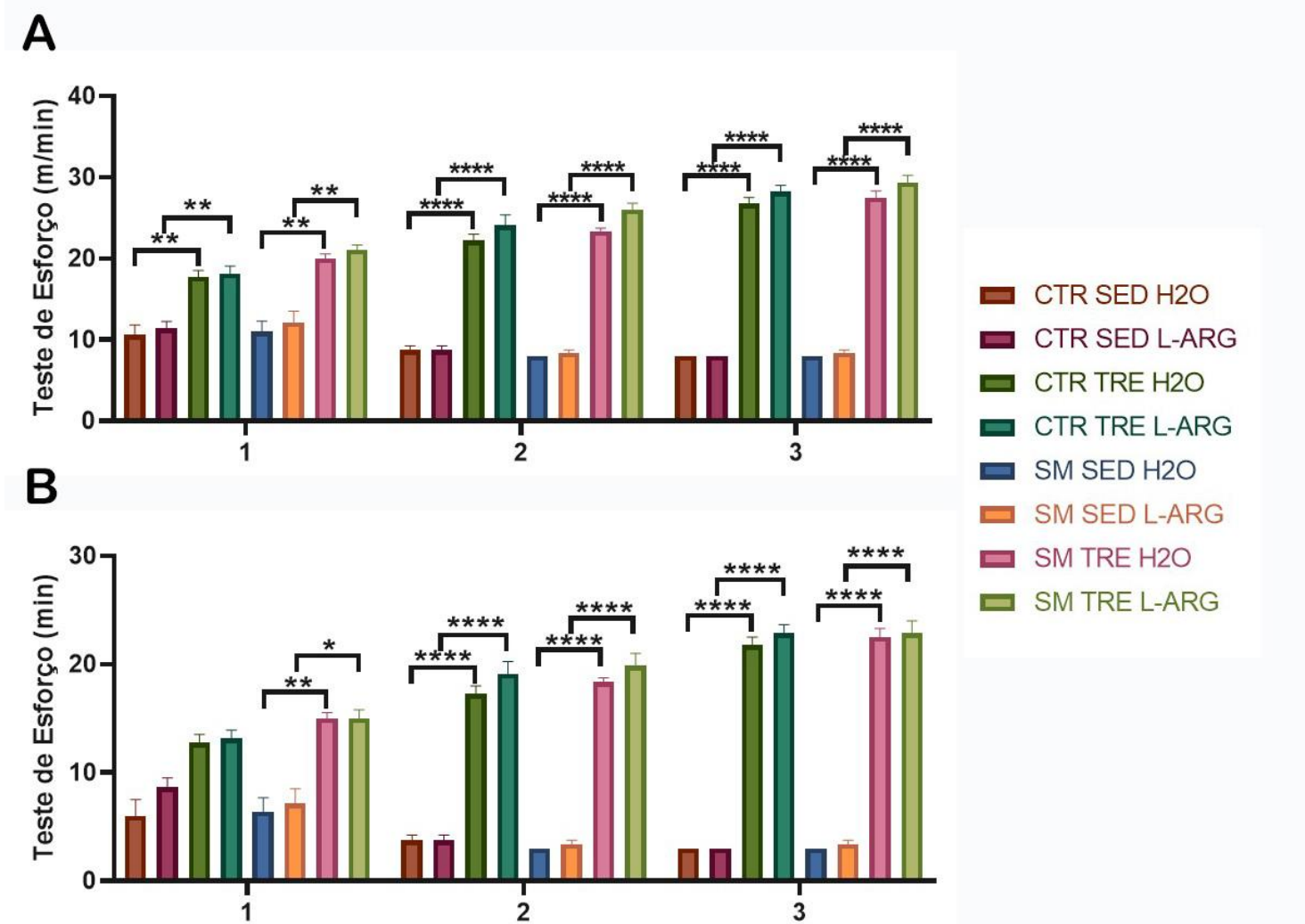


Figura 2: Alterações em parâmetros de rendimento físico de ratos sedentários ou treinados em esteira suplementados ou não com l-arg. Em **(A)**: Variações de velocidade máxima (m/min) entre os grupos sedentários e treinados suplementados ou não com l-arg em todos os testes de velocidade e em **(B)**: Tempo máximo (minutos) alcançado durante os testes de esforço em esteira elétrica, entre os grupos sedentários e treinados suplementados ou não com l-arg. Valores analisados por Anova Two Way para medidas repetidas, *post hoc* Sidak, representados por média \pm EPM. SED: CTR ÁGUA (n=8) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=8) SM L-ARG (n=8) TRE: CTR ÁGUA (n=8) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=8) SM L-ARG (n=8). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DA OBESIDADE

O tratamento subcutâneo com MSG realizado do 1^o ao 5^o dia de vida dos filhotes machos de ratos induziu o desenvolvimento da obesidade neuroendócrina na fase adulta observado no grupo SM. Os animais dos grupos com SM apresentaram maior índice de Lee que os animais CTR, porém o treinamento associado a suplementação com l-arg foi capaz de reduzir o Índice de Lee dos animais SM quando comparado ao grupo SM sedentário suplementado com l-arg (SM TRE L-ARG= $30 \pm 0,3$ vs. SM SED L-ARG= $31 \pm 0,2$) (**Figura 3A**). Os animais dos grupos com SM também apresentaram aumento do tecido adiposo perigonadal e retroperitoneal quando comparado aos animais CTR. Porém, o TF associado ou não a suplementação com l-arg foi capaz de reduzir o tecido adiposo perigonadal e retroperitoneal dos animais SM quando comparados aos animais SM sedentários suplementados ou não com l-arg (PERI: SM TRE ÁGUA= $4,8 \pm 0,3$ vs. SM SED ÁGUA= $6,1 \pm 0,3$; SM TRE L-ARG= $3,1 \pm 0,2$ vs. SM SED L-ARG= $5,3 \pm 0,2$; RETRO: SM TRE ÁGUA= $3,5 \pm 0,2$ vs. SM SED ÁGUA= $4,2 \pm 0,3$; SM TRE L-ARG= $2,7 \pm 0,1$ vs. SM SED L-ARG= $3,7 \pm 0,2$;). Além disso, o TF associado a suplementação com l-arg foi capaz de diminuir o tecido adiposo retroperitoneal dos animais SM quando comparado ao animal SM somente treinado (SM TRE ÁGUA= $3,5 \pm 0,2$ vs. SM TRE L-ARG= $2,7 \pm 0,1$) (**Figura 3B, 3C**).

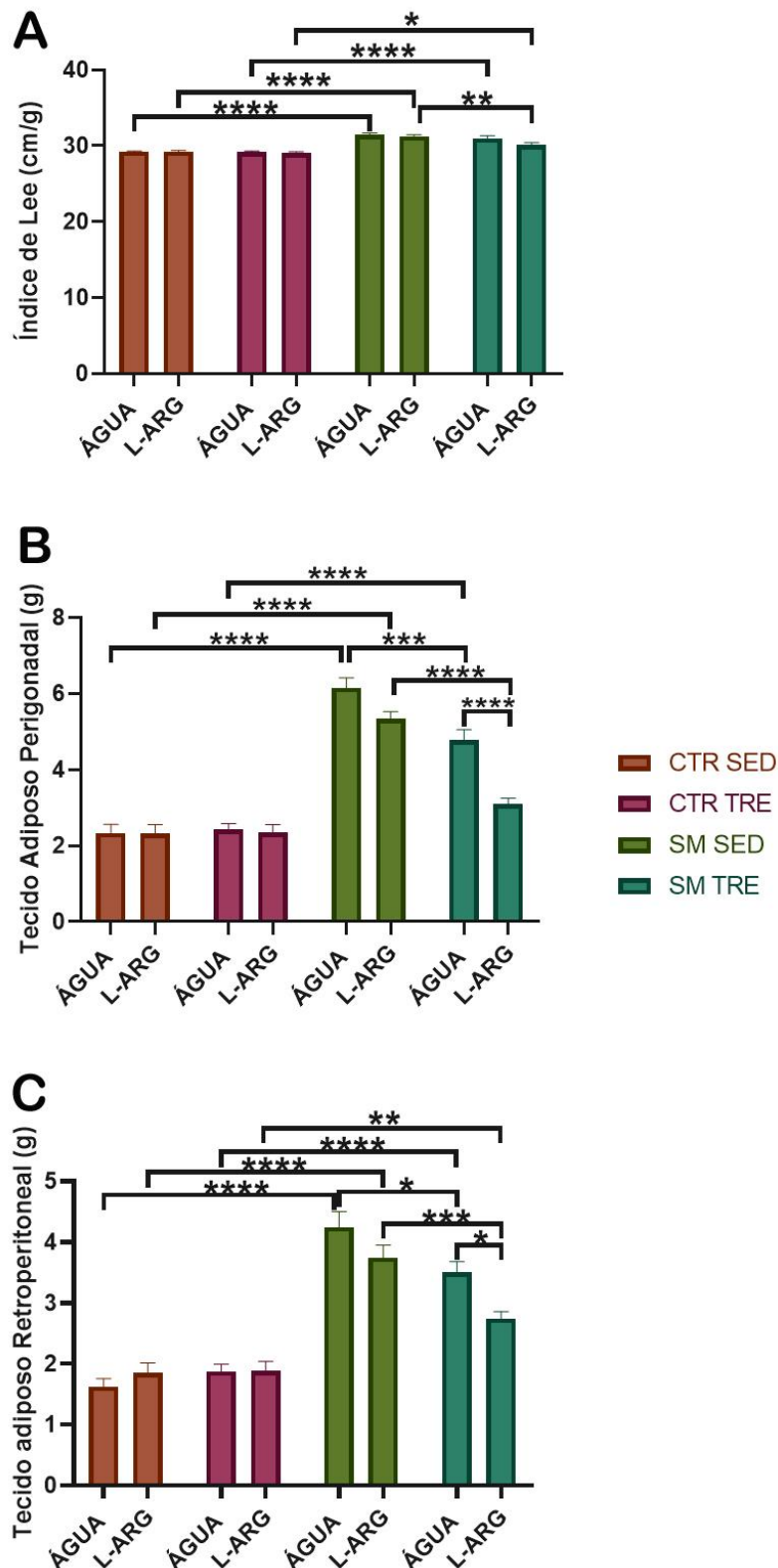
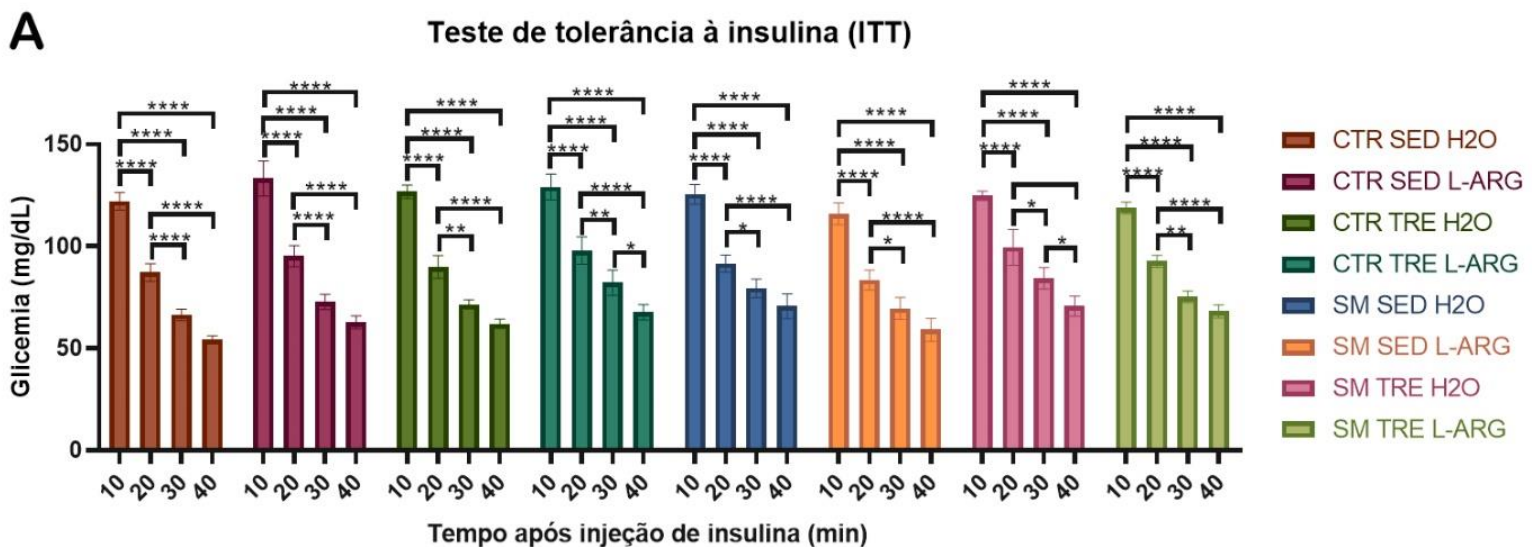


Figura 3. Caracterização da obesidade induzida por administração de glutamato monossódico em ratos Wistar. Em **(A)** Índice de Lee, **(B-C)** Peso do tecido adiposo perigonadal e retroperitoneal, após 8 semanas de treinamento físico ou sedentarismo associado ou não com suplementação de L-arg. **SED:** CTR ÁGUA (n=21) CTR L-ARG (n=20) SM ÁGUA (n=23) SM L-ARG (n=23) **TRE:** CTR ÁGUA (n=20) CTR L-ARG (n=20) SM ÁGUA (n=21) SM L-ARG (n=23). Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por média \pm EPM. Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.4 PARÂMETROS METABÓLICOS – GLICEMIA

Após 8 semanas de treinamento em esteira ou sedentarismo associado ou não à suplementação com L-arg, animais dos grupos CTR e SM não apresentaram diferença estatística nos níveis glicêmicos basais (**Figura 4B**). No entanto, após a injeção de insulina, houve diminuição da glicemia em favor do tempo, sem diferença entre os grupos CTR e SM (**Figura 4A**, $p < 0,05$, Anova Two Way para medidas repetidas). O grupo SM SED L-ARG apresentou menor KITT quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM SED ÁGUA (SM SED L-ARG = $1,7 \pm 0,1$ vs. CTR SED L-ARG = $2,7 \pm 0,1$; SM SED L-ARG = $1,7 \pm 0,1$ vs. SM SED ÁGUA = $2,7 \pm 0,2$) (**Figura 4C**).



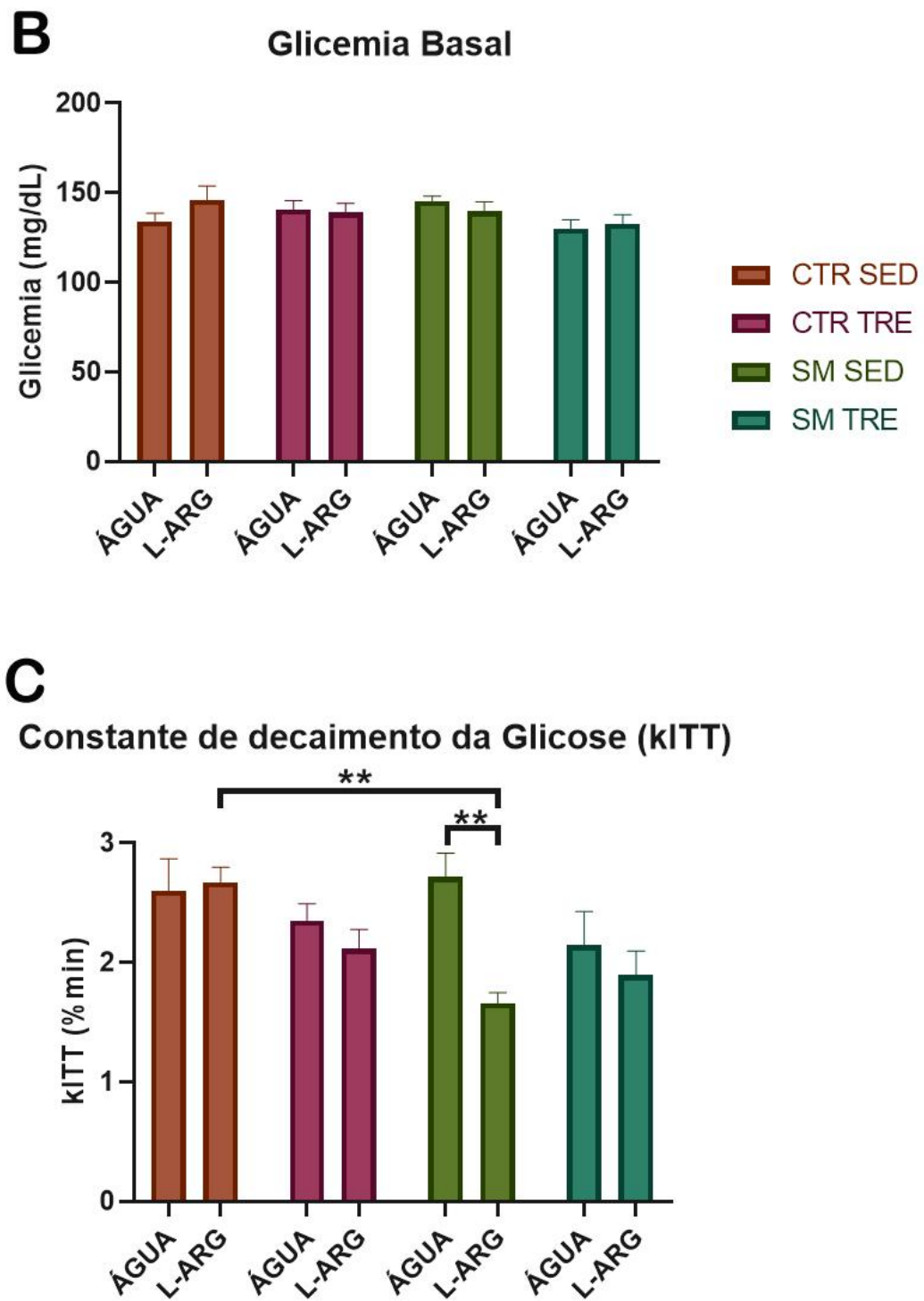


Figura 4. Teste de Tolerância a Insulina, após 8 semanas de treinamento físico ou sedentarismo associado ou não à suplementação com L-arg. **(A)** Glicemia após injeção de insulina. Valores analisados por Anova Two Way para medidas repetidas, *post hoc Sidak*. **(B)** Glicemia Basal. **(C)** kITT. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=8) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=8). Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc Sidak* e representados por média \pm EPM. Significância: * $P < 0,05$ ** $P = 0,009$. *** $P = 0,008$ **** $P < 0,0001$. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.5 ÁCIDOS GRAXOS LIVRES PLASMÁTICOS

Após 8 semanas de treinamento associado ou não á suplementação com L-arg, ratos do grupo SM SED ÁGUA apresentaram maior concentração de AG plasmáticos quando comparado ao seu respectivo grupo CTR (CTR SED ÁGUA= 23±3 vs. SM SED ÁGUA= 40±5) e o TF foi capaz de diminuir essas concentrações nos animais SM treinados tratados com água (SM SED ÁGUA= 40±5 vs. MSG TRE ÁGUA= 20±4) (**Figura 5**). $p < 0,05$, Anova Three Way. Os valores estão expressos como média \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=5) CTR L-ARG (n=5) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=6) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=6) SM L-ARG (n=6).

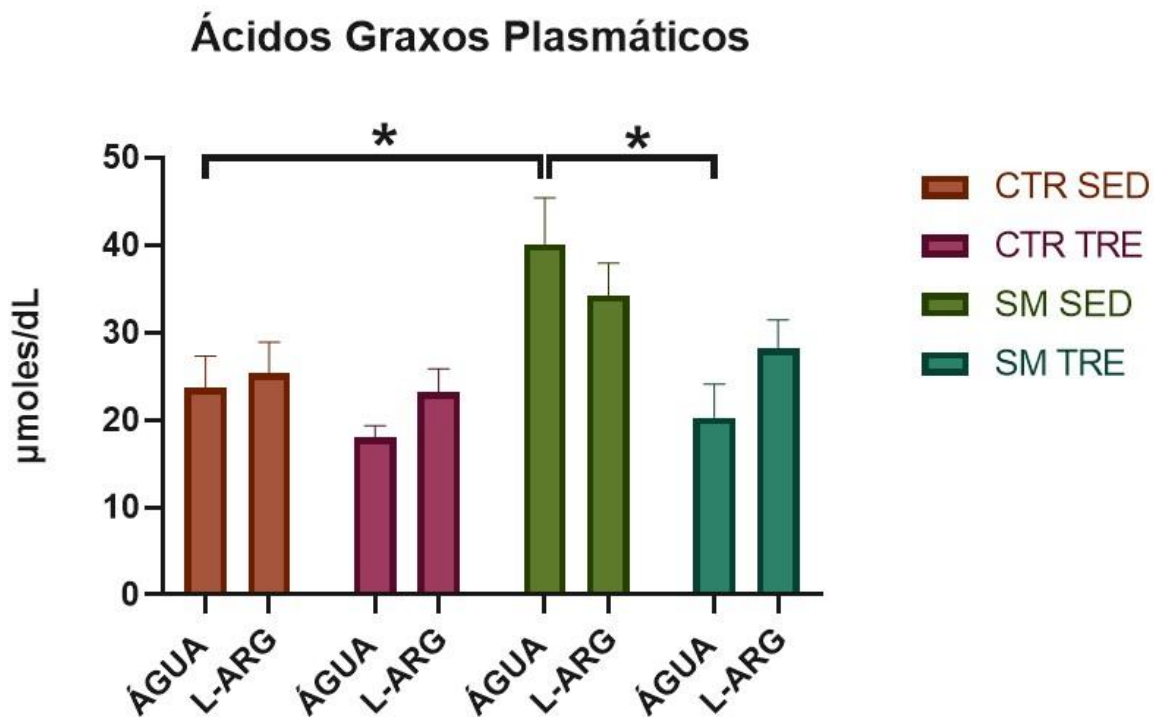
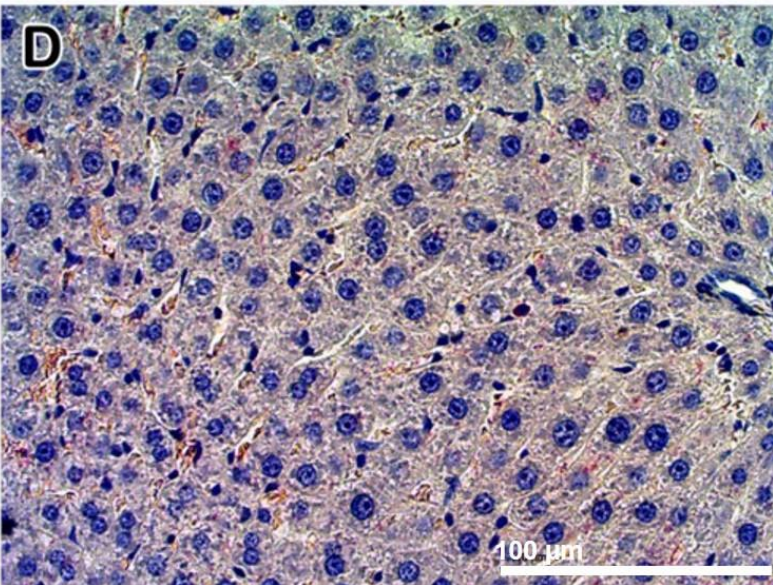
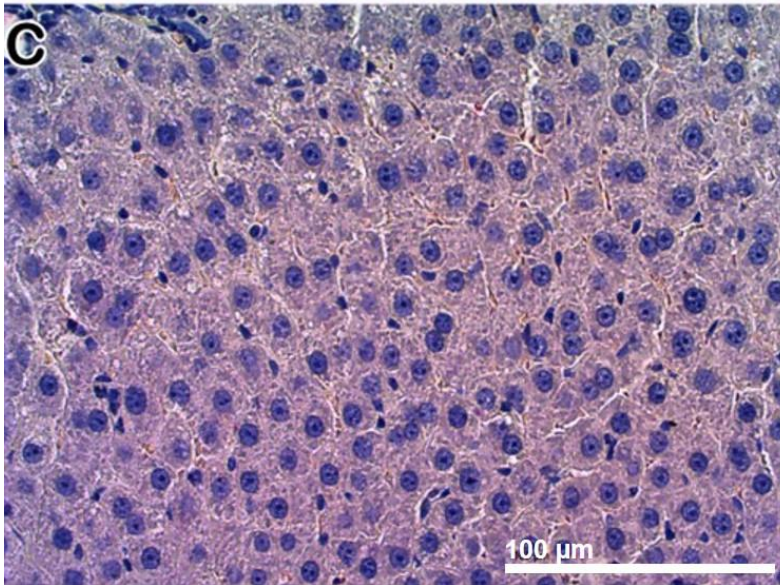
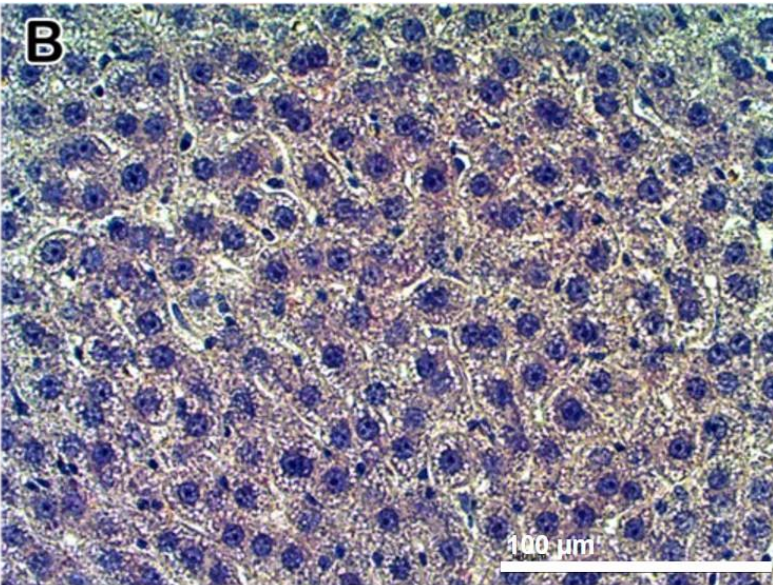
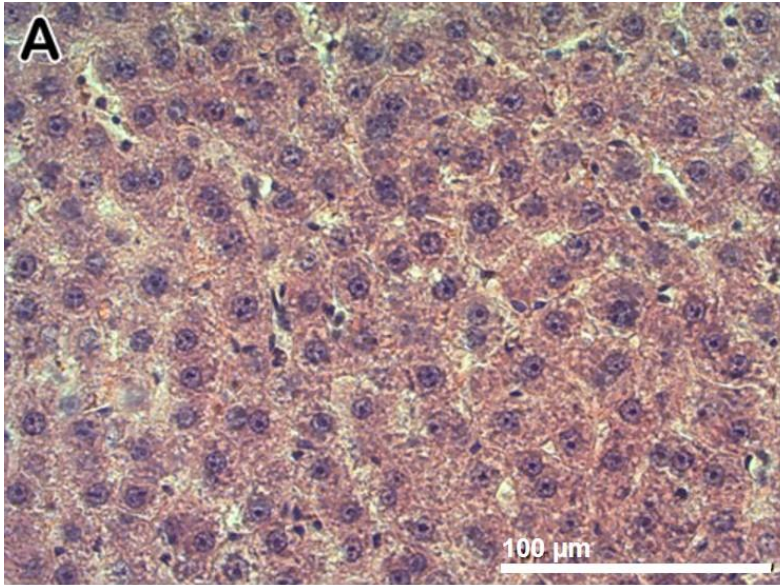
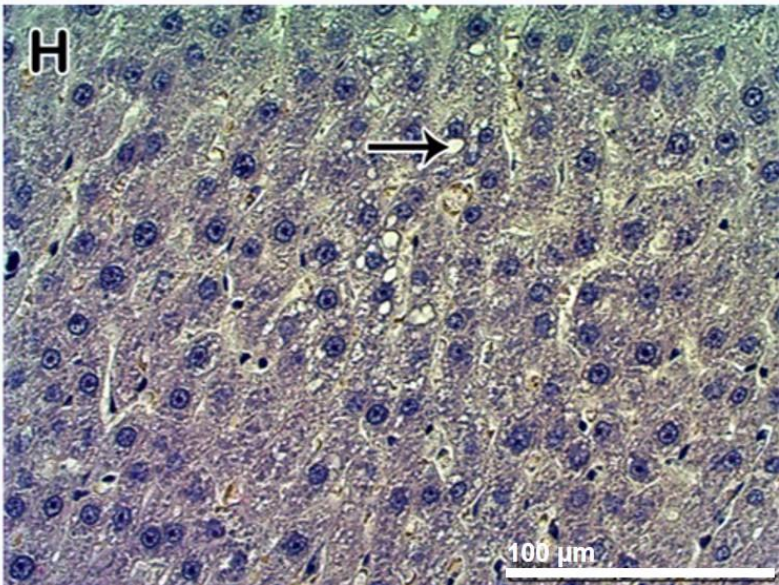
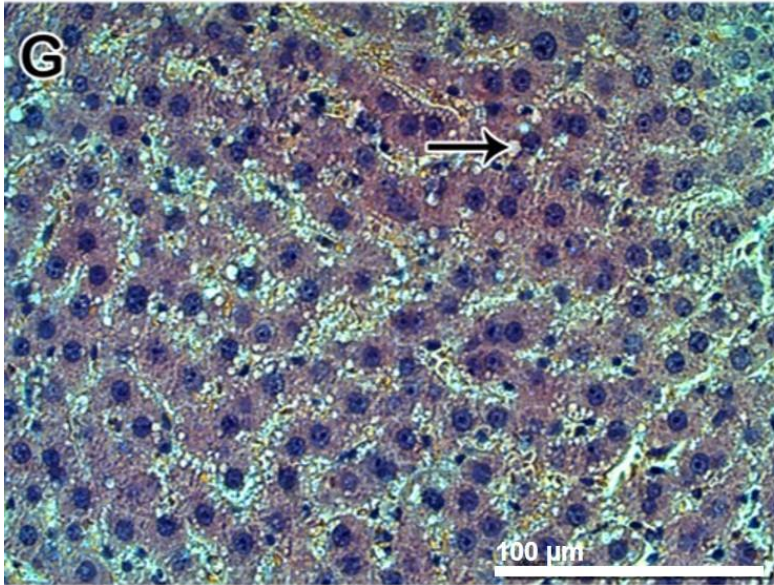
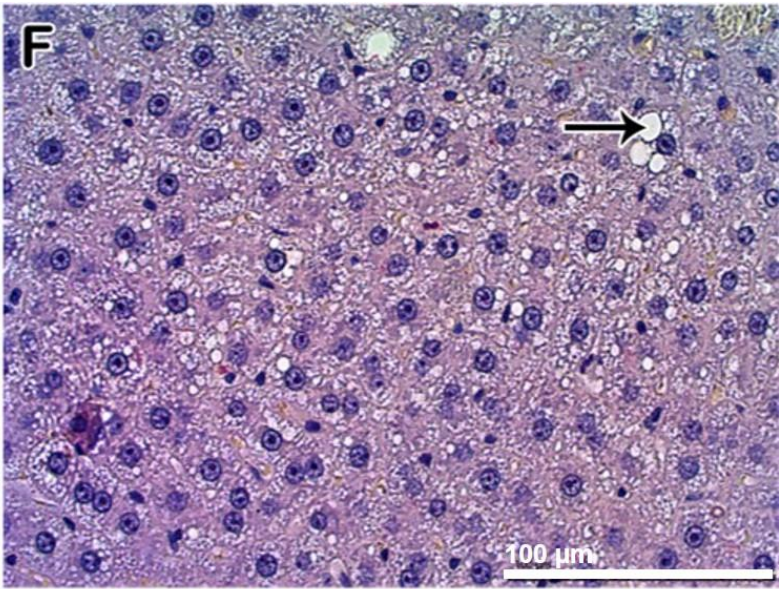
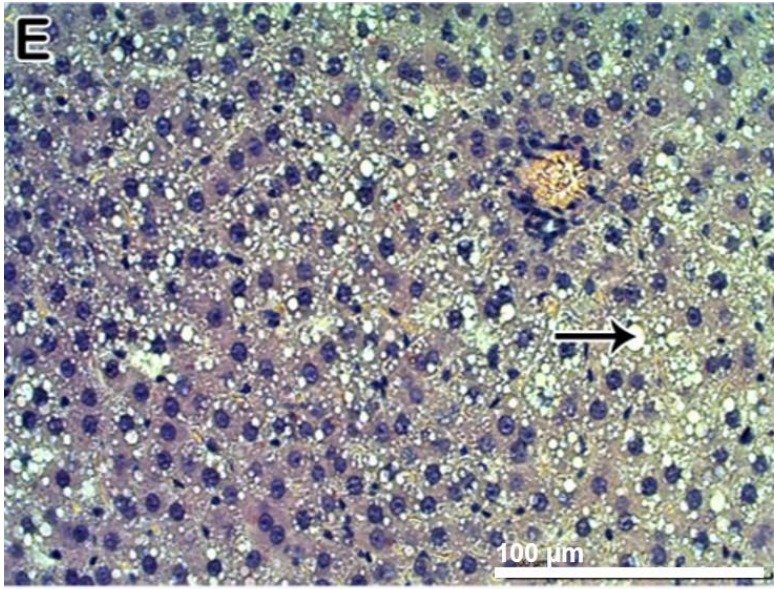


Figura 5. Valores médios (EPM) da concentração plasmática de AGL ($\mu\text{moles} \cdot \text{dL}^{-1}$), após 8 semanas de treinamento em esteira ou sedentarismo e suplementação ou não com L-arg de ratos CTR e SM. **SED:** CTR ÁGUA (n=5) CTR L-ARG (n=5) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=6) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=6) SM L-ARG (n=6). Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc Sidak* e representados por média \pm EPM. Significância: * $P < 0,05$ ** $P = 0,009$. *** $P = 0,008$ **** $P < 0,0001$. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.6 ESTEATOSE HEPÁTICA

As secções de fígado, após 8 semanas de treinamento em esteira associado ou não á suplementação com l-arg, demonstraram que ratos do grupo CTR possuem características histológicas normais (**Figura 6A, 6B, 6C, 6D e 6I**). Já secções de fígado de animais do grupo SM apresentaram esteatose hepática, sendo que, o tratamento com l-arg e o treinamento foram capazes de diminuir a esteatose dos animais SM. Além disso, a associação da suplementação com l-arg e o treinamento reduziu ainda mais a esteatose dos animais do grupo SM (SM SED ÁGUA= 320 ± 23 vs. SM SED L-ARG= 122 ± 23 ; SM SED ÁGUA= 320 ± 23 vs. SM TRE ÁGUA= 95 ± 12 ; SM SED L-ARG= 122 ± 23 vs. SM TRE L-ARG= 61 ± 12) (**Figura 6E, 6F, 6G, 6H e 6I**).





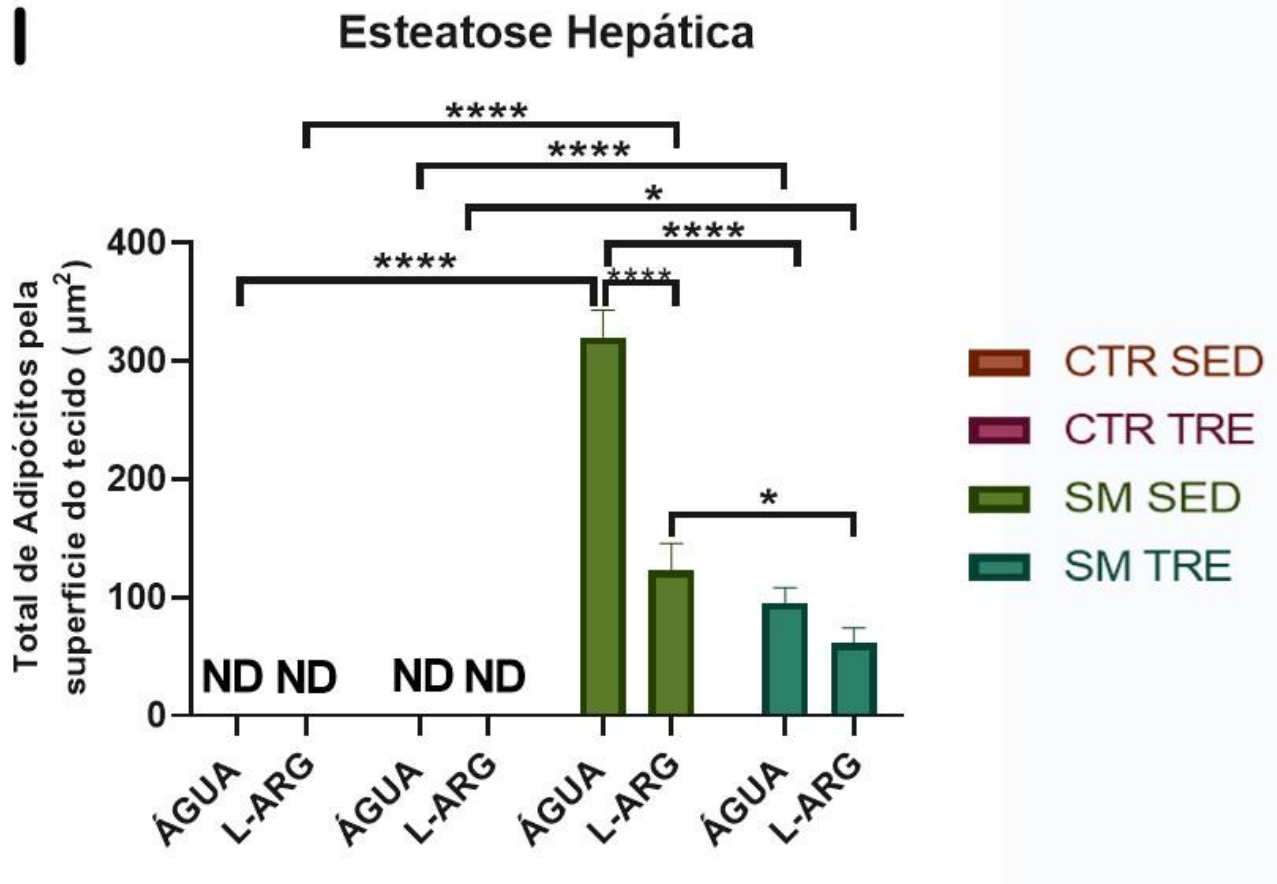


Figura 6. Fotomicrografias de tecidos hepáticos de ratos CTR e com SM fígado obtidas após 8 semanas de treinamento em esteira, sedentarismo e suplementação ou não com l-arg. **Histologia Normal:** (A) Grupo CTR SED ÁGUA; (B) Grupo CTR SED L-ARG; (C) Grupo CTR TRE ÁGUA; (D) Grupo CTR TRE L-ARG. **Histologia com Esteatose Hepática:** (E) Grupo SM SED ÁGUA; (F) Grupo SM SED L-ARG; (G) Grupo SM TRE ÁGUA; (H) Grupo SM TRE L-ARG. A gordura está sendo indicada pelas setas (→). Coloração HE. Barra de escala: 100µm. (I) Valores médios do total de gordura na superfície do tecido hepático de animais treinados em esteira ou sedentários, suplementados ou não com l-arg. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por média ± EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=5) CTR L-ARG (n=5) SM ÁGUA (n=5) SM L-ARG (n=5) **TRE:** CTR ÁGUA (n=5) CTR L-ARG (n=5) SM ÁGUA (n=5) SM L-ARG (n=5). Significância: *P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.7 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES – PAM E FC

Após 8 semanas de treinamento em esteira e suplementação com l-arg ou não, aos 121 dias de vida, os ratos foram submetidos ao protocolo experimental de cateterização e após 24h foi realizado o registro dos parâmetros cardiovasculares.

A avaliação da PAM mostrou-se aumentada nos animais do grupo SM sedentário não suplementado quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM sedentário suplementado e SM treinado não suplementado (SM SED ÁGUA= 123 ± 3 vs. CTR SED ÁGUA= 110 ± 2 ; SM SED ÁGUA= 123 ± 3 vs. SM SED L-ARG= 111 ± 2 ; SM SED ÁGUA= 123 ± 3 vs. SM TRE ÁGUA= 109 ± 2) (**Figura 7A**). A FC apresentou alterações nos grupos SM SED ÁGUA (417 ± 14 ; $p < 0,05$) quando comparada ao grupo CTR SED ÁGUA (353 ± 6 ; $p < 0,05$) e ao grupo SM SED L-ARG (328 ± 4 ; $p < 0,05$) e foi evidenciada bradicardia de repouso nos animais do grupo SM TRE ÁGUA quando comparado ao grupo SM SED ÁGUA (TRE= 344 ± 8 vs. SED= 417 ± 14 ; $p < 0,05$) (**Figura 7B**).

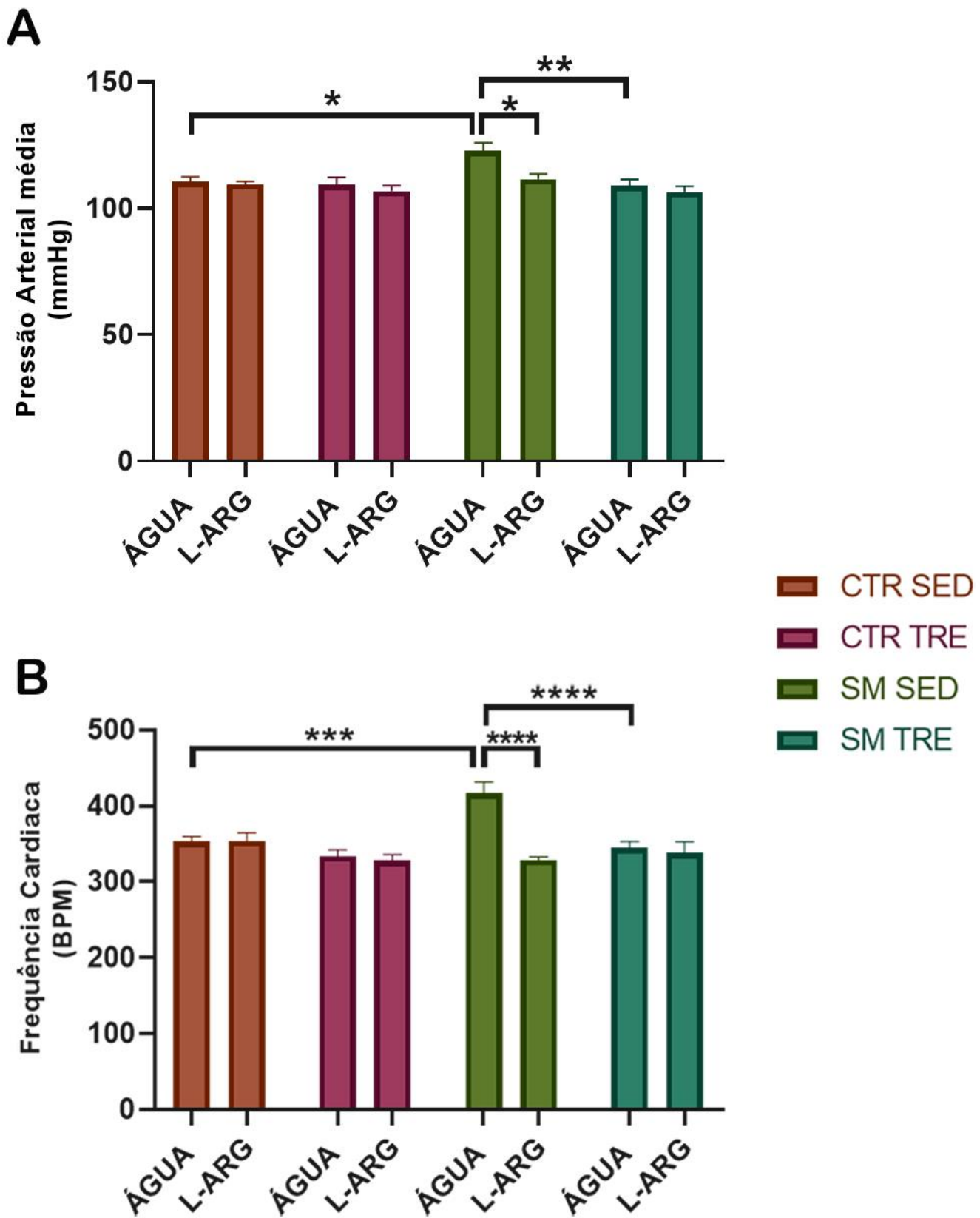


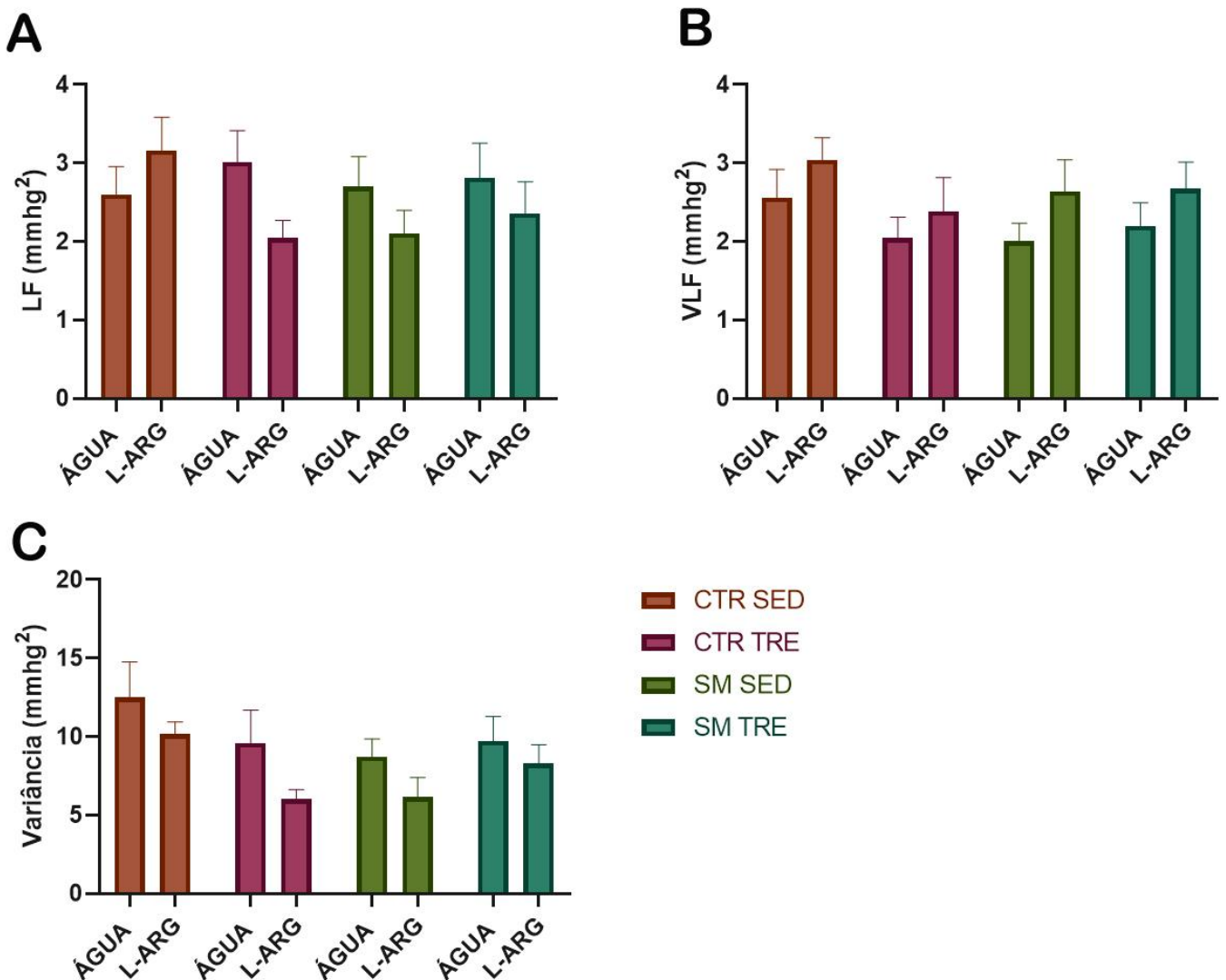
Figura 7: Parâmetros cardiovasculares basais e frequência cardíaca de ratos sedentários e treinados em esteira tratados ou não com l-arg. Em **(A)** PAM basal (mmHg) e em **(B)** FC basal (BPM). Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc Sidak* e representados por média \pm EPM. SED: CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) TRE: CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * $P < 0,05$ ** $P = 0,009$. *** $P = 0,008$ **** $P < 0,0001$. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.8 ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PAS E IP

A análise espectral da PAS como a variância, LF e do componente VLF não mostraram diferença entre os grupos analisados (**Figura 8A, B e C**).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no IP não apresentou alterações nos componentes simpáticos normalizados (LFnu); nos componentes parassimpáticos normalizados (HFnu) (**Figura 8D e 8E**) e na relação simpato/vagal (LF/HF) (**Figura 8F**). Para os dados de variância há diferença estatística entre os grupos CTR SED ÁGUA (44 ± 5) e SM TRE ÁGUA (33 ± 4) quando comparado com o grupo SM SED ÁGUA (10 ± 2) (**Figura 8G**).

Análise Espectral da Variabilidade da PAS



Análise Espectral da Variabilidade do IP

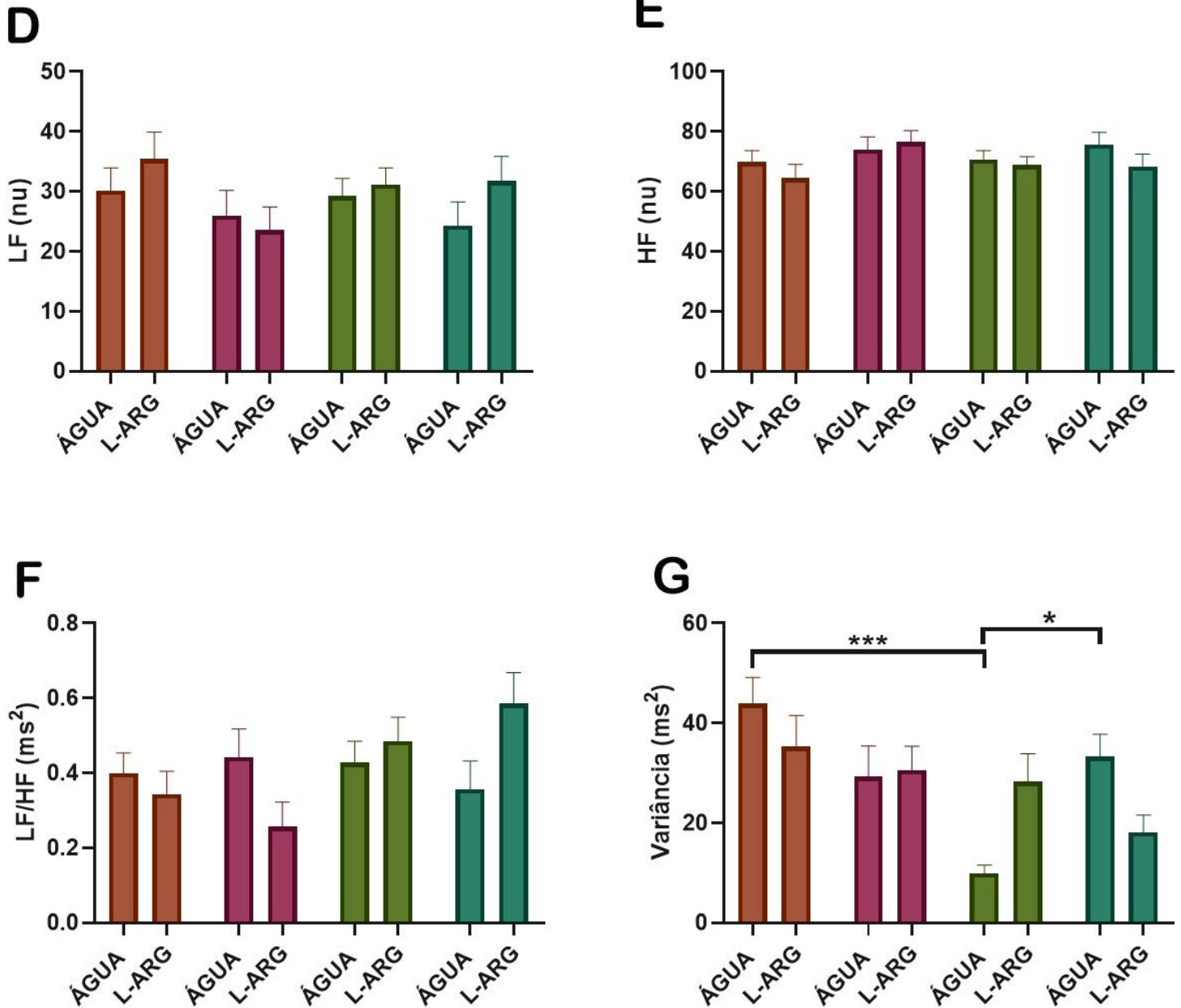
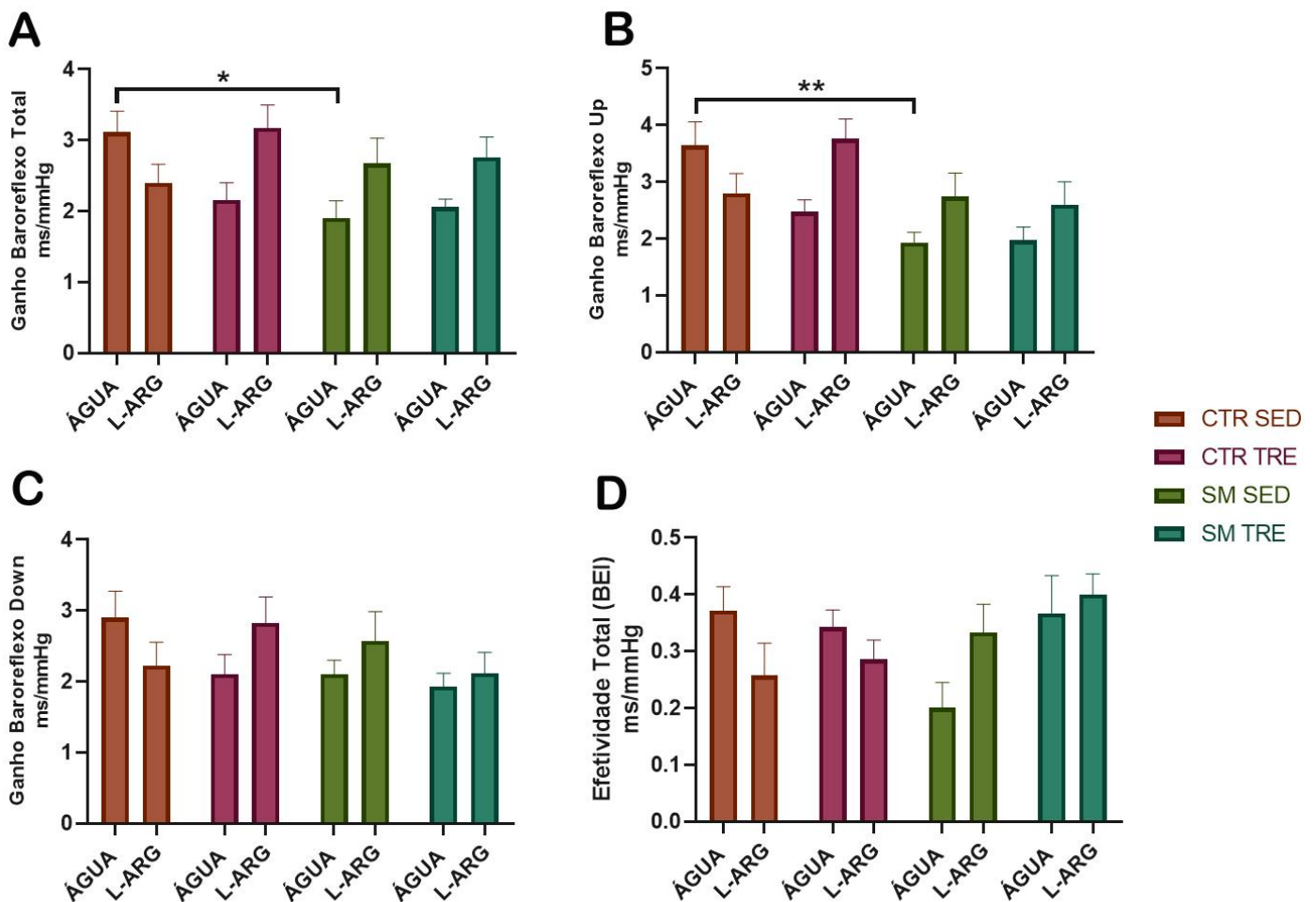


Figura 8: Análise espectral da PAS e do IP de ratos sedentários e treinados em esteira tratados ou não com L-arg. **PAS (A)** LF representa componente simpático autonômico. **(B)** VLF representa a influência do sistema humoral. **(C)** Variância da PAS. **IP (D)** LF (nu) representa componente simpático autonômico **(E)** HF (nu) representa componente parassimpático autonômico **(F)** LF/HF balanço simpatovagal. **(G)** variância do IP. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc Sidak* e representados por médias \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.9 ANÁLISE DO BARORREFLEXO ESPONTÂNEO

Para análise do barorreflexo espontâneo, foram avaliados os seguintes componentes: sequências up; sequências down; BEI e ganho total.

A análise do BEI não mostrou diferença estatística entre os grupos, assim como não houve diferença estatística entre os grupos nas sequências do ganho down (**Figura 9C e 9D**). Nas análises do ganho up e total do barorreflexo, o grupo CTR SED ÁGUA apresentou-se maior em relação ao grupo SM SED ÁGUA, (CTR SED ÁGUA= $3,6 \pm 0,4$ vs. SM SED ÁGUA= $2 \pm 0,2$, **Figura 9B**), e no ganho total (CTR SED ÁGUA= $3,1 \pm 0,3$ vs. SM SED ÁGUA= $2 \pm 0,2$, **Figura 9A**).



5.10 CONCENTRAÇÃO DE NITRITO NO CORAÇÃO, AORTA TORÁCICA E ABDOMINAL, RIM E TECIDO ADIPOSEO

A dosagem indireta de NO^{2-} demonstrou que, na aorta torácica dos grupos SM SED L-ARG, SM TRE ÁGUA e SM TRE L-ARG houve aumento quando comparado aos animais dos grupos CTR SED L-ARG, SM SED ÁGUA e CTR TRE L-ARG, respectivamente, (SM SED L-ARG= $0,9 \pm 0,06$ vs. CTR SED L-ARG= $0,6 \pm 0,1$; SM SED L-ARG= $0,9 \pm 0,06$ vs. SM SED ÁGUA= $0,6 \pm 0,05$; SM TRE ÁGUA= $0,8 \pm 0,07$ vs. SM SED ÁGUA= $0,6 \pm 0,05$; SM TRE L-ARG= $0,9 \pm 0,06$ vs. CTR TRE L-ARG= $0,5 \pm 0,05$, **Figura 10A**). Na aorta abdominal apenas o grupo SM TRE L-ARG apresentou maiores concentrações de nitrito do que o grupo CTR TRE L-ARG (CTR TRE L-ARG= $0,5 \pm 0,03$ vs. SM TRE L-ARG= $0,8 \pm 0,07$, **Figura 10B**).

As concentrações de nitrito no coração demonstraram estar aumentada nos grupos CTR SED L-ARG, CTR TRE ÁGUA e SM TRE L-ARG quando comparado aos grupos CTR SED ÁGUA, SM TRE ÁGUA (CTR SED L-ARG= $7,1 \pm 0,3$ vs. CTR SED ÁGUA= $2,1 \pm 0,2$; CTR TRE ÁGUA= $6,3 \pm 0,1$ vs. CTR SED ÁGUA= $2,1 \pm 0,2$; CTR TRE ÁGUA= $6,3 \pm 0,1$ vs. SM TRE ÁGUA= $3,7 \pm 0,8$; SM TRE L-ARG= $6,5 \pm 0,2$ vs. SM TRE ÁGUA= $3,7 \pm 0,8$, **Figura 10C**).

As concentrações de nitrito no rim foram maiores nos grupos SM sedentários tratados com água e l-arg quando comparado aos seus respectivos grupos CTR (SM SED ÁGUA= $8,1 \pm 0,3$ vs CTR SED ÁGUA= $5,6 \pm 0,3$; SM SED L-ARG= $8 \pm 0,5$ vs. CTR SED L-ARG= $6,3 \pm 0,2$, **Figura 10D**).

As concentrações de nitrito no tecido adiposo perigonadal estão aumentadas nos grupos CTR SED L-ARG e SM SED ÁGUA quando comparado ao grupo CTR SED ÁGUA (CTR SED L-ARG= $5,5 \pm 0,4$ vs. CTR SED ÁGUA= $1,8 \pm 0,2$; SM SED ÁGUA= $4,5 \pm 1,1$ vs. CTR SED ÁGUA= $1,8 \pm 0,2$, **Figura 10E**). As concentrações de nitrito no tecido adiposo retroperitoneal foram maiores no grupo CTR SED L-ARG

quando comparado aos grupos CTR SED ÁGUA, CTR TRE L-ARG e SM SED L-ARG assim como no grupo CTR TRE ÁGUA quando comparado aos grupos CTR SED ÁGUA e SM TRE ÁGUA (CTR SED L-ARG= $12 \pm 0,4$ vs. CTR SED ÁGUA= $1,8 \pm 0,1$; CTR SED L-ARG= $12 \pm 0,4$ vs. CTR TRE L-ARG= $7,3 \pm 0,9$; CTR SED L-ARG= $12 \pm 0,4$ vs. SM SED L-ARG= $3,9 \pm 0,9$; CTR TRE ÁGUA= $9,6 \pm 0,5$ vs. CTR SED ÁGUA= $1,8 \pm 0,1$; CTR TRE ÁGUA= $9,6 \pm 0,5$ vs. SM TRE ÁGUA= $3,8 \pm 0,7$, **Figura 10F**).

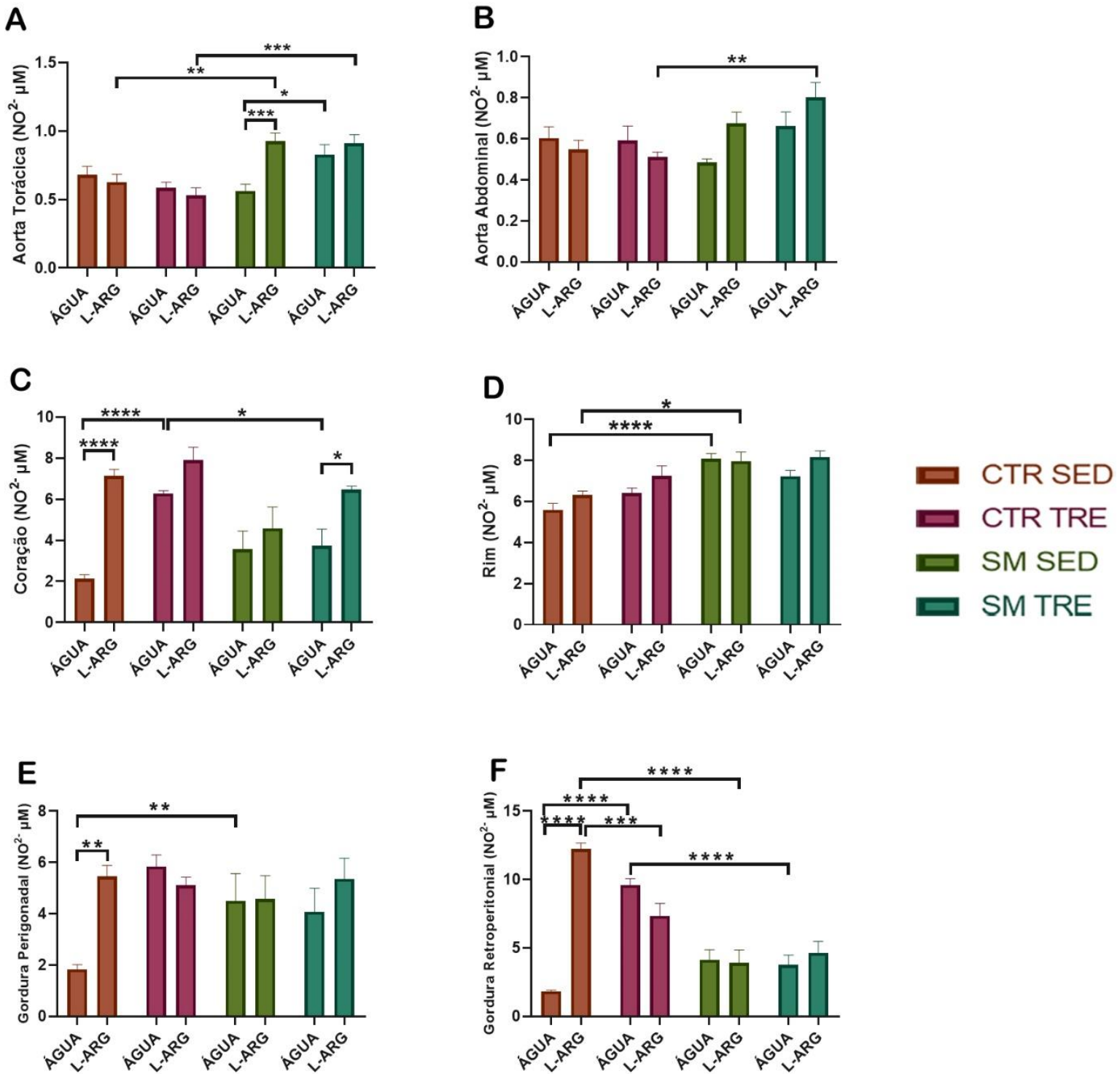


Figura 10: Efeitos do treinamento em esteira, sedentarismo e suplementação com l-arg ou não nas concentrações de NO₂⁻ em diferentes tecidos. Em (A): Aorta torácica em (B): Aorta abdominal, em (C) Coração, em (D) Rim em (E): Tecido adiposo perigonadal. (F) Tecido adiposo retroperitoneal. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias ± EPM SED: CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=6) TRE: CTR ÁGUA (n=8) CTR L-ARG (n=8) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=8). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

5.11 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

A avaliação da capacidade oxidante e antioxidante foi realizada através dos ensaios de ABTS (que avalia a capacidade antioxidante total através da neutralização do radical cátion ABTS⁺), FRAP (que tem a capacidade de reduzir o íon ferro), NBT (que avalia a produção do ânion superóxido) e T-BARS (que avalia a peroxidação lipídica pela concentração de tiobarbitúricos). Dessa forma, os dois primeiros testes representam a capacidade antioxidante e os dois últimos a capacidade pró-oxidante no plasma e nos órgãos: aorta torácica, aorta abdominal, coração, fígado, músculo sóleo e gastrocnêmio.

Aorta Torácica: Na avaliação da aorta torácica pelo ensaio ABTS não apresentou diferença estatística entre os grupos analisados (**Figura 11A**). Pelo ensaio de FRAP, houve diferença entre os grupos SM SED ÁGUA e SM SED L-ARG entre si, quando comparados aos seus respectivos grupos CTR e quando comparados aos grupos SM TRE ÁGUA e SM TRE L-ARG, respectivamente (SM SED ÁGUA= $9,9 \pm 0,9$ vs. SM SED L-ARG= $18 \pm 1,4$; SM SED ÁGUA= $9,9 \pm 0,9$ vs. CTR SED ÁGUA= $29 \pm 1,6$; SM SED L-ARG= $18 \pm 1,4$ vs. CTR SED L-ARG= 29 ± 2 ; SM SED ÁGUA= $9,9 \pm 0,9$ vs. SM TRE ÁGUA= $24 \pm 2,5$; SM SED L-ARG= $18 \pm 1,4$ vs. SM TRE L-ARG= $27 \pm 0,5$) (**Figura 11B**). Pelo ensaio de T-BARS houve aumento da peroxidação lipídica do SM SED ÁGUA quando comparado aos grupos SM SED L-ARG e SM TRE ÁGUA e ao seu respectivo grupo CTR (SM SED ÁGUA= $8 \pm 0,7$ vs. SM SED L-ARG= $4 \pm 0,7$; SM SED ÁGUA= $8 \pm 0,7$ vs. SM TRE ÁGUA= $2,6 \pm 0,5$; SM SED ÁGUA= $8 \pm 0,7$ vs. CTR SED ÁGUA= 4 ± 1 , **Figura 11C**). Já pelo ensaio de NBT não houve diferença estatística entre os grupos analisados (**Figura 11D**).

Aorta Torácica

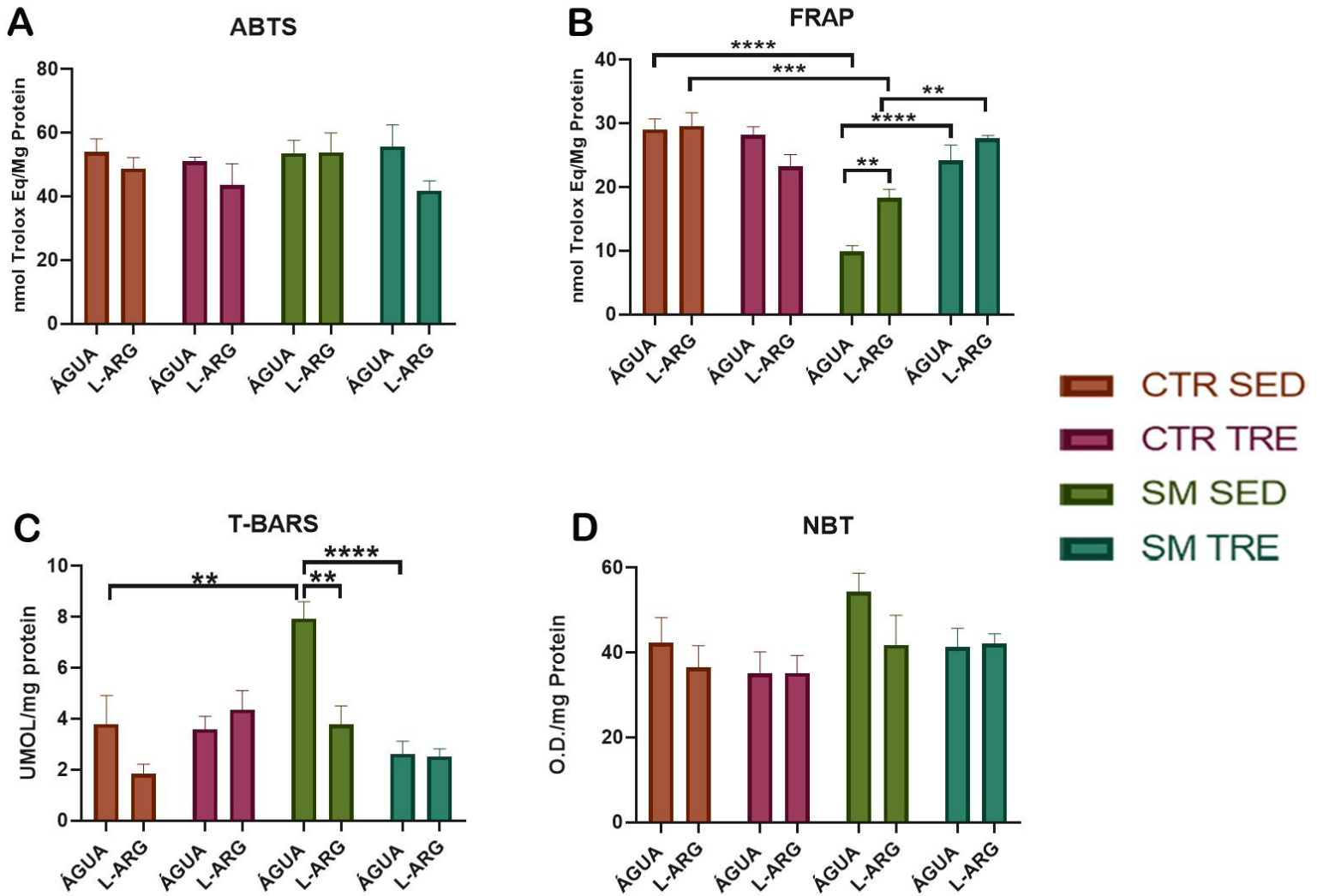


Figura 11. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com L-arg no estresse oxidativo da Aorta Torácica, de animais CTR e SM. Parâmetro antioxidante expresso pela análise de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Aorta Abdominal: Na avaliação da aorta abdominal o ensaio ABTS mostrou-se aumentado nos animais dos grupos SM treinados e suplementados ou não com l-arg quando comparados aos seus respectivos grupos CTR (SM TRE ÁGUA=393±20 vs. CTR TRE ÁGUA=226±12; SM TRE L-ARG=372±32 vs. CTR TRE L-ARG=267±15; SM SED L-ARG=348±28 vs. CTR SED L-ARG=258±13, **Figura 12A**). Não houve diferenças estatísticas entre os grupos analisados pelo ensaio de FRAP (**Figura 12B**). Pelo ensaio de T-BARS houve diferença estatística entre os grupos SM treinados tratados com água e sedentários suplementado com l-arg quando comparado ao grupo SM treinado e suplementado com l-arg (SM TRE ÁGUA=3,6±0,5 vs. SM TRE L-ARG=1,3±0,2; SM SED L-ARG=3,6±0,6 vs. SM TRE L-ARG=1,3±0,2, **Figura 12C**). Nos ensaios de NBT, o grupo SM sedentário tratado com água estava aumentado quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM treinado tratado com água (SM SED ÁGUA=158±16 vs. CTR SED ÁGUA=102±8; SM SED ÁGUA=158±16 vs. SM TRE ÁGUA=105±7, **Figura 12D**).

Aorta Abdominal

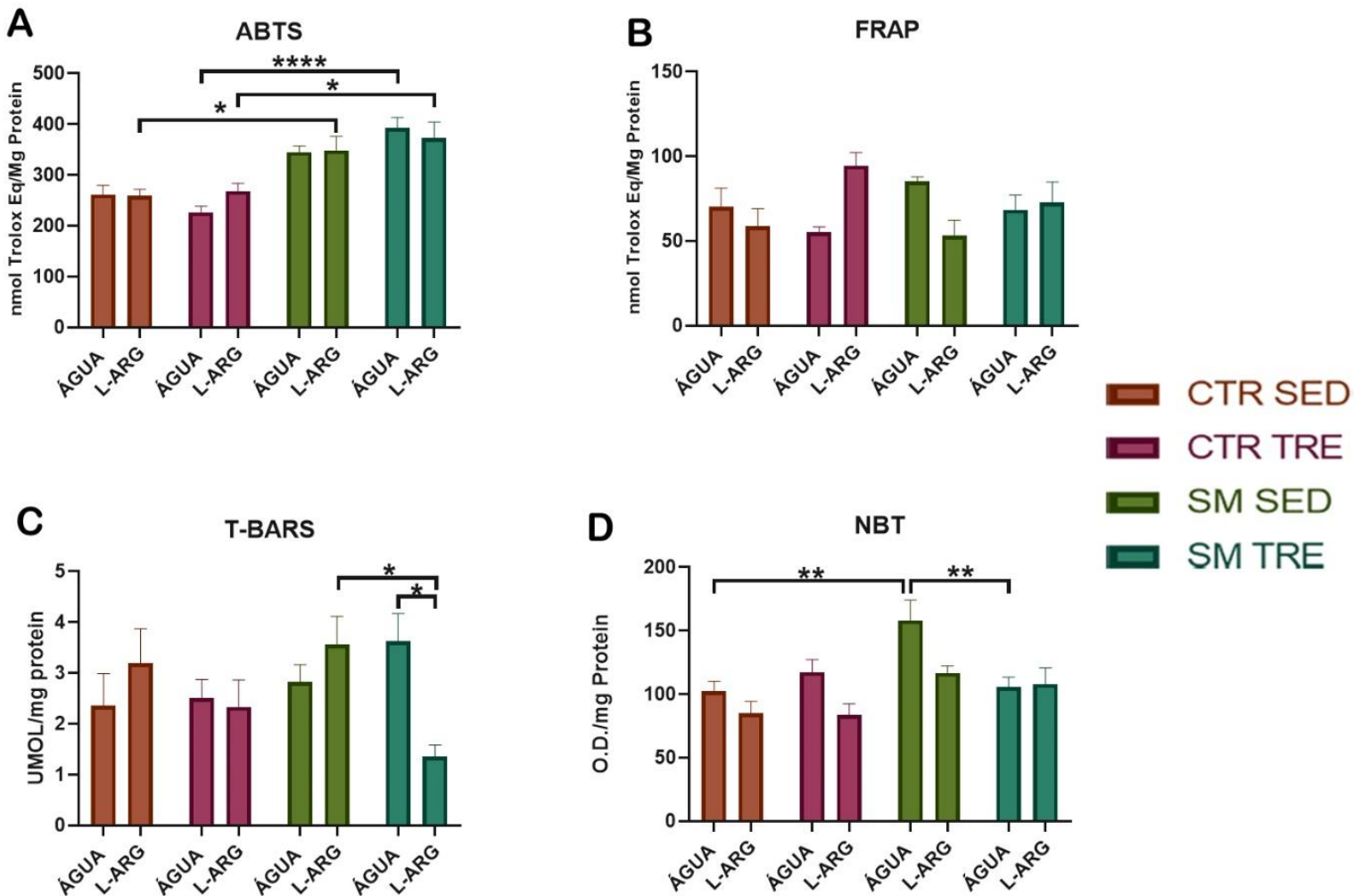


Figura 12. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com L-arg no estresse oxidativo na Aorta Abdominal, de animais CTR e SM. Parâmetro antioxidante expresso pela análise de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Coração: Na avaliação oxidativa do coração não houve diferença estatística entre os grupos analisados para os ensaios anti-oxidantes ABTS e FRAP (**Figura 13A e 13B**). Pelo ensaio pró-oxidante T-BARS, houve diferença estatística entre os grupo SM SED L-ARG ($4 \pm 0,2$) quando comparado ao grupo CTR SED L-ARG ($6 \pm 0,6$) (**Figura 13C**).

Coração

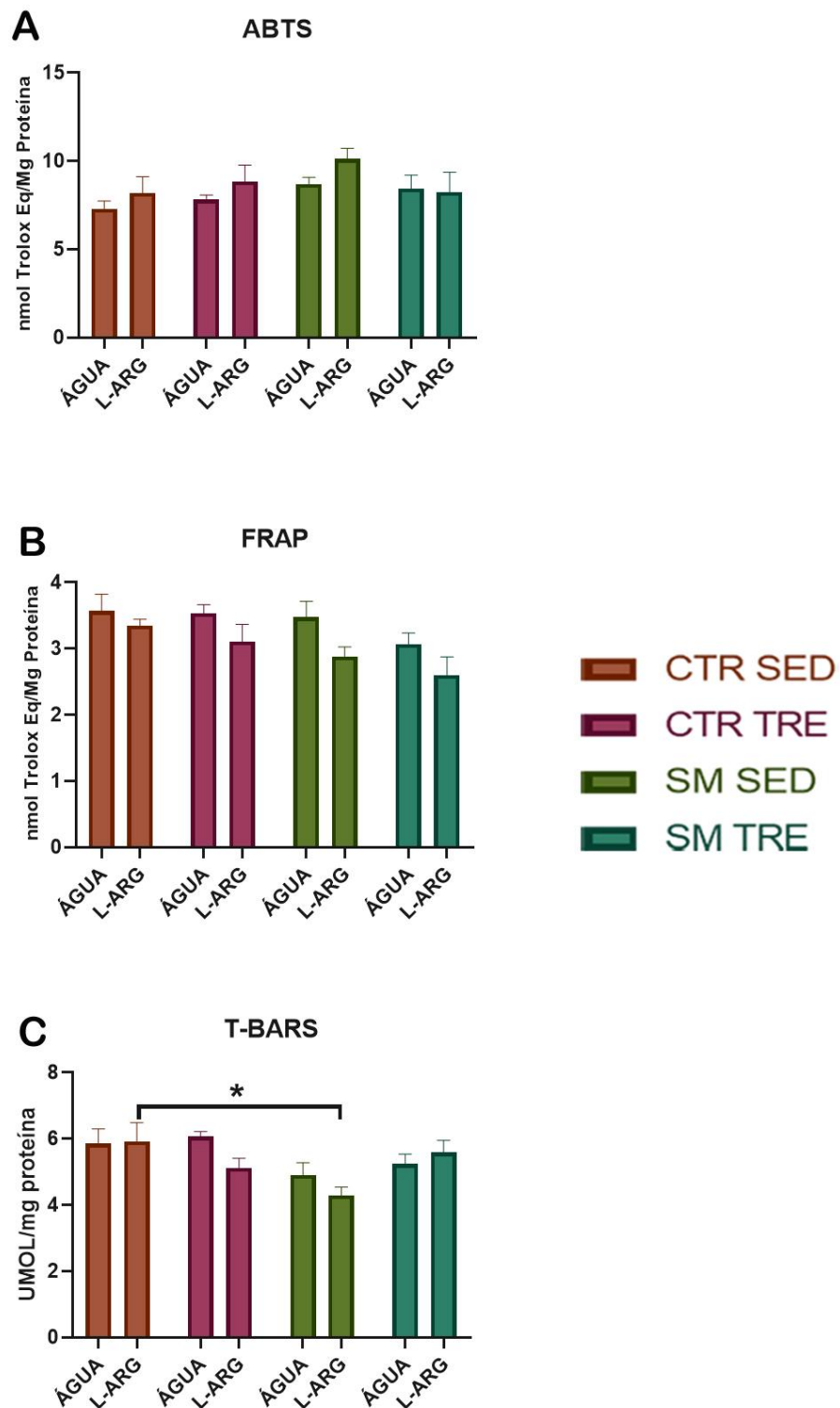


Figura 13. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com L-arg no estresse oxidativo no Coração, de animais CTR e SM. Parâmetros antioxidantes expressos por análises de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidante por **(C)** T-BARS. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Plasma: Na avaliação oxidativa plásmatica não houve diferença estatística entre os grupos analisados para os ensaios anti-oxidantes ABTS e FRAP (**Figura 14A e 14B**). Pelo ensaio pró-oxidante, o T-BARS demonstrou diferença estatística para os grupos SM treinados tratados com água e sedentários suplementado com l-arg quando comparado ao grupo SM treinado e suplementado com l-arg (SM TRE ÁGUA=3±0,2 vs. SM TRE L-ARG=2,7±0,3; SM SED L-ARG=3±0,2 vs. SM TRE L-ARG=2,7±0,3, **Figura 14C**). E pelo ensaio de NBT o grupo SM sedentário tratado com água estava aumentado quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM treinado tratado com água e ao grupo SM sedentário tratado com l-arg (SM SED ÁGUA=169±11 vs. CTR SED ÁGUA=122±3,4; SM SED ÁGUA=169±11 vs. SM TRE ÁGUA=112±5; SM SED ÁGUA=169±11 vs. SM SED L-ARG=108±5, **Figura 14D**).

Plasma

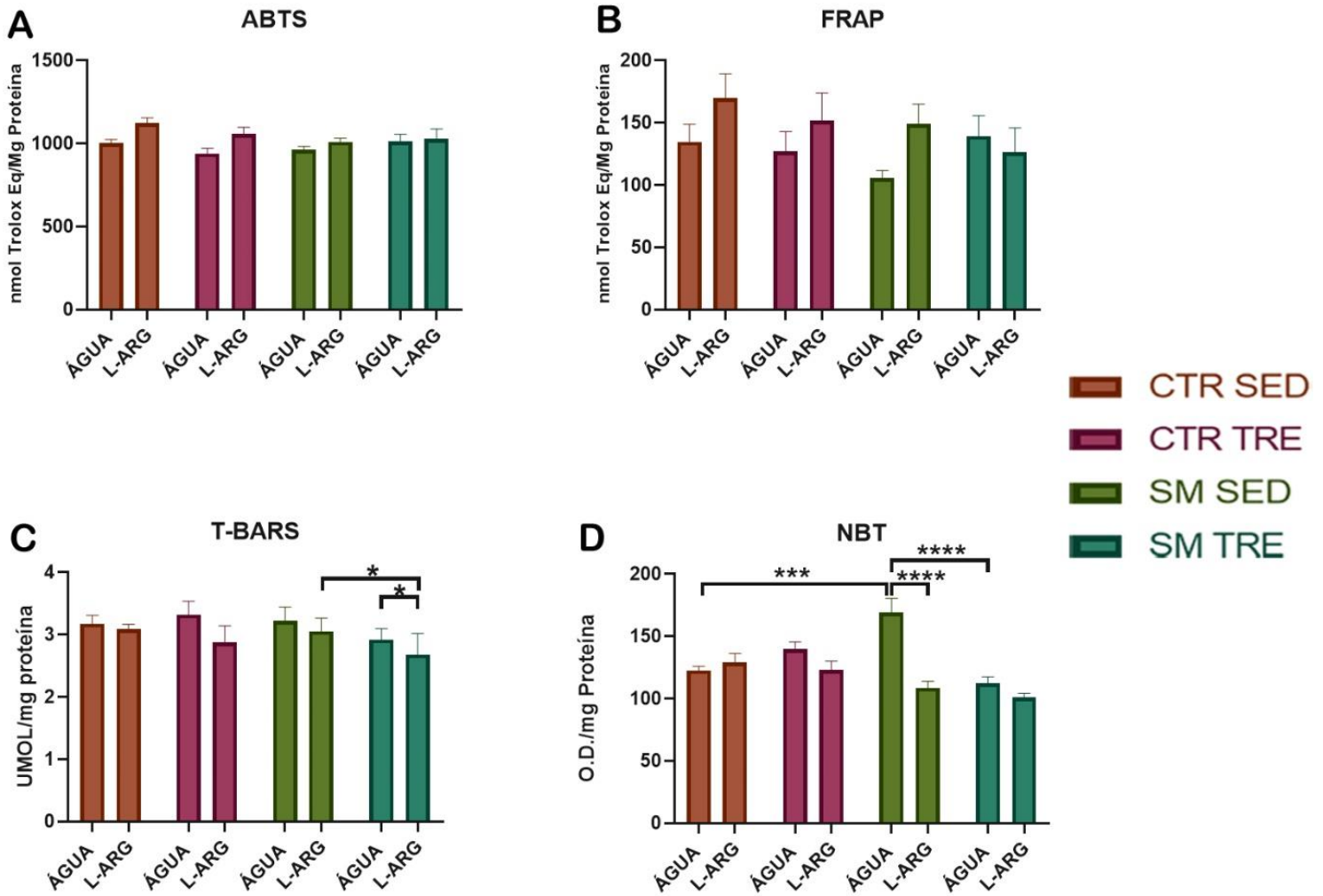


Figura 14. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com l-arg no estresse oxidativo plasmático, de animais CTR e SM. Parâmetros antioxidantes expressos por análises de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc Sidak* e representados por médias \pm EPM **SED**: CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE**: CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Fígado: Na avaliação oxidativa do fígado pelos ensaios anti-oxidantes ABTS houve uma diminuição da capacidade antioxidante no grupo SM TRE L-ARG (113±9) quando comparado ao grupo CTR TRE L-ARG (143±3,3, **Figura 15A**), sem diferença estatística entre os grupos analisados pelo ensaio de FRAP (**Figura 15B**). Pelo ensaio de T-BARS, houve diminuição da capacidade pró-oxidativa nos animais do grupo SM SED L-ARG (1,2±0,1) quando comparado ao grupo CTR SED L-ARG (1,6±0,1, **Figura 15C**). Pelo ensaio NBT não houve diferença estatística entre os grupos analisados (**Figura 15D**)

Fígado

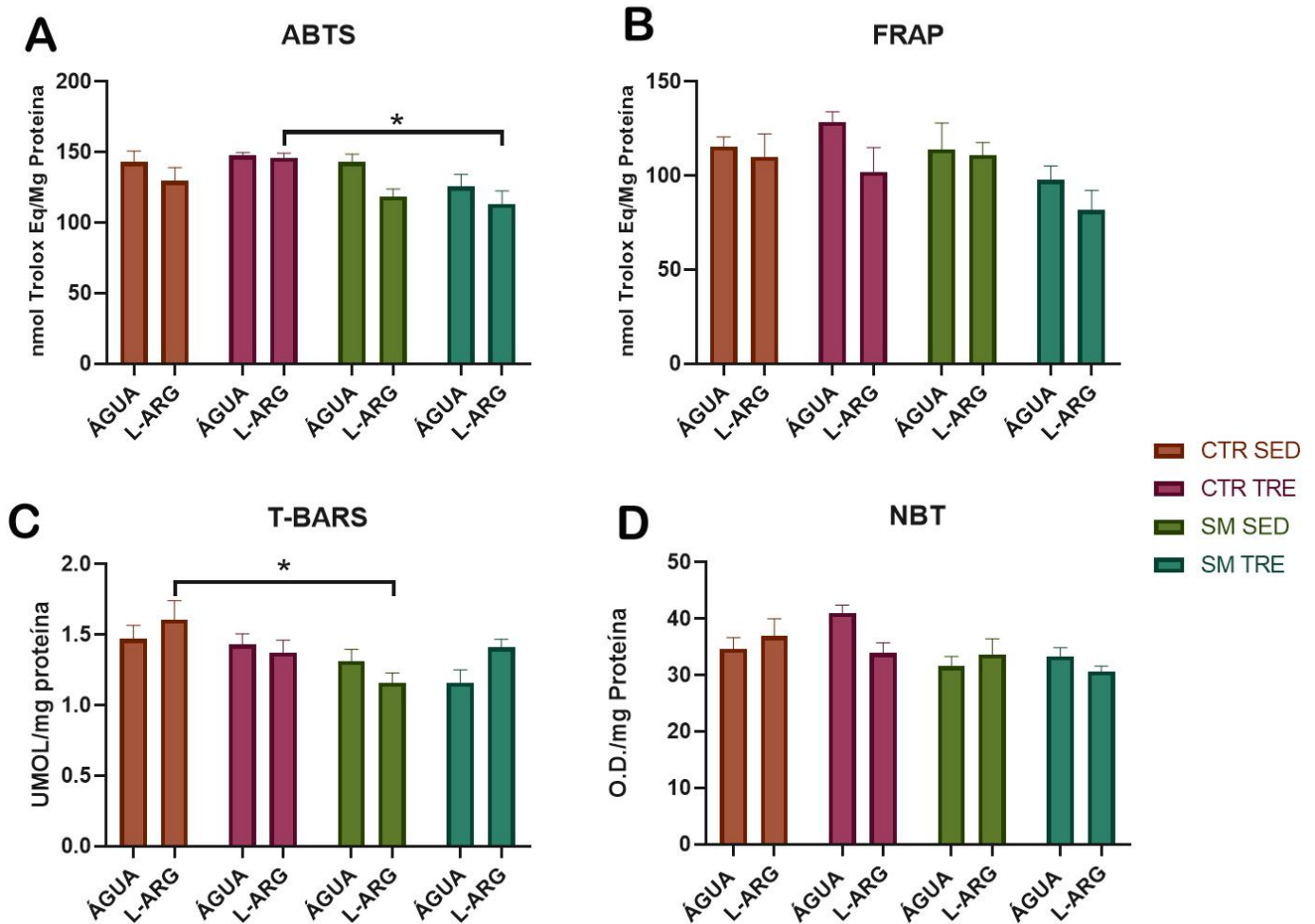


Figura 15. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com l-arg no estresse oxidativo hepático, de animais CTR e SM. Parâmetros antioxidantes expressos por análise de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias ± EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Músculo Gastrocnêmio: Na avaliação oxidativa do músculo gastrocnêmio pelo ensaio de ABTS não houve diferença estatística entre os grupos analisados (**Figura 16A**) e pelo ensaio de FRAP houve aumento da capacidade antioxidante nos grupos SM SED ÁGUA quando comparado ao grupo CTR SED ÁGUA e ao grupo SM SED L-ARG (SM SED ÁGUA=27±2 vs. CTR SED ÁGUA=20±1,2; SM SED ÁGUA=27±2 vs. SM SED L-ARG=21±0,7). Também houve aumento da capacidade antioxidante no grupo SM TRE L-ARG quando comparado ao grupo CTR TRE L-ARG e ao grupo SM SED L-ARG (SM TRE L-ARG=28±1,2 vs. CTR TRE L-ARG=15±0,6; SM TRE L-ARG=28±1,2 vs. SM SED L-ARG=21±0,7, **Figura 16B**). Pelo ensaio de T-BARS, observamos que a capacidade pró-oxidativa estava diminuída nos animais do grupo SM TRE ÁGUA quando comparado ao grupo CTR TRE ÁGUA e ao grupo SM SED ÁGUA (SM TRE ÁGUA=2±0,2 vs. CTR TRE ÁGUA=3±0,3; SM TRE ÁGUA=2±0,2 vs. SM SED ÁGUA=3±0,3). Também houve diminuição nos grupo CTR TRE L-ARG quando comparado ao grupo CTR TRE ÁGUA (CTR TRE L-ARG=2±0,1 vs. CTR TRE ÁGUA=3±0,3, **Figura 16C**). Pelo ensaio de NBT, a capacidade pró-oxidativa estava diminuída nos grupos SM TRE L-ARG quando comparado ao seu respectivo grupo CTR (SM TRE L-ARG=26±2 vs. CTR TRE L-ARG=38±3), no grupo SM TRE ÁGUA quando comparado ao grupo SM SED ÁGUA (SM TRE ÁGUA=25±1,3 vs. SM SED ÁGUA=38±3), no grupo SM SED L-ARG quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e quando comparado ao grupo SM SED ÁGUA (SM SED L-ARG=25±0,8 vs. CTR SED L-ARG=37±1,4; SM SED L-ARG=25±0,8 vs. SM SED ÁGUA=38±3, **Figura 16D**).

Músculo Gastrocnêmio

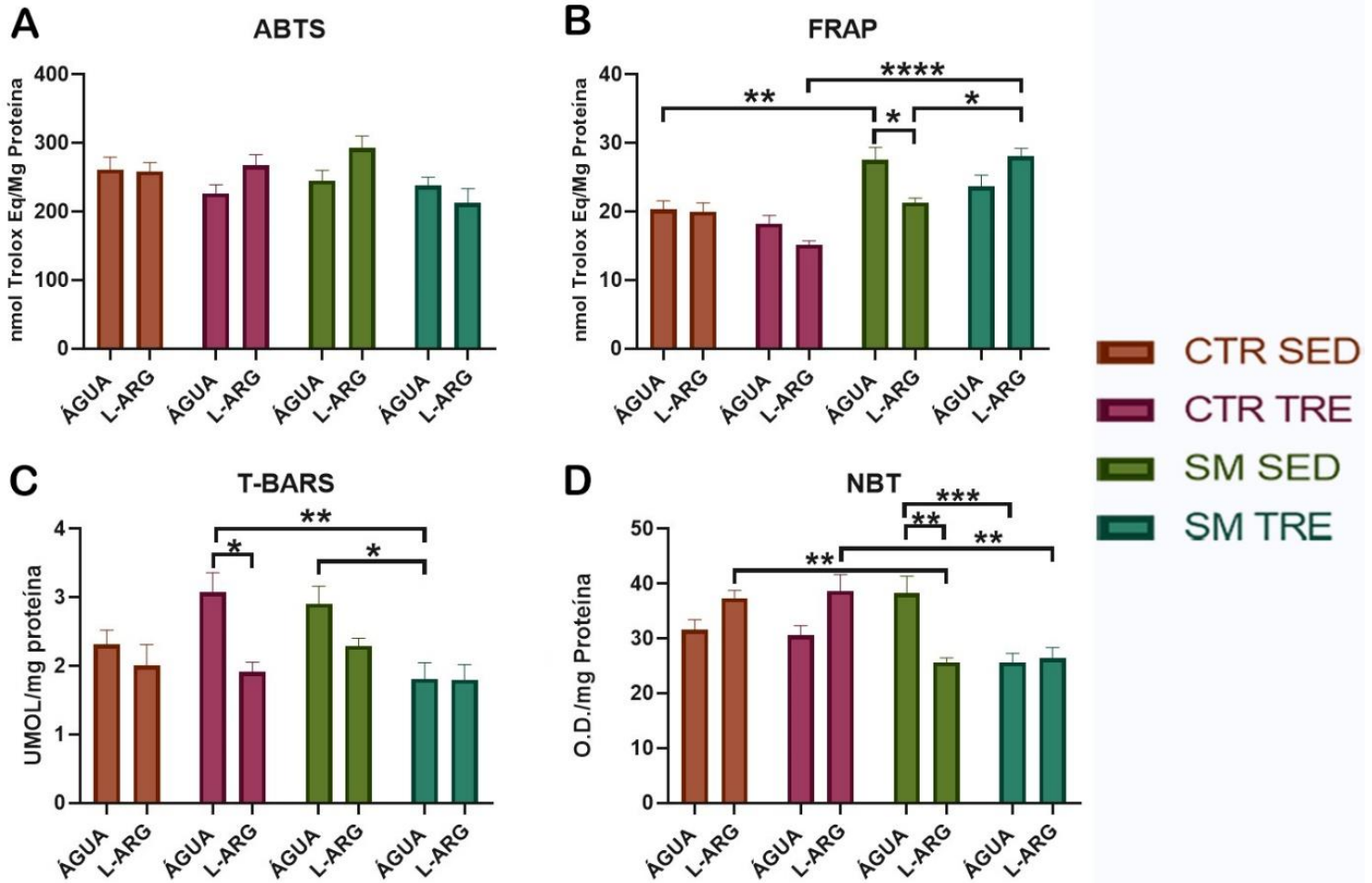


Figura 16. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com l-arg no estresse oxidativo do músculo gastrocnêmio, de animais CTR e SM. Parâmetros antioxidantes expressos por análise de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias \pm EPM **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

Músculo Sóleo: Na avaliação oxidativa do músculo sóleo pelo ensaio de ABTS, a capacidade antioxidante estava diminuída nos animais do grupo SM SED ÁGUA e SM SED L-ARG quando comparado aos seus respectivos grupos CTR (SM SED ÁGUA=80±12 vs. CTR SED ÁGUA=128±11; SM SED L-ARG=90±8 vs. CTR SED L-ARG=146±9, **Figura 17A**). Não houve diferença estatística entre os grupos analisados pelo ensaio de FRAP (**Figura 17B**). Pelo ensaio de T-BARS, a capacidade pró-oxidativa estava aumentada nos animais do grupo SM SED ÁGUA quando comparado ao seu respectivo grupo CTR (SM SED ÁGUA=4±0,2 vs. CTR SED ÁGUA=2±0,3), no grupo SM SED L-ARG quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM TRE L-ARG (SM SED L-ARG=3±0,3 vs. CTR SED L-ARG=2±0,1; SM SED L-ARG=3±0,3 vs. SM TRE L-ARG=1,5±0,2). Estava diminuída no grupo SM TRE L-ARG quando comparada ao seu respectivo grupo CTR e quando comparada ao grupo SM TRE ÁGUA (SM TRE L-ARG=1,5±0,2 vs. CTR TRE L-ARG=2,6±0,4; SM TRE L-ARG=1,5±0,2 vs. SM TRE ÁGUA=3±0,2, **Figura 17C**). Pelo ensaio de NBT, a capacidade pró-oxidativa estava aumentada nos grupos SM SED ÁGUA quando comparado ao seu respectivo grupo CTR, ao grupo SM SED L-ARG e SM TRE ÁGUA (SM SED ÁGUA=32±1,6 vs. CTR SED ÁGUA=17±1,4; SM SED ÁGUA=32±1,6 vs. SM SED L-ARG=23±1,4; SM SED ÁGUA=32±1,6 vs. SM TRE ÁGUA=18±0,8). Também estava aumentada no grupo SM SED L-ARG quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e ao grupo SM TRE L-ARG (SM SED L-ARG=23±1,4 vs. CTR SED L-ARG=15±1; SM SED L-ARG=23±1,4 vs. SM TRE L-ARG=15±1,2, **Figura 17D**).

Músculo Sóleo

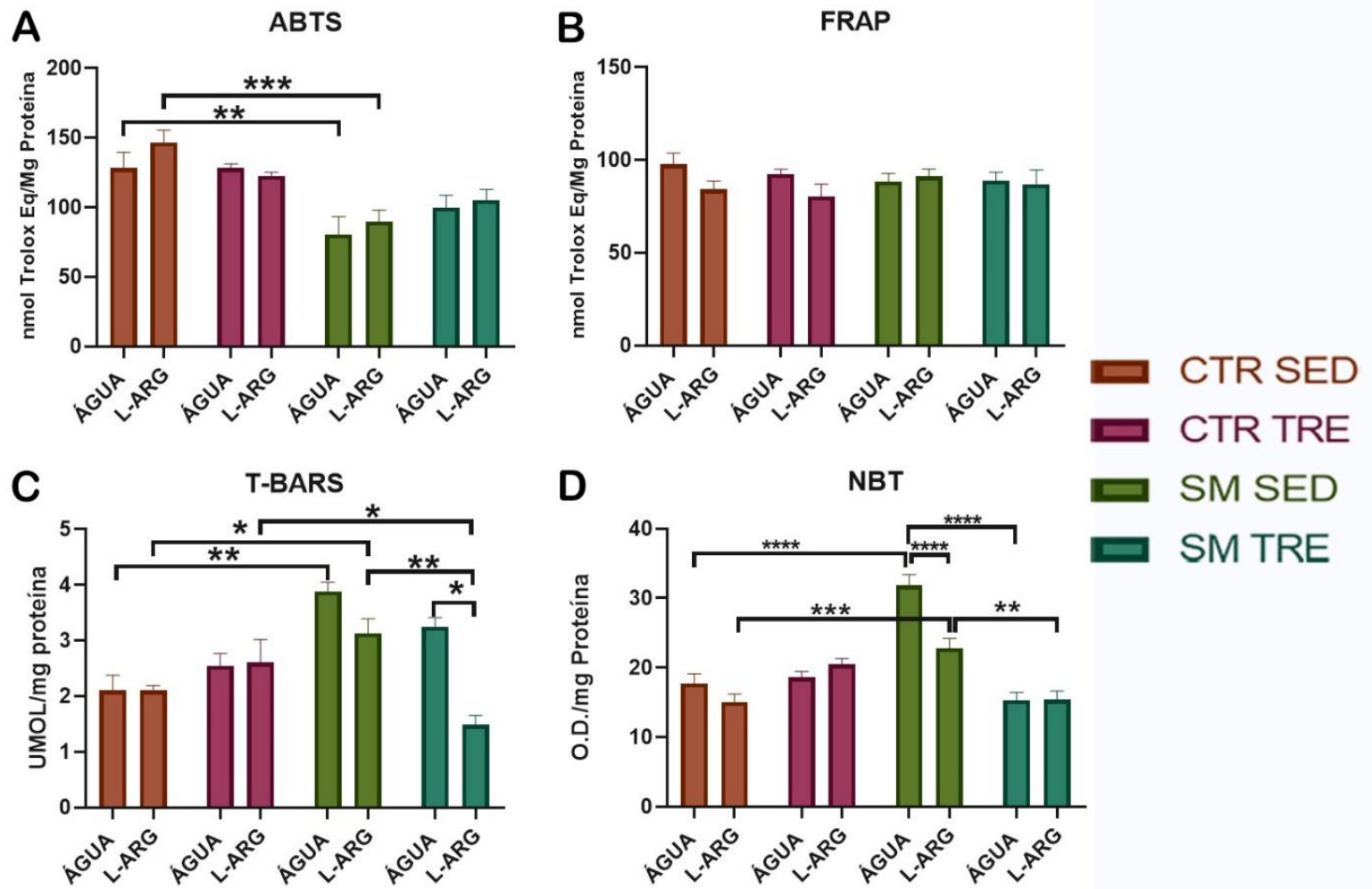


Figura 17. Efeitos do treinamento em esteira e sedentarismo associado ou não a suplementação com l-arg no estresse oxidativo do músculo gastrocnêmio, de animais CTR e SM. Parâmetros antioxidantes expressos por análises de **(A)** ABTS e **(B)** FRAP e pró-oxidantes por ensaios de **(C)** T-BARS e **(D)** NBT. Valores analisados por Anova Three Way, *post hoc* Sidak e representados por médias \pm EPM. **SED:** CTR ÁGUA (n=7) CTR L-ARG (n=7) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7) **TRE:** CTR ÁGUA (n=6) CTR L-ARG (n=6) SM ÁGUA (n=7) SM L-ARG (n=7). Significância: * P<0,05 **P=0,009. ***P=0,008 ****P<0,0001. Fonte: Gabriela S. Reginato, 2021.

6.DISSCUSSÃO

No presente estudo, a indução da obesidade neuroendócrina pela injeção neonatal de MSG foi eficaz para o desenvolvimento da SM. Os animais submetidos a este protocolo apresentaram aumento do Índice de Lee, da deposição de gordura retroperitoneal e perigonadal, dos AGL circulantes, esteatose hepática, aumento da PA e do estresse oxidativo tecidual e plasmático, corroborando com estudos anteriores feitos em ratos ou camundongos (HAN; LEAN, 2015; DA CUNHA et al., 2017; LIMA; VIEIRA, 2017; HERNÁNDEZ BAUTISTA et al., 2019; LUCCHETTI et al., 2019).

Os principais resultados obtidos pela suplementação com L-arg associado ou não ao TF neste estudo foram: 1) ratos que receberam injeção de glutamato monossódico desenvolveram a SM na vida adulta. Após o TF e associação do TF com a suplementação com L-arg, houve redução da quantidade de ambos tecidos adiposos nos ratos com SM, e também houve redução do Índice de Lee desses animais após a suplementação com L-arg associada ao TF; 2) aumento de AGL plasmáticos em ratos do grupo SM sedentário tratado com água, tendo sido reduzido pelo TF; 3) desenvolvimento da esteatose hepática em animais com SM, a qual foi reduzida pela suplementação com L-arg associada ou não ao TF, e pelo TF isolado nesse animais; 4) Os animais SM sedentários água apresentaram hipertensão em relação ao seu grupo CTR e o tratamento com L-arg e o TF foi capaz de reduzir essa PA. Em relação a FC, animais SM treinados apresentam bradicardia em relação aos SM sedentário água e o tratamento com L-arg foi capaz de reduzir somente a FC de animais SM sedentários que foram suplementados; 5) Com relação à variabilidade da FC, os animais SM sedentários apresentaram diminuição da variância, mas o treinamento físico e a suplementação com L-arg não mostraram melhoras

significativas nesses parâmetros; 6) Nas dosagens de nitrito no coração: a suplementação com l-arg associada ao TF promoveu aumento da concentração no grupo SM em relação ao grupo SM treinado não suplementado; 6) Na aorta torácica: ratos SM sedentários e treinados suplementados com l-arg e treinados não suplementados, apresentaram aumento de nitrito em relação aos grupos CTR e ao grupo SM sedentário tratado com água; 7) Na avaliação do estresse oxidativo nos tecidos, foi observado aumento do estresse oxidativo no músculo sóleo, músculo gastrocnêmio, aorta torácica e no plasma dos animais do grupo SM sedentário tratado com água e a suplementação com l-arg associada ou não ao TF e o TF promoveram a redução dos marcadores pró-oxidantes analisados. Além disso, considerando que existem poucos estudos que tenham avaliado os efeitos da suplementação com l-arg em parâmetros cardiovasculares de animais com SM e submetidos ou não a treinamento físico, sendo na maioria estudos de revisão, epidemiológicos ou clínicos, o presente trabalho se mostra como inédito ao avaliar todas essas associações.

No presente estudo observamos redução da gordura perigonadal e retroperitoneal de animais com SM que foram treinados tratados ou não com l-arg, mostrando que o TF associado ou não à suplementação com l-arg foi capaz de reduzir o tecido adiposo perigonadal e retroperitoneal de animais obesos. Além disso, o TF associado a suplementação com l-arg foi eficaz também na redução do Índice de Lee de animais com SM. A diminuição dos tecidos adiposos perigonadal e retroperitoneal pela suplementação com l-arg sinaliza um possível aumento da lipólise e demonstra que, de fato, o aumento do NO, pelo aumento do substrato para sua produção, pode ser importante na modulação do tecido adiposo branco (DASHTABI et al., 2015; GAUDIOT et al., 1998).

De modo geral, o exercício físico estimula a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e, particularmente, a liberação de catecolaminas pelas glândulas adrenais, estimulando a oxidação de substratos como AG e glicose em adipócitos, no fígado, músculo esquelético e no coração, onde são usados como substrato energético durante o exercício físico (ROSSETTINI; LUZ; BARACHO, 2012; GOMES et al., 2012; MEDEIROS et al., 2017). Corroborando nossos achados, Tan e colaboradores (2012) mostraram que a administração oral de l-arg em animais diabéticos e obesos a longo prazo, pode diminuir o acúmulo de tecido adiposo, assim como os níveis circulantes de glicose e AG não esterificados e aumentar a oxidação da glicose nesses tecidos (TAN et al., 2012).

A SM também tem a capacidade de aumentar a atividade lipolítica, que aumenta o influxo de AGL para o fígado, conseqüentemente levando ao aumento de triglicerídeos, de LDL e de apolipoproteína B, contribuindo indiretamente para o desenvolvimento de doenças arteriais coronarianas (LEITE; JAMAR; CARANTI, 2014). Os níveis plasmáticos de AGL estão elevados em indivíduos e animais com SM e diabéticos (SUITER et al., 2018).

Dados da literatura trazem que as concentrações plasmáticas de AGL estão elevadas na SM pois, na obesidade, o tecido adiposo aumentado gera estresse liberando mais AGL, diminuindo a depuração destes, causando simultaneamente RI e ativando a via pró-inflamatória do NF- κ B, o que resulta na secreção de muitas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e pró-aterogênicas, produzindo um estado inflamatório de baixo grau que pode contribuir para a aterosclerose acelerada e esteatose hepática. Além disso, uma vez elevado, os AGL inibem a ação antilipolítica da insulina, aumentando ainda mais a liberação de AGL na circulação (BODEN, 2011).

Durante a prática de exercício físico aeróbio, os músculos esqueléticos utilizam predominantemente AG para a síntese e obtenção de ATP, gerando lipólise que é regulada pela lipase sensível a hormônios, ativada por estimulação beta-adrenérgica e liberação de catecolaminas que ocorre durante o TF. Esse processo leva à oxidação de glicose e AG, gerando nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e dinucleótido de flavina e adenina (FADH₂) (SILVEIRA et al., 2011; RANALLO; RHODES, 1998; MEDEIROS et al., 2017). Essas informações corroboram nossos achados, pois houve aumento dos AGL plasmáticos em animais com SM sedentários água e o TF foi capaz de reduzir essas concentrações sem modificações nos grupos SM sedentários e treinados que foram suplementados com l-arg.

A esteatose hepática é considerada o principal componente hepático da SM. Em nosso estudo, os animais do grupo SM sedentário apresentaram esteatose hepática e a suplementação com l-arg associada ao TF ou não e somente o TF foram capazes de reduzir essa esteatose. Corroborando nossos resultados, camundongos com SM e ratos obesos tratados com MSG, também apresentaram esteatose (LUCCHETTI et al., 2019; da CUNHA et al., 2010). Dados de Alam e colaboradores (2013) mostraram que a suplementação com l-arg reduz os danos ao fígado ao reduzir os produtos da glicação avançada pelo aumento do NO endotelial, limitando a inflamação induzida pela obesidade e RI nos hepatócitos, através da melhora dos fluxos sanguíneos hepático e portal, bem como a microcirculação de ratos com SM (ALAM et al., 2013).

Além disso, dados da literatura sugerem que o exercício crônico é uma ferramenta importante na prevenção e no tratamento da esteatose hepática, da RI e regulação das concentrações de lipídios circulantes. Além do importante efeito sobre o hepatócito no que tange ao aumento da oxidação lipídica, promovendo redução na

concentração de TAG armazenada, o exercício também propicia aumento na sensibilidade à insulina, síntese e secreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que são potentes ativadores da regeneração hepática e do anabolismo (LIMA; VIEIRA, 2017; HU et al., 2013). Entretanto, não há dados na literatura sobre os efeitos da suplementação com l-arg associada ao TF na esteatose hepática de animais com SM. Dessa forma, nossos achados são os primeiros a demonstrar os efeitos dessa associação na esteatose hepática em ratos com SM. No entanto, mais estudos se fazem necessários para investigar quais os mecanismos envolvidos nessa melhora da esteatose hepática de ratos com SM.

O modelo MSG também é caracterizado por hiperinsulinemia e maior secreção de insulina associada à hiperglicemia precoce. Todas as disfunções neste modelo são essenciais para fazer dos animais MSG um bom modelo para estudar as doenças metabólicas e os distúrbios associados a SM (MARTIN et al., 2016). Sabe-se que a resistência à insulina leva o organismo a aumentar a síntese de glicose hepática através de substratos lipídicos. Este mecanismo leva a aumento dos AGL que, no fígado, aumentam a produção de glicose e triglicerídeos, associados a uma diminuição do HDL (JUNQUEIRA et al., 2011).

Já está bem estabelecido na literatura que ratos MSG e com SM possuem excesso de tecido adiposo, que sintetizam e ativam proteínas com ações inflamatórias, influenciando na via de sinalização intracelular da insulina e causando prejuízos na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática dos tecidos periféricos (FERREIRA et al., 2011; MACHO et al., 2000). Porém, em nosso estudo, não houve diferença estatística na glicemia de jejum nos grupos analisados, havendo apenas diminuição do kITT dos animais do grupo SM sedentário l-arg

quando comparado ao seu respectivo grupo CTR e quando comparado ao grupo SM sedentário água.

Contudo, sabe-se que a suplementação com L-arg, está associada à melhora da sensibilidade à insulina, regulando a captação de insulina endotelial vascular e seu transporte transendotelial, através do NO derivado da eNOS, fundamental para regular o metabolismo da glicose sistêmica e entrega de insulina aos tecidos periféricos (MICZKE et al., 2015; SANSBURY; HILL, 2014). Somado a isso, está bem estabelecido que a L-arg induz aumento na secreção de insulina das células beta pancreáticas. Por outro lado, a estimulação de insulina de longo prazo pode levar à regulação negativa do receptor de insulina, bem como à degradação da proteína substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) no músculo esquelético (VALGAS DA SILVA et al., 2015). Assim, o aumento do KITT encontrado em animais sedentários suplementados com L-arg por 8 semanas pode ser um efeito adverso dessa suplementação de aminoácidos, associada ao tratamento com MSG.

Alguns investigadores apontam efeitos benéficos da suplementação com L- arg, tal como, os proporcionados pela prática de exercício físico, o qual é conhecido por aumentar a produção de NO devido ao “shear stress” (PUGA; NOVAIS; ZANESCO, 2011). Entretanto, ainda há poucos dados na literatura sobre os efeitos da suplementação com L-arg associada ao TF nos parâmetros cardiovasculares de animais com SM.

Os valores basais de PA, mostraram-se aumentados nos animais do grupo SM sedentário água quando comparada ao seu grupo CTR e a suplementação com L-arg e o TF foram capazes de diminuir a PA de animais SM sedentários suplementados e SM treinados. Corroborando com nossos achados dados da literatura e prévios do nosso laboratório mostram que ratos e camundongos tratados com MSG

apresentam aumento dos valores de PAM (LOPES, 2021; LUCCHETTI et al., 2019; da CUNHA et al., 2017; KARLEN-AMARANTE et al., 2012; KONRAD et al., 2012; da SILVA MATTOS et al., 2012).

Os mecanismos propostos para explicar a hipertensão nesse modelo de SM sugerem a participação do NO. Estudos mostram que a diminuição da eNOS está ligada intimamente com o desenvolvimento de hipertensão, induzida pela obesidade e na SM (RAJAPAKSE; HEAD; KAYE, 2016), bem como é relatado um aumento da iNOS no tecido adiposo branco contribuindo para a RI, dislipidemias e aumento do risco cardiovascular (KAPUR et al., 2000). Trabalhos realizados em nosso laboratório mostraram que ratos tratados com MSG apresentaram aumento no componente simpático da modulação autonômica evidenciada pela análise espectral da VFC e uma atividade nervosa simpática renal aumentada em relação aos controles (Da CUNHA et al., 2011, 2014, 2017; Da SILVA MATTOS et al., 2012), além de SBR alterada (KARLEN-AMARANTE et al., 2012).

Como em nossos resultados não houve diferença entre os componentes simpático e parassimpático cardíacos desses animais, nossa hipótese é de que esse aumento de FC dos animais SM sedentários sem suplementação, pode estar relacionada com outras alterações e, em conjunto, resultarem na hipertensão. Dados de nosso grupo mostraram que a inflamação, através do aumento da COX2 cardíaca, assim como da expressão da iNOS, poderiam explicar essas alterações (Da CUNHA et al., 2010; 2017). Dentre outras possíveis alterações, podem-se destacar a hiperinsulinemia, a hiperleptinemia, o aumento da ativação do SRAA e o aumento dos AGL. Além disso, a obesidade também pode causar modificações estruturais nos rins, inflamação sistêmica e estresse oxidativo que contribuem para a hipertensão (KURUKULASURIYA et al., 2011).

Além disso, após a suplementação com l-arg houve redução da PA de animais SM sedentários suplementados e SM treinados sem suplementação. A utilização de l-arg como suplemento alimentar vem crescendo nas diferentes populações devido ao fato desse aminoácido ser importante precursor da síntese de NO em sistemas orgânicos (SIASOS et al., 2007). Nossos dados são similares aos dados de, Alam e colaboradores (2013) que mostraram diminuição da PA de ratos com SM que foram tratados com l-arg (ALAM et al., 2013). Dados da literatura mostram que os benefícios advindos da suplementação com l-arg relacionam-se com a restauração da função endotelial, pois o NO regula a atividade de células musculares lisas vasculares (BRANDÃO; MARTINS-PINGE, 2007; HAMBRECHT et al., 2000). Portanto, esse gás participa da manutenção do tônus vascular, facilitando a vasodilatação e melhorando o aporte sanguíneo e a efetividade vascular levando, a diminuição da PA (EPSTEIN; MONCADA; HIGGS, 1993).

Corroborando nossos achados, dados da literatura mostram que o TF é capaz de reduzir a PA de humanos e animais hipertensos (ZAAR; REIS; SBARDELOTTO, 2014; MEDINA et al., 2010; AMARAL; ZORN; MICHELINI, 2000). Um dos mecanismos pelos quais o exercício físico promove esses efeitos está associado ao aumento do fluxo sanguíneo sobre a parede dos vasos, resultando em aumento na produção de NO e de sua biodisponibilidade para o músculo liso vascular (SILVA; ZANESCO, 2010; MAIA; NAVARRO, 2017).

Os resultados basais de FC de ratos SM sedentários apresentaram diferença estatística em relação aos dos ratos CTR, e esses dados diferem de estudos prévios de nosso laboratório (da CUNHA et al., 2017; da CUNHA et al., 2010; da CUNHA et al., 2014; LUCCHETTI et al., 2019). No entanto, uma diferença que pode explicar essa diferença é o fato dos nossos animais serem mais velhos (121 dias) que os

ratos dos estudos anteriores (90 dias). Em nosso estudo também observamos que os animais SM treinados e tratados com água apresentaram bradicardia de repouso. Esses dados são similares aos observados previamente em estudos que evidenciaram bradicardia em ratos saudáveis submetidos à natação (RAQUEL et al., 2018; SANT'ANA et al., 2011; MEDEIROS et al., 2004; RAQUEL et al., 2016).

Alguns autores sugerem que o aumento do tônus vagal ao coração, a diminuição do tônus simpático e a alteração da sensibilidade de células marcapasso à neurotransmissores são aspectos relevantes para a gênese e manutenção da bradicardia após exercício, sendo considerado um importante marcador fisiológico da eficácia do treinamento físico para a saúde cardiovascular (DE ABREU et al., 2009; MARTINS-PINGE, 2011). No entanto, existem componentes não autonômicos que influenciam a redução da FC em repouso, como a diminuição da FC intrínseca (BAHRAINNY et al., 2016).

Em nosso estudo, após a suplementação com l-arg, a FC foi reduzida também. Um estudo similar realizado em ratos normotensos suplementados com l-arg demonstrou que a suplementação com l-arg foi capaz de causar bradicardia após quatro semanas de tratamento (RAQUEL et al., 2018). Uma hipótese para essa bradicardia de repouso nos animais sedentários tratados com l-arg seria pelo fato de que a suplementação estaria aumentando as concentrações de NO pela maior atividade da nNOS em centros pressóricos, como o núcleo paraventricular do hipotálamo, diminuindo a ação simpática sobre o coração (RAQUEL et al., 2018). Assim, os dados do presente estudo demonstram que a suplementação com l-arg pode ser tão benéfica quanto o exercício físico em produzir bradicardia de repouso.

A VFC é uma medida não invasiva que avalia a modulação do SNA em situações diversas como, exercício físico e em condições patológicas. Mudanças em

seus padrões funcionam como um indicador de saúde: um indivíduo saudável geralmente apresenta maior VFC, de modo que a redução da VFC pode funcionar como indicador de várias doenças, como insuficiência cardíaca, obesidade e SM (VANDERLEI et al., 2009). Nossos resultados demonstram menor variância do IP nos animais do grupo SM sedentário água quando comparado ao seu grupo CTR, sugerindo que a SM compromete a capacidade de resposta do SNA e pode indicar comprometimento da saúde cardiovascular.

A literatura tem mostrado que há variáveis que podem interferir na VFC, como idade, gênero e obesidade. Sabe-se que o processo de envelhecimento traz consigo muitas alterações nos sistemas orgânicos, inclusive no sistema cardiovascular, como a ocorrência de prejuízos na resposta cronotrópica e vasodilatadora à estimulação simpática. Assim, há diminuição da resposta de FC aos estímulos neurais, com consequente redução do cronotropismo e do inotropismo cardíaco (ANTUNES, 2012). Segundo Carter e colaboradores (2003), há redução do controle parassimpático de acordo com o avançar da idade, levando consequentemente a redução da VFC (CARTER; BANISTER; BLABER, 2003). Essa redução é atribuída a uma depleção do tônus vagal e aumento da atividade simpática (LOPES et al., 2007). O desenvolvimento de doenças como diabetes e obesidade, que são fatores presentes na SM, tem sido associado ao prejuízo da modulação autonômica cardíaca, ocorrendo principalmente redução da VFC e aumento da modulação autonômica simpática (RIBEIRO et al., 2016). Considerando esses fatores, uma possível explicação seria que a SM e a idade dos animais do grupo SM sedentário água podem ter causado essa diminuição da variância do IP.

O barorreflexo é um dos mais importantes mecanismos para o controle da pressão arterial, o qual atua ajustando a frequência cardíaca e o tônus simpático

vascular momento-a-momento. Notou-se em nossos resultados uma diminuição no ganho barorreflexo up e total em animais do grupo do grupo SM sedentário água quando comparado ao grupo CTR sedentário água. Esses achados indicam que os animais do grupo CTR sedentário água possuem melhor eficácia para respostas bradicárdicas (ganho up) aos aumentos de PA do que os animais do grupo SM treinado l-arg e SM sedentário água.

Corroborando nossos achados, Konrad e colaboradores (2012) demonstraram que ratos tratados com MSG, apresentam alterações barorreflexas como diminuição do reflexo bradicárdico que está associado, com os efeitos vagais sobre o coração, menor responsividade do nodo sinusal para a modulação parassimpática e VFC diminuída (KONRAD et al., 2012). Por outro lado, a elevação dos ácidos graxos plasmáticos reduz a sensibilidade do barorreflexo diminuindo a atividade parassimpática, por meio do aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas (PAOLISSO et al., 2000; LOPES; EGAN, 2006). Portanto, é possível que, por essas razões, o TF associado a suplementação com l-arg não foram capazes de reverter as alterações barorreflexas em animais do grupo com SM.

Em geral, doenças endócrino-metabólicas e do sistema cardiovascular estão relacionadas com déficits na produção ou biodisponibilidade de NO, e o uso de l-arg tem ajudado no controle de várias doenças crônicas não transmissíveis como: obesidade, DM2, RI, HA e aterosclerose (LAGE; BRITO, 2012; RAJAPAKSE et al., 2019; HU et al., 2017).

Nas análises das dosagens de nitrito nos órgãos, a aorta abdominal apresentou diferença somente na associação da suplementação com l-arg e TF entre os grupos SM e CTR, estando aumentada no grupo SM, assim como a aorta torácica apresentou diferença nos grupos SM que foram suplementados com l-arg e

treinados quando comparado ao grupo CTR e ao grupo SM sedentário tratado com água, estando aumentada nos grupos SM tratados com l-arg e treinados. Dados do nosso laboratório mostraram que ratos e camundongos tratados com MSG possuem diminuição da produção do NO aórtico (da CUNHA et al., 2014; LUCCHETTI et al., 2019).

Lobato e colaboradores (2011) mostraram que ratos tratados com MSG possuem diminuição do relaxamento do endotélio dependente do NO e da produção de eNOS. Porém, ao dosarem as concentrações de proteína eNOS, a expressão da proteína aumentou, indicando que a diminuição do relaxamento do endotélio dependente de NO em ratos tratados com MSG não é devida à expressão diminuída de eNOS, mas está relacionada à capacidade reduzida da enzima eNOS de produzir NO (LOBATO et al., 2011).

Dados da literatura mostram que o exercício físico e a suplementação com l-arg promoveram aumento na expressão da eNOS em células endoteliais da aorta de ratos normotensos e obesos (RAQUEL et al., 2018; YANG et al., 2002; BRUM et al., 2004). Esses achados corroboram nossos dados que mostraram que a suplementação com l-arg associada ou não ao treinamento e somente o TF foram capazes de aumentar o NO da aorta torácica e da aorta abdominal de animais do grupo SM.

As concentrações de nitrito também estão aumentadas em tecidos periféricos e no tecido adiposo dos animais dos grupos SM treinado l-arg e CTR treinados água e sedentários suplementados com l-arg (coração), SM sedentário água e SM sedentário l-arg (rim), CTR treinado água e sedentários suplementados com l-arg (gordura retroperitoneal) e SM sedentário água e CTR sedentário l-arg (gordura perigonadal). A literatura tem relatado que o TF é uma terapia não-farmacológica

eficaz no controle da produção de NO pela via iNOS e na proteção da função endotelial em camundongos submetidos a dieta com alta ingestão de açúcar (SILVA et al., 2016). Todavia, sabe-se que a suplementação com l-arg aumenta a biodisponibilidade de NO, assim como o exercício físico (VALGAS DA SILVA et al., 2015).

A suplementação com l-arg também demonstrou reduzir o estresse oxidativo induzido pelo exercício de intensidade moderada e aumentar a tolerância ao exercício de alta intensidade (SHAN et al., 2013). Já está bem estabelecido na literatura que a SM está associada a uma resposta inflamatória crônica caracterizada pela produção anormal de citocinas e ativação de vias de sinalização inflamatórias, com aumento da expressão de iNOS em diferentes tecidos (da CUNHA et al., 2010; LUCCHETTI et al., 2019; LOPES, 2021).

Dados prévios do nosso laboratório mostraram aumento na expressão da iNOS no tecido cardíaco de ratos tratados com MSG (da CUNHA et al., 2017). Nosso estudo não mostrou essa diferença e, quando fornecemos substrato e associamos ao TF, há aumento de nitrito. Porém, não podemos afirmar qual seria a isoforma envolvida nesse aumento, pois não realizamos imuno-histoquímica no tecido. Entretanto, o aumento do NO no tecido cardíaco de animais SM treinados e suplementados com l-arg pode estar ligado à ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), regulador chave do balanço energético celular (ARAUJO et al., 2017). Estudos com ratos CTR mostraram que, após quatro semanas de natação, houve aumento de NO cardíaco, devido ao aumento da eNOS, pois a atividade física regular leva a aumentos na expressão do gene de eNOS e, posteriormente, da proteína eNOS (MCALLISTER; LAUGHLIN, 2006).

Sabe-se que o rim é o órgão primário responsável pela manutenção da concentração plasmática de l-arg (AOKI et al., 1976) e que em condições normais, ou patológicas (hipertensão ou insuficiência cardíaca), as informações aferentes dos rins podem regular a ativação neural e hormonal, contribuindo para o balanço da PA e fluídos corporais (PATEL et al., 2016; KOPP, 2015). Nesse sentido, no presente estudo, é possível que os maiores níveis de NO observados nos rins de animais tratados com l-arg tenha contribuído para mudanças locais no tônus vascular renal, pois sabe-se que a estimulação do nervo aferente renal (NAR) aumenta a atividade nervosa simpática, PA e a atividade de neurônios do núcleo paraventricular (PVN) (PATEL et al., 2016; RAQUEL et al., 2018).

Desta forma, não podemos negligenciar a hipótese que, o NO dos rins de animais suplementados com l-arg poderia estar atuando como neuromodulador local de atividades do NAR. Portanto, é possível que o aumento das concentrações de nitrito na gordura perigonadal e tecido renal dos animais dos grupos SM sedentários suplementados com l-arg ou não seria devido há uma produção exacerbada de iNOS induzida pela SM, além do aumento da biodisponibilidade de NO pela suplementação com l-arg. No entanto, se faz necessário estudos posteriores para esclarecer essa questão.

O modelo de SM utilizado no presente estudo apresenta aumento da produção do ânion superóxido e da peroxidação lipídica plasmática, no tecido muscular e aórtico e diminuição da capacidade antioxidante. O TF e a suplementação com l-arg foram capazes de reverter esses parâmetros. Esses resultados mostram um desequilíbrio entre a produção de ERO e antioxidantes. As ERO são produzidas naturalmente pela produção de energia mitocondrial, mas também por enzimas como NADPH oxidase e xantina oxidase, bem como interações

com outros oxidantes, mas se a produção dessas ERO exceder a capacidade antioxidante da célula, o estresse oxidativo pode ocorrer, resultando em peroxidação lipídica (CHAN; CHAN, 2019; XU et al., 2017; DINIZ et al., 2005; LOPES, 2021; FRANÇA et al., 2013). Assim, é importante considerar estratégias que aumentem a capacidade de defesa antioxidante do organismo, uma vez que a mesma parte não só da desintoxicação dos radicais livres, mas também estão intimamente relacionadas à modulação dos processos fisiopatológicos presentes na SM (FRANCISQUETI et al., 2017).

Uma das estratégias para aumentar a defesa antioxidante é a prática de exercício físico. Corroborando nossos achados, dados da literatura mostraram que o TF aumenta as concentrações dos antioxidantes, promove aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias e regula os níveis de TNF- α . Durante o exercício, os músculos liberam miosinas, que estão envolvidas no crescimento, reparo e nas respostas anti-inflamatórias dos tecidos, aumentando IL-10 e diminuindo TNF- α , ânion superóxido, malondialdeído e F2-isoprostanos no plasma e no tecido muscular de ratos obesos induzido por dieta hiperlipídica (EFFTING et al., 2019; LI et al., 2015).

Além disso, o TF por si só ou associado a suplementação com l-arg promove aumento da biodisponibilidade de NO no músculo gastrocnêmio e na aorta de animais obesos, gerando regulação positiva de ambas as enzimas antioxidantes, Cu/Zn-superóxido dismutase (Cu/Zn SOD) e manganês-SOD (Mn-SOD), aumentando a proteção contra os efeitos deletérios das ERO nas células do músculo esquelético ou tecido aórtico (DE MORAES et al., 2008; KIM et al., 2016).

7.CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que a administração neonatal de MSG induziu alterações metabólicas, oxidativas e cardiovasculares em ratos, caracterizando este como um modelo adequado para o estudo da SM, e a suplementação com l-arg associada ao TF ou não e, o TF por si só foram capazes de reverter esses parâmetros. Sugerimos então que a suplementação com l-arg e o TF juntos podem ser uma boa estratégia para combater a SM em indivíduos que possuam pelo menos uma das doenças associadas a essa síndrome. Estudos clínicos precisam ser realizados e confirmados para esse fim.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, M. DE M. Fisiologia. **Fisiologia**, 2008.

ALAM, I.; NG, T. P.; LARBI, A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? the aging perspective. **Mediators of Inflammation**, 2012.

ALAM, M. A. et al. Chronic l-arginine treatment improves metabolic, cardiovascular and liver complications in diet-induced obesity in rats. **Food and Function**, v. 4, n. 1, p. 83–91, 2013.

ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochem J.**, v.357, p.593-615, 2001.

AMARAL, S. L.; ZORN, T. M. T.; MICHELINI, L. C. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 18, n. 11, p. 1563–1572, 2000.

AMINE, E. K. et al. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. **World Health Organization - Technical Report Series**, n. 916, 2003.

ANTUNES, M. **Variabilidade da frequência cardíaca após treinamento concorrente: comparação entre homens e mulheres de meia-idade**. Dissertação (Mestre em Educação Física,) - Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, p.13-39, 2012.

AOKI, T.T., et al. Amino acid levels across normal forearm muscle and splanchnic bed after a protein meal, **Am. J. Clin. Nutr.**, v.29, p.340–350, 1976.

ARAUJO, T. R. et al. Benefits of l-alanine or l-arginine supplementation against adiposity and glucose intolerance in monosodium glutamate-induced obesity. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 6, p. 2069–2080, 2017.

ATAWIA, R. T. et al. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. **Front Biosci (Landmark Ed)**., v. 24, p. 890–934, 2019.

BAE, J. Y. Aerobic Exercise Increases Meteorin-Like Protein in Muscle and Adipose Tissue of Chronic High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

BAHRAINNY, S. et al. Exercise training bradycardia is largely explained by reduced intrinsic heart rate. **International Journal of Cardiology**, v. 222, p. 213–216, 2016.

BATTAULT, S. et al. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 314, n. 3, p. H497–H507, 2018.

BERGLUND, E. D. et al. Hepatic glucagon action is essential for exercise-induced reversal of mouse fatty liver. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2720–2729, 2011.

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between “Lee index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **The Journal of endocrinology**, v. 40, n. 4, p. 527–8, abr. 1968.

BERNE, R. M.; LEVY, M N. (Ed.). **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

BITENCOURT, A. G. V. et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: Características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, v. 37, n. 4, p. 224–230, 2007.

BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 18, n. 2, p. 139–143, 2011.

BORCK, P. C. et al. Swimming training reduces glucose-amplifying pathway and cholinergic responses in islets from lean- and MSG-obese rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 47, n. 2, p. 286–293, 2020.

BOZI, L. H. M. et al. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 20, n. 11, p. 2208–2212, 2016.

BRANDÃO, A. D. F.; MARTINS- PINGE M. C. Alteração do óxido nítrico na função cardiovascular pelo treinamento físico Nitric oxide alteration in the cardiovascular function by exercise training. **Ciências Biológicas e da Saúde** p. 53–68, 2007.

BRUM, P. C. et al. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Rev. paul. Educ. Fís.** p. 21–31, 2004.

BUGA, G. M. et al. Arginase activity in endothelial cells: Inhibition by N(G)-hydroxy-L-arginine during high-output NO production. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 271, n. 5 40-5, p. 28–30, 1996.

CAETANO, L. C. et al. Taurine supplementation regulates I κ -B α protein expression in adipose tissue and serum IL-4 and TNF- α concentrations in MSG obesity. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 2, p. 705–713, 2017.

CARTER, J. B.; BANISTER, E. W.; BLABER, A. P. The Effect of Age and Gender on Heart Rate Variability after Endurance Training. **Medicine & science in sports & exercise**, p. 1333–1340, 2003.

CARVALHO-FILHO, M. A. et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: A novel mechanism of insulin resistance. **Diabetes**, v. 54, n. April, p. 959–967, 2005.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido Nítrico: Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 17, n. 6, p. 417–423, 2002.

CHAKRABORTY, S. P. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 29, n. 6, p. 389–396, 2019.

CHAN, J. Y. H.; CHAN, S. H. H. Differential impacts of brain stem oxidative stress and nitrosative stress on sympathetic vasomotor tone. **Pharmacology and Therapeutics**. Elsevier Inc., 2019.

CHAVES, M. P. **Efeitos da suplementação do ácido graxo alfa-linolênico (ALA) no metabolismo e no estresse do retículo endoplasmático em tecido adiposo visceral de obeso grau III**. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, p. 16-99, 2017.

CIOCCA, M.; RAMONET, M; ÁLVAREZ, F. Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 114, n. 6, p. 563–568, 2016.

CLOUGH, R. W.; ARAVICH, P. F.; SLADEK, C. D. Monosodium glutamate neurotoxicity: A sex-specific impairment of blood pressure but not vasopressin in developing rats. **Brain Research Bulletin**, v. 17, n. 1, p. 51–58, 1986.

CYR, A. R. et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. **Critical Care Clinics**, v. 36, n. 2, p. 307–321, 2020.

DA CUNHA, N. V et al. Cox-2 inhibition attenuates cardiovascular and inflammatory aspects in monosodium glutamate-induced obese rats. **Life sciences**, v. 87, n. 11–12, p. 375–81, 11 set. 2010.

DA CUNHA, N. V. et al. COX-2 inhibition does not reverse the increased sympathetic modulation in MSG obese rats. **Autonomic Neuroscience**, v. 165, n. 2, p. 201–204, dez. 2011.

DA CUNHA, N. V. et al. Decreased endothelial nitric oxide, systemic oxidative stress, and increased sympathetic modulation contribute to hypertension in obese rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 306, n. 10, p. H1472–H1480, 15 maio 2014.

DA CUNHA, N. V. et al. iNOS inhibition improves autonomic dysfunction and oxidative status in hypertensive obese rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, 2017.

DASHTABI, A. et al. Oral L-Arginine Administration Improves Anthropometric and Biochemical Indices Associated With Cardiovascular Diseases in Obese Patients: A Randomized, Single Blind Placebo Controlled Clinical Trial. **Research in Cardiovascular Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2015.

Da SILVA, A.A. et al. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 11, p. 206-211, 2009.

DA SILVA MATTOS, A. M. et al. Renal sympathetic nerve activity is increased in monosodium glutamate induced hyperadipose rats. **Neuroscience letters**, v. 522, n. 2, p. 118–22, 1 ago. 2012.

DAWSON JR, R. Development and sex-specific effects of low dose neonatal monosodium glutamate administration on mediobasal hypothalamic chemistry. **Neuroendocrinology**, v. 42, p. 158–166, 1986.

DE ABREU, S. B. et al. Role of paraventricular nucleus in exercise training-induced autonomic modulation in conscious rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 148, n. 1–2, p. 28–35, 2009.

DE ABREU, I. C. M. E. et al. Hypercholesterolemic diet induces hepatic steatosis and alterations in mRNA expression of NADPH oxidase in rat livers. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 3, p. 251–259, 2014.

DE FREITAS MATHIAS, P. C. et al. Transplantation of pancreatic islets from hypothalamic obese rats corrects hyperglycemia of diabetic rats. **Transplantation proceedings**, v. 39, n. 1, p. 193–5, 2007.

DE LORGERIL M. Dietary arginine and the prevention of cardiovascular diseases. **Cardiovasc Res.** v.37, n.3 p. 560-3, 1998.

DE MORAES, C. et al. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2008.

DiBONA, G.F. Sympathetic Nervous System and Hypertension. **Hypertension**, v. 61, p. 556-560, 2013.

DIEHL A.M. **Esteato-hepatite alcoólica e não-alcoólica.** In: GOLDMAN L.; AUSIELLO D. [tradução Adriana Pittella Sudré et al.] Cecil Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap. 156. p.1307-1311.

DINIZ, Y. S. et al. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: Metabolic syndrome and oxidative stress in rats. **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 749–755, 2005.

DOLNIKOFF, M. et al. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 3, p. 426–433, 2001.

DU BOIS, T.M.; HUANG, X.F. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. **Brain Res Rev.** v.53, n.2, p.260-270, 2006.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. DAS G. Revisão sobre óxido nítrico Nitric oxide revision. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343–350, 2003.

DUTRA, S. G. V. et al. Cardiac Autonomic Modulation Is Determined by Gender and Is Independent of Aerobic Physical Capacity in Healthy Subjects. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 3 out. 2013.

EFFTING, P. S. et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- α content in the heart of mice with diet-induced obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 5, p. 545–552, 2019.

ELFERING, S. L.; SARKELA, T. M.; GIULIVI, C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 41, p. 38079–38086, 2002.

EPSTEIN, F.H.; MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway, **N. Engl. J.**, 1993.

FALHOLT, K.; LUND, B.; FALHOLT, W. An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acids in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v.46, n. 2, p. 105-111, 1973.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911–919, 2005.

FATTORI, V. et al. Curcumin inhibits superoxide anion-induced pain-like behavior and leukocyte recruitment by increasing Nrf2 expression and reducing NF- κ B activation. **Inflammation Research**, v. 64, n. 12, p. 993–1003, 2015.

FATTORI, V. et al. Differential regulation of oxidative stress and cytokine production by endothelin ET A and ET B receptors in superoxide anion-induced inflammation and pain in mice. **Journal of Drug Targeting**, v. 25, n. 3, p. 264–274, 16 mar. 2017a.

FATTORI, V. et al. Vinpocetine reduces diclofenac-induced acute kidney injury through inhibition of oxidative stress, apoptosis, cytokine production, and NF- κ B activation in mice. **Pharmacological Research**, v. 120, p. 10–22, jun. 2017b.

FEATHERSTON W. R., ROGERS Q. R., FREEDLAND R. A. Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. **Am J Physiol.** v.224, n.1, p. 127-9, 1973.

FERREIRA, L.B.D et al. Effects of the overlapping between an experimental model of neuroendocrine obesity with arterial hypertension under blood pressure, body weight and metabolic and renal parameters in rats. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 3, p. 338–344, 2011.

FERREIRA, M. S. **Avaliação Nociceptiva Em Ratos Com Obesidade Induzida Por Glutamato Monossódico Frente Ao Exercício Físico**. Dissertação (Mestre em Ciências Fisiológicas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas – MG, p.18-62, 2013.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2,

p. 216–229, 2006.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. **European Heart Journal**, 2012.

FRANÇA, B. K. et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 20, n. 5, p. 199–206, 2013.

FRANCISQUETI, F. V. et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 1, p. 85–91, 2017.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à Insulina Associada à Obesidade: Efeitos Anti-Inflamatórios do Exercício Físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139–147, 2014.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

GADDE, K. M. et al. Fisiopatologia e Manejo da Obesidade. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, p. 1–16, 2018.

GAMBARDELLA, J. et al. Arginine and Endothelial Function. **Biomedicines** p. 1–25, 2020.

GAUDIOT, N. et al. Modulation of the leptin-induced white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 22, p. 13475–13481, 1998.

GERDES, H. J. et al. Modulation of peroxynitrite produced via mitochondrial nitric oxide synthesis during Ca²⁺ and succinate-induced oxidative stress in cardiac isolated mitochondria. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1861, n. 12, p. 148–290, 2020.

GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 4, p. 453–458, 2000.

GIORGINO, F.; LAVIOLA, L.; ERIKSSON, J. W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: Insights from in vivo and in vitro studies. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 183, n. 1, p. 13–30, 2005.

GOMES, R. M. et al. Efeito de um programa de exercício físico moderado em ratos de diferentes modelos de obesidade. **Revista da Educação Física**, v. 23, n. 2, p. 285–294, 2012.

GOTTLIEB, M. G. V. et al. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. **Scientia Medica**, v. 20, n. 3, p. 243–249, 2010.

GUIMARÃES, P. S. et al. Increasing angiotensin-(1-7) levels in the brain attenuates metabolic syndrome-related risks in fructose-fed rats. **Hypertension**, v. 63, n. 5, p. 1078–1085, 2014.

HAMBRECHT, R. et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 3, p. 706–713, 2000.

HAMJANE, N. et al. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. **Microvascular Research**, v. 131, n. January, p. 104023, 2020.

HAN, T. S.; LEAN, M. E. J. Metabolic syndrome. **Medicine (United Kingdom)**, v. 43, n. 2, p. 80–87, 2015.

HERNÁNDEZ BAUTISTA, R. J. et al. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 111, p. 503–516, 2019.

HU, X. et al. Proteomic profile of carbonylated proteins in rat liver: Exercise attenuated oxidative stress may be involved in fatty liver improvement. **Proteomics**, v. 13, n. 10–11, p. 1755–1764, 2013.

HU, S. et al. L-Arginine Modulates Glucose and Lipid Metabolism in Obesity and Diabetes. **Current Protein and Peptide Science**, 2017.

JIA, Y. X. et al. Altered L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in the vascular adventitia of rats with sepsis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 33, n. 12, p. 1202–1208, 2006.

JOHNSTON, M.V. Excitotoxicity in perinatal brain injury. **Brain Pathol.** v.15, n.3, p.234-240, 2005.

JUNQUEIRA, P. H. T. et al. Desenvolvimento e Caracterização de um Modelo Experimental de Obesidade por Injeção Subcutânea de Glutamato Monossódico em Ratos. **Revista Ciências em Saúde**, v. 1, n. 3, p. 1–11, 2011.

KAPUR, S. et al. Nitric oxide: a new player in the modulation of energy metabolism. **International Journal of Obesity**. v. 24, p. S36-S40, 2000.

KARLEN-AMARANTE, M. et al. Altered baroreflex and autonomic modulation in monosodium glutamate-induced hyperadipose rats. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 61, n. 10, p. 1435–42, out. 2012.

KATSIMARDOU, A. et al. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. **Current Hypertension Reviews**, v. 16, n. 1, p. 12–18, 2019.

KHALAF, D. et al. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1–14, 2019.

KIM, H. et al. Effects of exercise and L-arginine intake on inflammation in aorta of high-fat diet induced obese rats. **Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry**, v. 20, n. 1, p. 37–41, 2016.

KIZER, J. S.; NEMEROFF, C. B.; YOUNGBLOOD, W. W. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. **Pharmacological reviews**, v. 29, n. 4, p. 301–18, dez. 1978.

KOHL, H.W. et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **Lancet**. v.380, p.294-305, 2012.

KONRAD, S. P. et al. Monosodium glutamate neonatal treatment induces cardiovascular autonomic function changes in rodents. **Clinics**, v.67, 2012.

KOPP, U.C. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions, **Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.** v.308, p.79-95, 2015.

KOTSIS, V. et al. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity induced hypertension. **J Hypertens**, v. 36, p. 1427-40, 2018.

KURUKULASURIYA, L. R. et al. Hypertension in Obesity. *Medical Clinics of North America*. **Med Clin North Am**, 2011.

LACERDA, M. S. et al. Adiposo Tissue , A New Vision : Adipocines And Its Endocrine Paper. **Revista Científica da FMC**, v. 11, p. 25–31, 2016.

LACZA, Z.; PANKOTAI, E.; BUSIJA, D. W. Mitochondrial nitric oxide synthase: Current concepts and controversies. **Frontiers in Bioscience**, v. 14, n. 12, p. 4436–4443, 2009.

LAGE, D.; BRITO, P. G. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 6, n. 31, p. 4, 2012.

LAMBERT, G. W. et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome- Causes, consequences and therapeutic implications. **Pharmacology and Therapeutics**, 2010.

LEITE, R. D. et al. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 34, n. 6, p. 1079–1086, 2009.

LEITE, B. F. .; JAMAR, G. .; CARANTI, D. A. Effects of fatty acids on the Metabolic Syndrome. **Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.**, v. 39, n. 1, p. 113–129, 2014.

LI, G. et al. Exercise training attenuates sympathetic activation and oxidative stress in diet-induced obesity. **Physiological Research**, v. 64, n. 3, p. 355–367, 2015.

LIMA, W. P.; VIEIRA, A. L. R. Non-alcoholic fatty liver disease, hormones and exercise: a physiological approach. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 16, n. 7, p. 304–318, 2017.

LOBATO, N. S. et al. Obesity induced by neonatal treatment with monosodium glutamate impairs microvascular reactivity in adult rats: Role of NO and prostanoids. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 10, p. 808–816, 2011.

LOBATO, N. S. et al. Improvement of metabolic parameters and vascular function by metformin in obese non-diabetic rats. **Life Sciences**, v. 90, n. 5–6, p. 228–235, 2012.

LOHMEIER, T. E.; ILIESCU, R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 4, p. 409–416, ago. 2013.

LOPES, H. F.; EGAN, B. M. Desequilíbrio Autonômico e Síndrome Metabólica: Parceiros Patológicos em uma Pandemia Global Emergente. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, p. 538–547, 2006.

LOPES, F.L. et al. Reduction of heart rate variability in middle-aged individuals and the effect of strength training, **Rev. bras. Fisioter**, v.11, p.101-106, 2007.

LOPES, F. N. C. **Terapia Antioxidante E Suplementação Com L-Arginina No Combate À Hipertensão Em Animais Obesos: Avaliação De Mecanismos Periféricos E Centrais**. Tese (Doutora em Ciências Fisiológicas) - Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas – Universidade Estadual de Londrina, Londrina -PR p.15-109, 2021.

LOTTENBERG, S. A.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 5 Suppl, p. 204–208, 2007.

LUCCHETTI, B. F. C. et al. Metabolic syndrome aggravates cardiovascular, oxidative and inflammatory dysfunction during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection in mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–16, 2019.

LUCOTTI, P. et al. Oral l-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 58, n. 9, p. 1270–1276, 2009.

LUNDBERG, J. O.; CARLSTRÖM, M.; WEITZBERG, E. Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease. **Cell Metabolism**, v. 28, n. 1, p. 9–22, 2018.

MACÊDO, A. P. A. et al. Murinometric measurements and retroperitoneal adipose tissue in young rats exposed to the high-fat diet: Is there correlation? **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, n. 2, p. 246–250, 2021.

MACHO, L. et al. Late Effects of Postnatal Administration of Monosodium Glutamate on Insulin Action in Adult Rats. **Physiol. Res**, v.46, p.79-85, 2000.

MAIA, R. H. S.; NAVARRO, A. C. O exercício físico leve a moderado como tratamento da obesidade, hipertensão e diabetes. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 2, n. 12, p. 588–596, 2017.

MALIK, M.; CAMM, A. J. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. **The American Journal of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 821–822, 1993.

MANCIA, G. et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. **J Hypertens**, v. 25, p. 909-20, 2007.

MARTIN, J. M. et al. Maternal Diet Supplementation with n-6/n-3 Essential Fatty Acids in a 1.2: 1.0 Ratio Attenuates Metabolic Dysfunction in MSG-Induced Obese Mice. **International Journal of Endocrinology**, 2016.

MARTINS-PINGE, M. C. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. v. 44, n. 9, p. 848–854, 2011.

MCALLISTER, R.M.; LAUGHLIN, M.H. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. **Essays Biochem**, v.42, p.119–131, 2006.

MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14–20, 2018.

MCKNIGHT, S. M. et al. Maternal arginine supplementation enhances thermogenesis in the newborn lamb. **Journal of Animal Science**, v. 98, n. 5, 2020.

MEDEIROS, A. et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 2004.

MEDEIROS, R. F. et al. Arginine and aerobic training prevent endothelial and metabolic alterations in rats at high risk for the development of the metabolic syndrome. **British Journal of Nutrition**, v. 118, n. 1, p. 1–10, 2017.

MEDINA, F. L. et al. Atividade física : impacto sobre a pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 2, p. 103–106, 2010.

MEISTER B. et al. Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. **Exp Brain Res**. v.76, n.2, p.343-368, 1989.

MELLO, M. A. R.; LUCIANO, E. Obesidade e desnutrição. In: **DAMASO, A. (Coord.) Obesidade**. Rio de Janeiro: MEDSI, p.153-169, 2003.

MENDIZÁBAL, Y.; LLORENS, S.; NAVA, E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. **International Journal of Hypertension**, v. 2013, p. 1-15, 2013.

MENG, L. L. F. et al. Exercise training prevents the attenuation of anesthetic pre-

conditioning-mediated cardioprotection in diet-induced obese rats. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, p. 1–13, 2014.

MICHELINI, L. C. et al. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.309, p.381-392, 2015.

MICZKE, A. et al. Effect of L-arginine supplementation on insulin resistance and serum adiponectin concentration in rats with fat diet. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 7, p. 10358–10366, 2015.

MOHAMED-ALI, V.; PINKNEY, J. H.; COPPACK, S. W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. **International Journal of Obesity**, v. 22, n. 12, p. 1145–1158, 1998.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **The New England journal of medicine**, v. 329, n. 27, p. 2002–12, 30 dez. 1993.

MONTEIRO, P. A. et al. Concurrent and aerobic exercise training promote similar benefits in body composition and metabolic profiles in obese adolescents. **Lipids in Health and Disease**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2015.

MOTA, C. S. A. **Proposta de modelo experimental para o estudo da síndrome metabólica**. Dissertação (Mestre em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, p. 3-80, 2008.

MOTTA, N. A. V. et al. Aerobic training associated with arginine supplementation reduces collagen-induced platelet hyperaggregability in rats under high risk to develop metabolic syndrome. **International Journal of Endocrinology**, 2019.

NAVARRO-GONZÁLVIZ, J. A.; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. **Clinical chemistry**, v. 44, n. 3, p. 679–81, mar. 1998.

NGUYEN, P. et al. Liver lipid metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 272–283, 2008.

OLNEY, J. W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science (New York, N.Y.)**, v. 164, n. 3880, p. 719–21, 9 maio 1969.

PANIS, C. et al. Trypanosoma cruzi: effect of the absence of 5-lipoxygenase (5-LO)-derived leukotrienes on levels of cytokines, nitric oxide and iNOS expression in cardiac tissue in the acute phase of infection in mice. **Experimental parasitology**, v. 127, n. 1, p. 58–65, jan. 2011.

PAOLISSO, G. et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 723–730, 2000.

PATEL, K.P., et al. Renal Denervation Improves Exaggerated Sympathoexcitation in Rats With Heart Failure: A Role for Neuronal Nitric Oxide Synthase in the Paraventricular Nucleus. **Hypertension**, v.68, p.175-184, 2016.

PERSICO, M. et al. "Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans". **BMC Gastroenterology**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

PESTA, D. H. et al. Resistance training to improve type 2 diabetes: Working toward a prescription for the future. **Nutrition and Metabolism**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2017.

PINHEIRO, A. R. et al. Beneficial effects of physical exercise on hypertension and cardiovascular adverse remodeling of diet-induced obese rats. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v.17, n.5, p.365-75, 2007.

PRADO, W. L. DO et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378–383, 2009.

PUGA, G. M.; NOVAIS, I. D. P.; ZANESCO, A. Efeitos Terapêuticos da Suplementação de L-Arginina nas Doenças Cardiovasculares e Endócrino-Metabólicas. **Arquivos de Medicina**, p. 107–114, 2011.

RAJAPAKSE, N. W.; HEAD, G. A.; KAYE, D. M. Say NO to obesity-related hypertension: Role of the L-arginine-nitric oxide pathway. **Hypertension**, v.67, p.813-9, 2016.

RAJAPAKSE, N. W. et al. Impaired L -arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. **Clinical Science**, v.133, p.2061–2067, 2019.

RANALLO, R. F.; RHODES, E. C.Lipid Metabolism During Exercise Romolo. **Sports Med**, v. 26, n. 1, p. 29–42, 1998.

RAQUEL, H. DE A. et al. Swimming training modulates nitric oxide-glutamate interaction in the rostral ventrolateral medulla in normotensive conscious rats. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. JUN, p. 1–10, 2016.

RAQUEL, H. DE A. et al. The essential role of hypothalamic paraventricular nucleus nNOS in the modulation of autonomic control in exercised rats. **Nitric Oxide - Biology and Chemistry**, v. 79, n. July, p. 14–24, 2018.

REYES, A. A.; KARL, I. E.; KLAHR, S. Role of arginine in health and in renal disease. **American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology**, v. 267, n. 3 36-3, 1994.

RIBEIRO, E. B. et al. Hormonal and metabolic adaptations to fasting in monosodium glutamate-obese rats. **Journal of Comparative Physiology - B Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology**, v. 167, n. 6, p. 430–437, 1997.

RIBEIRO, V. B. et al. diferenças e alterações provocadas pelo treinamento físico de endurance **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v.9, n.54,

p.446-456, 2016.

RIOBÓ, N. A. et al. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. **Biochem J.**, v.359, p. 139-145, 2001.

ROBBINS, R. A.; GRISHAM, M. B. Nitric Oxide. **Int. J. Biochem. Cell Biol**, v. 29, n. 6, p. 857–860, 1997.

ROSSETTINI, A. V.; LUZ, A. N.; BARACHO, N. C. DO V. Alterações Bioquímicas Produzidas pela Suplementação com L-Arginina em Ratos Induzidos à Obesidade e Submetidos a Treinamento Físico/Biochemical Changes Produced by Supplementation with L-Arginine in Induced Obesity Mice and Subjected to Physical Training. **Revista Ciências Em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 5–16, 2012.

SAMPAIO, R. C.; MORAES, C. DE. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. **Motriz. Revista de Educação Física. UNESP**, v. 16, n. 2, p. 506–515, 2010.

SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 1–23, 2014.

SANT'ANA, J. E. et al. Effect of the duration of daily aerobic physical training on cardiac autonomic adaptations. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 159, n. 1–2, p. 32–37, 2011.

SANSBURY, B. E.; HILL, B. G. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 73, n. February 2015, p. 383–399, 2014.

SCHUTZ, D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. **Obesity Facts**, v. 12, n. 1, p. 40–66, 2019.

SHAN, L. et al. L-Arginine supplementation improves antioxidant defenses through L-arginine/nitric oxide pathways in exercised rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 8, p. 1146–1155, 2013.

SHINDE, U. A.; MEHTA, A. A.; GOYAL, R. K. Nitric oxide: A molecule of the millennium. **Indian J Exp Biol**, v.38, n.3, p.201-10, 2000.

SIASOS, G. et al. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: An alternative treatment for premature atherosclerosis? **International Journal of Cardiology**, v. 116, n. 3, p. 300–308, 2007.

SILVA, J. F. et al. Obesity, inflammation, and exercise training: Relative contribution of inos and enos in the modulation of vascular function in the mouse aorta. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. SEP, p. 1–13, 2016.

SILVA, A. S.; ZANESCO, A. Physical exercise , β -adrenergic receptors , and vascular response. **J Vasc Bras**. v. 9, n. 2, p. 47–56, 2010.

SILVEIRA, L. R. et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante o exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 56, n. 7, p. 468–469, 2011.

SOUZA, H. C. D. et al. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical Nitric oxide synthesis blockade reduced the barore reflex sensitivity in trained rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 150, n. 1–2, p. 38–44, 2009.

SUITER, C. et al. Free Fatty Acids: Circulating Contributors of Metabolic Syndrome. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 20–34, 2018.

SZULINSKA, M. et al. The effect of L-arginine supplementation on serum resistin concentration in insulin resistance in animal models. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 4, p. 575–580, 2014.

TADIC, M.; IVANOVIC, B.; CUSPIDI, C. Metabolic syndrome and right ventricle: An updated review. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 7, p. 608–616, 2013.

TAN, B. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. **Frontiers in Bioscience**, v. 17, n. 6, p. 2237–2246, 2012.

TENTOLOURIS, N.; LIATIS, S.; KATSILAMBROS, N. Sympathetic System Activity in Obesity. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** **1083**, v. 152, p. 129–152, 2006.

TEZINI, G. C. S. V.; DIAS, D. P. M.; SOUZA, H. C. D. Aerobic physical training has little effect on cardiovascular autonomic control in aging rats subjected to early menopause. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 2, p. 147–153, fev. 2013.

TOPAL, J. L. G. et al. Mitochondrial arginase II modulates nitric-oxide synthesis through nonfreely exchangeable L-arginine pools in human endothelial cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 3, p. 1368–1374, 2006.

TZIOMALOS, K. et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: Prevalence, pathogenesis and management. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 20, p. 140-46, 2010.

VALGAS DA SILVA, C. P. et al. Improvement of the physical performance is associated with activation of NO/PGC-1 α /mtTFA signaling pathway and increased protein expressions of electron transport chain in gastrocnemius muscle from rats supplemented with l-arginine. **Life Sciences**, v. 125, p. 63–70, 2015.

VANDERLEI, L.C.M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular**, v.24, p.205–217, 2009.

VESPA, G. N. R.; SILVA, J. S. OXIDO NÍTRICO (NO): Produção E Significado Fisiológico Durante Infecções. **Rev. Pat. Trop.**, v. 23, n. 1, p. 1–23, 1994.

VOLTERA, A. F. et al. [Effects of neuroendocrine obesity induction on systemic hemodynamics and left ventricular function of normotensive rats]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 52, n. 1, p. 47–54, fev. 2008.

World Health Organization. Obesity and overweight. 311. **Geneva: WHO** Technical Report Series; 2020.

WU, Z. et al. Catabolism and safety of supplemental L-arginine in animals. **Amino Acids**, v. 48, n. 7, p. 1541–1552, 2016.

XU, E. et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 14803, 3 ago. 2017.

YANG, A.L. et al. Chronic exercise increases both 9 inducible and endothelial nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells of rat aorta. **Journal of biomedical Science**, v.9, p.149–155, 2002.

ZAAR, A.; REIS, V. M.; SBARDELOTTO, M. L. Efeitos de um programa de exercícios físicos sobre a pressão arterial e medidas antropométricas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 20, n. 1, p. 13–16, 2014.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. 264–270, 2006.

APÊNDICES

1. Peso Corporal

PESOS								Média	Erro									Média	Erro		
Semanas	CTR SED ÁGUA							Padrão	Semanas	CTR TRE ÁGUA							Padrão				
1	284	143	140	183	145	154	166	173,6	19,3	1	267	251	256	230	265	283	287	260	262,4	6,4	
2	312	208	200	253	209	219	213	230,6	15,0	2	284	287	287	290	289	303	313	291	293,0	3,5	
3	340	234	224	278	234	246	230	255,1	15,7	3	298	303	311	288	301	328	324	315	308,5	4,8	
4	359	265	239	313	262	274	267	282,7	15,2	4	319	329	320	314	315	343	346	332	327,3	4,4	
5	366	286	266	327	288	298	301	304,6	12,4	5	340	341	324	321	328	359	354	346	339,1	4,9	
6	371	299	283	349	300	311	314	318,1	11,7	6	351	342	344	334	341	370	373	357	351,5	5,0	
7	380	314	296	369	324	326	336	335,0	11,3	7	373	351	349	353	348	382	380	366	362,8	5,0	
8	384	320	308	373	375	380	385	360,7	12,2	8	395	364	363	358	365	396	396	395	379,0	6,3	
Semanas	CTR SED L-ARG							Padrão	Semanas	CTR TRE L-ARG							Padrão				
1	224	239	238	250	235	236	211	209	230,3	5,1	1	247	294	251	292	266	261	236	265	264,0	7,2
2	254	259	261	271	262	268	244	248	258,4	3,3	2	258	272	254	270	284	289	270	281	272,3	4,3
3	266	282	284	298	300	289	264	271	281,8	4,9	3	286	336	284	293	328	317	294	301	304,9	7,0
4	284	301	295	320	323	321	286	294	303,0	5,7	4	293	335	292	284	330	337	311	319	312,6	7,4
5	311	339	327	336	335	328	307	313	324,5	4,4	5	318	356	306	299	349	359	337	348	334,0	8,2
6	315	360	335	349	351	343	331	331	339,4	5,0	6	324	368	313	313	353	361	347	353	341,5	7,7
7	354	374	346	367	367	358	342	352	357,5	3,9	7	336	380	318	324	366	385	365	370	355,5	9,1
8	358	409	370	367	370	366	357	364	370,1	5,8	8	337	380	319	325	368	405	391	390	364,4	11,7

PESOS								Média	Erro									Média	Erro		
Semanas	SM SED ÁGUA							Padrão	Semanas	SM TRE ÁGUA							Padrão				
1	172	212	178	157	203	193	202	188,1	7,5	1	218	198	257	175	206	193	191	294	216,5	14,0	
2	194	225	176	168	268	232	219	211,7	13,2	2	242	219	276	193	227	221	210	317	238,1	14,2	
3	212	234	207	183	278	250	238	228,9	11,8	3	266	233	293	205	243	232	201	321	249,3	14,8	
4	229	244	221	193	281	261	224	236,1	10,9	4	287	248	304	223	258	253	209	334	264,5	14,7	
5	250	239	236	206	284	280	225	245,7	10,7	5	317	268	312	237	280	278	215	342	281,1	14,9	
6	257	247	253	210	294	290	244	256,4	10,9	6	334	279	317	246	293	299	233	361	295,3	15,2	
7	275	273	263	218	303	303	269	272,0	10,8	7	347	287	347	254	299	312	248	381	309,4	16,6	
8	290	284	273	221	309	309	295	283,0	11,4	8	375	306	366	262	312	329	260	399	326,1	18,1	
Semanas	SM SED L-ARG							Padrão	Semanas	SM TRE L-ARG							Padrão				
1	270	218	168	175	197	208	206	203	205,6	11,0	1	203	260	201	180	240	193	225	200	212,8	9,4
2	286	235	186	193	210	228	220	220	223,3	10,9	2	222	277	208	246	203	200	228	202	223,3	9,5
3	297	266	203	205	224	252	249	242	242,3	11,2	3	215	294	215	255	207	205	212	230	229,1	10,9
4	258	280	218	223	227	253	262	247	246,0	7,7	4	225	298	212	215	206	263	223	216	232,3	11,2
5	322	288	233	237	236	274	277	257	265,5	10,9	5	228	309	262	221	215	212	221	239	238,4	11,6
6	314	302	246	246	244	291	289	267	274,9	9,8	6	349	214	276	226	234	223	228	230	247,5	15,9
7	332	318	257	254	254	302	303	276	287,0	10,9	7	326	307	289	230	257	232	234	240	264,4	13,4
8	369	321	258	262	259	310	313	286	297,3	13,7	8	326	311	294	231	269	243	244	252	271,3	12,4

2. Desempenho Físico dos Animais no Treinamento em esteira

Teste de Esforço (Velocidade)

Teste de Esforço								Média	Erro	Teste de Esforço								Média	Erro		
CTR SED ÁGUA							Padrão	CTR TRE ÁGUA							Padrão						
1	17	8	8	8	11	11	8	14	10,6	1,2	1	20	17	17	17	20	14	20	17,8	0,8	
2	8	8	8	8	11	11	8	8	8,8	0,5	2	23	23	23	20	20	26	20	23	22,3	0,8
3	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	3	26	26	26	26	23	29	29	26,8	0,8	
Teste de Esforço	CTR SED L-ARG							Padrão	Teste de Esforço	CTR TRE L-ARG							Padrão				
1	8	8	11	11	14	11	14	14	11,4	0,9	1	20	14	17	17	17	20	23	18,1	1,0	
2	8	8	8	11	8	11	8	8	8,8	0,5	2	26	20	26	20	26	20	29	26	24,1	1,3
3	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	3	29	26	29	26	29	26	32	29	28,3	0,8
Teste de Esforço	SM SED ÁGUA							Padrão	Teste de Esforço	SM TRE ÁGUA							Padrão				
1	8	17	14	8	11	8	8	14	11	1,3	1	20	23	20	17	20	20	20	20	20,0	0,6
2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	2	23	26	23	23	23	23	23	23	23,4	0,4
3	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	3	26	32	26	26	29	26	29	26	27,5	0,8
Teste de Esforço	SM SED L-ARG							Padrão	Teste de Esforço	SM TRE L-ARG							Padrão				
1	14	17	11	8	8	17	14	8	12,1	1,4	1	20	23	23	20	23	20	20	20	21,1	0,5
2	11	8	8	8	8	8	8	8	8,4	0,4	2	26	26	29	26	26	23	23	29	26,0	0,8
3	8	8	11	8	8	8	8	8	8,4	0,4	3	29	32	32	29	29	26	26	32	29,4	0,9

Teste de Esforço (Tempo)

										Média	Erro											Média	Erro
Teste de Esforço										CTR SED ÁGUA		Teste de Esforço										CTR TRE ÁGUA	
1	15	3	3	3	6	6	3	9		6	1,5	1	12	12	12	15	9	15	15	12	12,8	0,8	
2	3	3	3	3	6	6	3	3		3,75	0,5	2	18	15	15	21	15	18	18	18	17,3	0,8	
3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	0	3	21	21	18	24	24	24	21	21	21,8	0,8	
Teste de Esforço										CTR SED L-ARG		Teste de Esforço										CTR TRE L-ARG	
1	6	6	12	12	9	6	9	9		8,6	0,9	1	12	12	12	12	15	12	18	12	13,1	0,8	
2	3	6	3	3	3	6	3	3		3,8	0,5	2	21	15	21	15	24	18	21	18	19,1	1,1	
3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	0	3	24	21	24	21	27	21	24	21	22,9	0,8	
Teste de Esforço										SM SED ÁGUA		Teste de Esforço										SM TRE ÁGUA	
1	3	12	9	3	9	3	3	9		6,4	1,3	1	15	15	12	15	15	15	15	18	15,0	0,6	
2	3	3	3	3	3	3	3	3		3	0	2	18	18	18	18	18	18	18	21	18,4	0,4	
3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	0	3	21	21	21	24	21	24	21	27	22,5	0,8	
Teste de Esforço										SM SED L-ARG		Teste de Esforço										SM TRE L-ARG	
1	6	3	3	12	9	3	12	9		7,1	1,4	1	18	15	12	12	18	15	15	15	15,0	0,8	
2	3	3	3	3	3	3	3	6		3,4	0,4	2	24	21	15	18	21	18	18	24	19,9	1,1	
3	6	3	3	3	3	3	3	3		3,4	0,4	3	27	24	18	21	24	21	21	27	22,9	1,1	

3. Caracterização da Obesidade

Índice de Lee (cm/g)								
CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
29,27	28,87	30,27	29,25	32,65	34,25	31,74	32,88	
29,55	28,87	28,3	29,25	31,67	31,44	32,53	32,26	
29,95	29,69	28	29,25	32,19	30,59	33,06	32,84	
28,83	28,64	28,53	29,07	32,48	31,53	33,08	29,67	
29,3	28,15	29,13	29,61	33,94	32,18	32,48	32,26	
29,41	28,87	29,17	29,25	32,44	31,58	33,68	30,39	
29,35	30,49	28,8	28,65	31	31,37	32,49	31,02	
29,07	29,75	29,46	29,64	32,98	31,37	32,97	29,26	
29,2	29,61	28,5	29,43	30,94	30,16	29,69	29,18	
29,28	29,85	28,2	27,92	31,68	32,14	29,85	28,61	
28,66	29,3	29,53	29,13	30,39	31,52	29,11	29,2	
29,15	28,35	29,02	29,47	31,3	31,75	30,29	31,1	
28,75	28,14	30,32	28,15	30,12	30,3	30,17	29,86	
29,29	27,97	29,95	28,38	31,79	30,24	30,01	29,84	
28,32	29,12	28,73	29,74	31,26	30,72	30,26	29,49	
28,76	29,28	29,17	29,79	31,41	30,17	30,07	29,25	
29,96	30,47	29,52	28,57	30,73	29,11	28,86	29,82	
30,14	29,17	29,67	30,03	29,99	32,24	30,11	28,25	
28,78	29,03	29,97	28,46	30,55	31,91	30,62	29,05	
29,54	30,7	28,9	28,27	31,6	29,2	28,34	29,49	
29,11				30,05	30,35	29,43	31,35	
1,08				32,24	32,4	32,81	29,01	
				30,19			28,45	
MÉDIA	29,2	29,2	29,2	29,1	31,5	31,2	31,0	30,1
ERRO PADRÃO	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3

Gordura Perigonadal								
CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
1,95	2,7	3,21	1,03	6,2	5	7,35	2,55	
0,84	3,18	1,76	2	7,81	6,13	7,75	3,67	
1,47	2,4	1,42	1,61	6,97	5,75	4,19	3	
1,26	2,02	1,87	1,79	4,48	5,19	4,48	3,71	
1,78	1	2,27	1,77	5,28	6,52	4,49	3,42	
2,76	1,97	2,33	1,01	5,4	4,86	6,51	3,67	
1,93	2,44	1,9	2,71	3,43	4,53	5,95	2,92	
4,08	3,49	1,91	3,1	5,41	4,54	5,74	4,78	
0,49	3,18	1,99	2,06	4,4	3,93	3,21	1,71	
1,73	1,12	2,96	2,07	7,6	4,95	3,67	2,39	
1,83	1	2,6	2,53	6,77	5,93	4,05	2,91	
1,73	1,35	1,85	1,6	6,11	6,08	3,97	2	
1,7	0,74	2,98	1,64	4,3	6,18	3,42	3,35	
1,93	0,84	2,69	2,12	8,96	4,1	4,63	2,06	
2,94	2,12	2,37	2,41	5,86	7,45	5,29	3,81	
2,71	4,51	1,39	2,25	7,54	5,75	3,79	2,36	
4,46	3,47	3,03	4,44	7,18	4,72	3,05	4,42	
2,05	3,3	1,63	3,88	5,17	4,88	4,78	2,04	
3,94	2,51	4,04	3,88	5,41	6,07	4,82	3,6	
3,22	3,03	2,7	3,67	7,61	4,13	4,32	3,07	
3,07		3,97	1,69	5,51	6,12	3,91	3,47	
3,52				6,5	4,43	5,76	3,87	
				6,44			2,48	
				7,18			2,92	
MÉDIA	2,3	2,3	2,4	2,3	6,1	5,3	4,8	3,1
ERRO PADRÃO	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2

Gordura Retroperitoneal								
CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
1,3	2,03	2,18	0,9	2,61	5,23	5,21	2,3	
2,24	2,68	1,23	1,69	3,32	4,32	4,2	3,6	
1,16	2,12	1,12	0,94	6,38	5,21	3,69	1,78	
1,08	1,36	2,22	1,47	2,65	4,46	5,2	3,14	
1,87	0,91	1,69	1,63	2,44	4,87	2,65	2,41	
1,94	1,65	2,84	1,29	3,38	3	4,47	3,6	
1,07	1,87	2,11	2,67	2,68	3,51	3,47	2,52	
0,81	3,75	1,55	2,82	5,45	3,45	3,82	3,14	
1,21	1,57	1,23	1,82	2,2	4,14	3,51	2,05	
1,22	1,28	1,44	1,11	4,59	3,53	3,35	2,39	
1,44	1,29	1,71	2,97	4,47	3,3	3,38	1,97	
1,03	1,95	0,89	0,93	5,3	3,72	3,84	2,31	
1,33	0,58	2,04	2,23	4,52	4,54	2,44	2,74	
1,08	0,69	1,48	1,31	7,26	4,92	2,02	2,63	
2,29	1,54	2,18	1,76	4,91	4,7	4,18	3,2	
2,19	2,57	2,24	2,73	4,89	3,3	3,28	3,38	
1,44	2,26	1,96	2,1	4,04	3,93	2,72	3,38	
2,67	3,13	1,76	2,79	3,83	1,74	2,12	3,02	
2,21	2,01	3,13	2,31	4,77	2,43	3,83	2,23	
2,44	1,74	2,25	2,89	4,21	4,08	3,45	2,58	
2,67	1,82	2,04	1,09	3,95	2,18	2,98	2,57	
1,08				4,28	3,47	3,63	3,72	
				4,1	2,1	3,17	2,23	
				5,64			3	
MÉDIA	1,6	1,8	1,9	1,9	4,2	3,7	3,5	2,7
ERRO PADRÃO	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1

4. Parâmetros Metabólicos - Glicemia

Teste de Tolerância a Insulina (ITT)								MÉDIA	ERRO									MÉDIA	ERRO
TEMPO	CTR SED ÁGUA								PADRÃO	TEMPO	CTR SED L-ARG								PADRÃO
0	125	132	123	133	134	131	160	134,0	4,6	0	131	153	141	148	187	132	131	146,1	7,6
10	116	121	120	112	129	112	144	122,0	4,3	10	109	138	129	173	150	114	119	133,1	8,5
20	76	101	93	77	95	73	95	87,1	4,3	20	69	102	103	97	108	103	84	95,1	5,2
30	64	80	59	62	60	70	70	66,4	2,8	30	61	64	81	75	81	84	63	72,7	3,7
40	53	75	55	50	49	64	50	54,0	2,0	40	49	60	68	71	64	102	55	62,7	3,2
TEMPO	CTR TRE ÁGUA								PADRÃO	TEMPO	CTR TRE L-ARG								PADRÃO
0	151	145	123	124	139	144	158	140,6	5,0	0	114	155	131	149	144	140	140	139,0	5,1
10	129	127	108	130	132	128	133	126,7	3,2	10	106	137	123	129	127	121	160	129,0	6,3
20	85	117	96	76	91	72	92	89,9	5,6	20	82	94	106	89	87	93	134	97,9	6,7
30	66	78	77	69	73	62	76	71,6	2,3	30	72	66	87	75	74	86	115	82,1	6,2
40	55	64	64	55	73	58	68	62,0	2,3	40	71	64	62	68	58	63	88	67,7	3,7

Teste de Tolerância a Insulina (ITT)								MÉDIA	ERRO									MÉDIA	ERRO		
TEMPO	SM SED ÁGUA								PADRÃO	TEMPO	SM SED L-ARG								PADRÃO		
0	141	137	138	116	115	149	158	144	145,3	2,8	0	127	134	119	143	141	156	157	139,6	5,3	
10	130	124	142	103	109	137	136	122	125,4	4,9	10	100	124	98	117	116	117	139	115,9	5,3	
20	113	95	105	83	78	87	84	87	91,5	4,2	20	75	79	61	93	91	85	100	83,4	4,9	
30	92	61	100	76	65	76	80	85	79,4	4,6	30	68	50	52	70	84	79	84	69,6	5,3	
40	84	54	91	61	56	54	69	96	70,6	6,1	40	51	43	44	53	72	68	82	59,0	5,7	
TEMPO	SM TRE ÁGUA								PADRÃO	TEMPO	SM TRE L-ARG								PADRÃO		
0	129	150	130	259	142	130	149		130,1	4,7	0	114	128	132	122	135	161	146	132,5	5,3	
10	120	130	115	230	123	124	131		124,7	2,3	10	110	121	120	111	111	119	133	125	118,8	2,8
20	95	98	90	144	90	110	69		99,4	8,8	20	91	106	94	95	79	99	93	84	92,6	3,0
30	84	82	79	109	90	84	62		84,3	5,3	30	85	81	66	82	63	78	75	72	75,3	2,8
40	78	78	67	85	61	78	48		70,7	4,8	40	68	63	54	80	81	65	65	69	68,1	3,1

Constante de decaimento da Glicose (kITT)

	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	2,522	2,522	2,81	1,332	2,118	1,516	1,415	1,511
	1,668	2,965	2,461	2,637	2,937	1,384	1,711	2,227
	2,796	2,161	1,79	2,253	3,635	2,084	1,751	2,749
	2,636	2,929	2,677	2,092	2,66	1,66	3,265	1,13
	3,364	2,843	1,997	2,513	2,18	1,511	2,104	1,172
	1,721	2,603	2,524	2,036	2,928	1,701	1,66	2,053
	3,479	5,376*	2,204	1,946	2,562	1,758	3,119	2,363
					7,423*			1,937
MÉDIA	2,6	2,7	2,4	2,1	2,7	1,7	2,1	1,9
ERRO PADRÃO	0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2

5. Ácidos Graxos Plasmáticos

Ácidos Graxos Plasmáticos

	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	32,95	25,37	17,73	20,91	30,28	20,14	11,87	25,44
	25,89	19,62	24,05	26,74	66,13	41,94	11,06	41,96
	26,89	35,42	18,78	13,91	31,98	35,66	36	20,27
	21,66	30,64	14,34	21,37	42,33	35,17	20,11	33,04
	11,09	15,55	16,13	22,48	22,48	27,66	16,23	24,03
			16,97	33,54	40,84	44,75	26,05	24,5
					46,61			
MÉDIA	23,7	25,3	18	23,2	40,1	34,2	20,2	28,2
ERRO PADRÃO	3,6	3,6	1,4	2,7	5,3	3,7	3,9	3,2

6. Esteatose Hepática

Esteatose Hepática								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	0	0	0	0	238,32	170,23	68,09	68,09
	0	0	0	0	306,42	68,09	102,14	102,14
	0	0	0	0	374,51	170,23	68,09	34,05
	0	0	0	0	340,46	68,09	136,19	34,05
	0	0	0	0	340,46	136,19	102,14	68,09
MÉDIA	0	0	0	0	320,0	122,6	95,3	61,3
ERRO PADRÃO	0	0	0	0	23,1	23,1	12,7	12,7

7. Parâmetros Cardiovasculares – PAM e FC

Pressão Arterial Média (mmHg)								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	103	112	117	109	128	120	110	105
	106	111	107	102	120	110	118	109
	110	114	120	101	131	117	110	109
	118	108	104	105	133	106	97	94
	113	107	111	106	118	110	114	111
	112	105	108	107	110	112	109	107
	112	110	99	118	120	106	104	110
MÉDIA	110,6	109,6	109,4	106,9	122,9	111,6	108,9	106,4
ERRO PADRÃO	1,8	1,2	2,8	2,1	3,1	2,0	2,6	2,2

Frequência Cardíaca (BPM)								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	331	398	312	311	413	313	359	374
	350	330	336	299	471	327	339	317
	352	350	337	338	404	330	369	320
	374	373	326	322	469	322	329	393
	353	330	333	367	390	346	306	360
	376	330	377	334	377	338	347	318
	334	368	315	322	395	324	364	285
MÉDIA	352,9	354,1	333,7	327,6	417,0	328,6	344,7	338,1
ERRO PADRÃO	6,6	10,0	8,1	8,2	14,3	4,1	8,4	14,5

8. Análise Espectral da Variabilidade da PAS e IP

Pressão Arterial Sistólica

		LF (mmHg²)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
	3,9	3,3	5	1,9	2,1	2,7	3,8	1,4	
	2,3	5,1	3	1,1	3,3	1,2	4,3	4,3	
	1,4	2,7	1,8	1,8	1,5	3,2	3,7	1,8	
	3,7	3,7	2,5	1,9	1,7	2,2	1,7	1,7	
	2,1	3,4	3,6	3	3,3	1,6	1,2	3,1	
	1,9	1,5	2,2	2,6	4,3	2,6	2,4	1,5	
	2,9	2,4	3	2	2,7	1,2	2,6	2,7	
MÉDIA	2,6	3,2	3,0	2,0	2,7	2,1	2,8	2,4	
ERRO PADRÃO	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,3	0,4	0,4	
		VLF (mmHg²)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
	3,2	3	2	4,2	1,4	1	2,1	3,9	
	1,3	2	3,2	1,5	2,8	2,6	3,1	2,3	
	2,1	3,5	1	1,3	2,6	4,1	2	2,7	
	2,4	2,9	1,5	2	1,1	1,7	2	3,7	
	4	4,3	2,4	2,6	2,3	2,8	1,5	1,5	
	1,7	3,2	2,4	1,5	2	2,7	1,3	1,8	
	3,2	2,4	1,8	3,6	1,8	3,6	3,4	2,8	
MÉDIA	2,6	3,0	2,0	2,4	2,0	2,6	2,2	2,7	
ERRO PADRÃO	0,4	0,3	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3	
		Variância (mmHg²)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG	
	18	11	9	6	6	3	8	7	
	4*	12	8	4	9	5	13	8	
	6	9	4	4	10	11	10	5	
	19	10	6	6	12	4	6	11	
	15	11	14	6	8	7	5	14	
	9	6	20	8	12	3	9	6	
	8	12	6	8	4	10	17	7	
MÉDIA	12,5	10,1	9,6	6,0	8,7	6,1	9,7	8,3	
ERRO PADRÃO	2,3	0,8	2,1	0,6	1,1	1,2	1,6	1,2	

Intervalo De Pulso

	LF (NU)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	31	27	11	35	27	37	20	30
	24	37	24	13	35	40	26	45
	24	31	14	25	37	32	43	37
	35	54	30	11	38	29	16	32
	34	49	38	23	27	36	11	42
	47	24	40	20	24	25	23	14
	16	26	25	38	17	19	31	22
MÉDIA	30,1	35,4	26,0	23,6	29,3	31,1	24,3	31,7
ERRO PADRÃO	3,8	4,5	4,2	3,9	2,9	2,8	4,0	4,1

	HF (NU)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	69	73	89	65	73	63	80	70
	76	63	76	87	65	60	74	55
	76	69	86	75	63	68	57	63
	65	46	70	89	62	71	84	68
	66	51	62	77	73	64	89	58
	53	76	60	80	76	75	77	86
	84	74	75	62	83	81	69	78
MÉDIA	69,9	64,6	74,0	76,4	70,7	68,9	75,7	68,3
ERRO PADRÃO	3,8	4,5	4,2	3,9	2,9	2,8	4,0	4,1

	LF/HF (ms²)							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	0,5	0,2	0,4	0,2	0,4	0,6	0,3	0,4
	0,3	0,6	0,3	0,2	0,5	0,7	0,4	0,9
	0,3	0,5	0,2	0,3	0,6	0,5	0,7	0,7
	0,6	0,2	0,5	0,1	0,6	0,4	0,2	0,5
	0,5	0,3	0,7	0,3	0,4	0,6	0,1	0,8
	0,4	0,2	0,7	0,1	0,3	0,4	0,3	0,5
	0,2	0,4	0,3	0,6	0,2	0,2	0,5	0,3
MÉDIA	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,5	0,4	0,6
ERRO PADRÃO	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

	Variância							
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	39	30	19	31	15	24	25	13
	46	23	16	14	4	35	43	35
	53	22	14	29	10	12	29	15
	30	54	25	25	8	16	34	10
	66	23	39	51	12	20	32	26
	25	63	60	43	5	55	17	17
	48	32	32	21	15	36	53	11
MÉDIA	43,9	35,3	29,3	30,6	9,9	28,3	33,3	18,1
ERRO PADRÃO	5,3	6,2	6,1	4,8	1,7	5,6	4,5	3,5

9. Análise Do Barorreflexo Espontâneo

Ganho Barorreflexo Total								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	3,4	1,5	1,5	3,9	2	2,7	2	2,1
	4,1	1,7	2,1	2,5	1,3	3,2	1,8	1,8
	3,7	2,7	1,8	2,8	2,7	1,8	1,9	2,7
	1,9	2,1	1,7	4	1,2	1,5	2,1	3,6
	2,3	3,5	2	3,5	1,2	2,1	2,7	2,4
	2,9	2,8	2,6	3,8	2,5	4,2	1,9	2,8
	3,5	2,5	3,4	1,7	2,4	3,2	2	3,9
MÉDIA	3,1	2,4	2,2	3,2	1,90	2,7	2,1	2,8
ERRO PADRÃO	0,3	0,3	0,2	0,3	0,25	0,4	0,1	0,3

Ganho Barorreflexo UP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	3,1	3,7	2,5	3,4	2,1	2,1	2	1,1
	3,9	1,8	2,4	2,7	1,4	3,8	1,8	2
	2,8	1,8	1,6	2,6	1,8	2,4	1,9	1,8
	2,5	2,3	1,9	5	2,3	1,2	1	3,5
	3	2,6	3	4,4	2,2	2,1	3,1	2,7
	5,5	4,1	2,7	4,6	1,2	4,3	2	2,9
	4,7	3,3	3,2	3,6	2,5	3,3	2	4,2
MÉDIA	3,6	2,8	2,5	3,8	1,9	2,7	2,0	2,6
ERRO PADRÃO	0,4	0,3	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4

Ganho Barorreflexo Down								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	4	2,1	1,4	2,4	1,6	3,1	2	1,1
	2,6	1,6	1,7	1,9	1,2	4,4	2	1,3
	1,8	1,7	2	3	2,6	1	1,8	2,6
	2,3	1,8	1,6	2,8	2,2	1,8	1,1	1,7
	1,9	1,5	1,9	4,6	2,2	2,2	1,8	2,2
	3,6	3,6	2,5	3,3	2,7	2,4	2,8	2,6
	4,1	3,3	3,6	1,8	2,2	3,1	2	3,3
MÉDIA	2,9	2,2	2,1	2,8	2,1	2,6	1,9	2,1
ERRO PADRÃO	0,4	0,3	0,3	0,4	0,2	0,4	0,2	0,3

Efetividade Barorreflexa Total								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2	0,6	0,3
	0,2	0,4	0,4	0,4	0,1	0,3	0,2	0,5
	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,5	0,4	0,5
	0,5	0,1	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2	0,1
	0,5	0,5	0,4	0,3	0,1	0,2	0,5	0,4
	0,4	0,1	0,3	0,3	0,2	0,4	0,7	0,3
	0,4	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4
MÉDIA	0,37	0,26	0,34	0,29	0,20	0,33	0,37	0,40
ERRO PADRÃO	0,04	0,06	0,03	0,03	0,04	0,05	0,07	0,04

10. Concentração de Nitrito no Coração, Aorta Torácica e Abdominal, Rim e Tecido Adiposo

NO - Aorta Torácica (NO²⁻- µM)								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	0,77	0,43	0,41	0,72	0,54	0,87	0,76	1,01
	0,57	0,40	0,70	0,40	0,67	1,00	0,57	0,94
	0,80	0,72	0,61	0,49	0,67	1,08	0,67	0,76
	0,93	0,67	0,62	0,56	0,33	0,87	0,76	1,01
	0,41	0,80	0,65	0,38	0,60	0,70	1,03	1,15
	0,64	0,73	0,51	0,64	0,46	0,81	0,92	0,68
	0,64	0,64			0,67	1,15	1,09	0,81
MÉDIA	0,7	0,6	0,6	0,5	0,6	0,9	0,8	0,9
ERRO PADRÃO	0,1	0,1	0,04	0,05	0,05	0,06	0,07	0,06

NO - Aorta Abdominal (NO²⁻- µM)								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	0,82	0,78	0,43	0,53	0,49	0,67	0,79	0,7
	0,71	0,53	0,72	0,6	0,44	0,51	0,63	0,83
	0,61	0,57	0,51	0,54	0,41	0,48	0,52	0,82
	0,58	0,41	0,48	0,44	0,5	0,74	0,76	1,15
	0,65	0,47	0,88	0,51	0,54	0,65	0,96	0,83
	0,37	0,5	0,53	0,44	0,51	0,78	0,47	0,5
	0,48	0,58			0,5	0,89	0,5	0,78
MÉDIA	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,7	0,7	0,8
ERRO PADRÃO	0,06	0,04	0,07	0,03	0,02	0,06	0,07	0,07

Óxido Nitríco - Coração								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	3,26	7,72	6,43	8,94	1,73	2,08	6,81	6,97
	1,84	6,49	6,43	8,31	1,58	1,94	5,25	6,34
	1,63	8,24	6,53	10,92	1,82	2,01	8,84	6,62
	2,03	5,97	6,10	6,61	1,45	5,94	2,28	6,84
	2,38	7,60	6,56	7,54	2,17	6,11	1,78	5,69
	2,34	5,97	5,66	6,20	6,80	6,77	1,78	6,62
	1,61	7,26	5,85	6,81	6,34		5,85	6,23
	1,94	7,84	6,70		6,62		2,35	
MÉDIA	2,1	7,1	6,3	7,9	3,6	4,6	3,7	6,5
ERRO PADRÃO	0,2	0,3	0,1	0,6	0,9	1,0	0,8	0,2

		RIM							
		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		5,36	5,49	7,04	5,99	7,87	7,38	8,01	9,35
		5,36	6,78	5,76	5,77	7,62	10,02	6,22	8,18
		4,64	7,17	5,67	6,30	7,54	8,45	6,90	8,17
		6,96	5,84	5,77	6,22	8,40	7,41	7,04	7,76
		4,49	6,10	6,30	7,38	6,92	7,03	7,28	6,90
		5,22	6,47	6,22	9,19	8,65	7,42	6,51	7,43
		6,53	5,93	7,19	8,82	8,57		7,12	8,02
		6,21	6,66	7,34	8,29	9,08		8,71	9,47
MÉDIA		5,6	6,3	6,4	7,2	8,1	8,0	7,2	8,2
ERRO PADRÃO		0,3	0,2	0,2	0,5	0,3	0,5	0,3	0,3

Óxido Nitríco - Gordura Perigonadal

		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		1,43	3,62	7,96	6,12	1,72	2,98	1,78	7,27
		1,21	4,00	6,33	5,08	1,64	2,43	1,93	2,89
		2,63	6,73	6,12	5,21	1,48	2,47	1,62	6,01
		2,14	5,28	5,08	4,11	5,24	7,58	4,95	6,69
		1,89	5,06	5,21	3,49	7,07	5,62	4,01	7,41
		2,09	6,70	7,07	5,42	7,18	6,34	7,05	7,40
		1,41	6,64	4,12	5,73	7,22		7,21	3,00
			5,61	4,87	5,75				2,26
MÉDIA		1,8	5,5	5,8	5,1	4,5	4,6	4,1	5,4
ERRO PADRÃO		0,2	0,4	0,4	0,3	1,1	0,9	0,9	0,8

Gordura Retroperitoneal

		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		1,35	11,08	9,89	1,56	2,12	2,43	1,68	1,29
		1,87	11,73	8,96	9,89	1,83	2,26	1,99	7,04
		1,97	14,26	7,82	8,96	2,09	3,69	1,85	7,06
		1,91	13,94	7,94	7,82	5,67	1,60	5,81	5,92
		1,99	11,82	11,26	7,56	5,78	7,23	4,80	6,64
		1,68	11,00	10,63	7,70	6,19	6,24	4,23	2,14
		1,72	12,41	11,13	6,51	5,11		5,97	4,57
		2,12	11,52	9,08	8,77				2,45
MÉDIA		1,8	12,2	9,6	7,3	4,1	3,9	3,8	4,6
ERRO PADRÃO		0,1	0,4	0,5	0,9	0,8	0,9	0,7	0,8

11. Avaliação do Estresse Oxidativo

		Coração - ABTS							
		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		8,93	6,63	7,94	8,02	9,91	11,22	11,37	6,48
		7,41	6,71	8,50	12,09	8,99	9,55	10,47	5,17
		6,73	6,70	7,16	5,22	9,61	12,78	9,29	4,56
		7,03	10,59	7,03	8,43	8,96	9,24	5,44	9,74
		6,27	10,30	7,76	9,66	7,57	7,79	7,17	13,05
				8,49	9,65	7,11	10,02	7,60	9,57
						8,60	10,24	7,65	9,04
MÉDIA		7,3	8,2	7,8	8,8	8,7	10,1	8,4	8,2
ERRO PADRÃO		0,5	0,9	0,3	0,9	0,4	0,6	0,8	1,1
		FRAP							
		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		4,31	3,52	3,53	3,26	3,63	3,35	4,00	1,44
		3,31	3,41	3,75	3,13	3,69	3,06	3,06	2,39
		3,55	3,55	3,41	3,56	3,69	2,87	2,87	2,15
		3,87	3,17	3,87	3,95	4,00	2,88	2,61	3,58
		2,80	3,09	2,96	2,35	2,32	2,41	2,97	3,39
				3,67	2,39	2,91	3,22	2,96	2,73
						4,07	2,36	3,01	2,53
MÉDIA		3,6	3,3	3,5	3,1	3,5	2,9	3,1	2,6
ERRO PADRÃO		0,3	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,2	0,3
		T-BARS							
		CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
		4,54	5,89	5,63	5,74	5,74	4,67	6,87	5,37
		6,59	4,46	5,94	4,63	5,66	3,55	5,19	5,53
		5,75	5,33	6,34	5,86	5,29	3,98	4,63	5,08
		7,06	7,80	6,57	5,34	4,13	3,63	5,17	7,38
		5,31	6,35	5,81	5,13	5,99	4,14	5,41	4,80
				6,14	4,05	3,61	4,69	4,95	6,28
						3,89	5,38	4,43	4,68
MÉDIA		5,9	5,9	6,1	5,1	4,9	4,3	5,2	5,6
ERRO PADRÃO		0,4	0,6	0,1	0,3	0,4	0,2	0,3	0,4

Aorta Torácica - ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	65,28	43,73	52,77	25,87	59,12	50,9	87,53	35,88
	54,61	38,87	48,78	34,33	56,49	33,11	62,75	40,35
	48,82	48,57	55,14	40	72,32	49,25	59,58	27,76
	59,63	58,98	50,53	55,12	42,27	48,37	54,1	52,41
	41,72	53,26	48,26	62,53	48,58	43,85	41,2	44,95
					54,77	70,56	31,37	46,38
					41,67	80,72	53,87	45,31
MÉDIA	54,0	48,7	51,1	43,6	53,6	53,8	55,8	41,9
ERRO PADRÃO	4,1	3,5	1,3	6,7	4,0	6,2	6,7	3,0
FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	32,12	26,49	30,79	18,9	10,48	14,64	22,01	26,1
	29	30,53	25,41	19,82	7,12	20,73	20,64	27,5
	29,77	35,82	30,87	24,81	12,59	19,49	27,86	27,78
	31,51	31,31	30,03	29,45	13,26	12,14	27,12	28,87
	23,01	23,91	28,75	23,21	9,48	21,34	15,28	28,11
			23,19		8,25	21,6	32,11	
					8,03	18,09		
MÉDIA	29,1	29,6	28,2	23,2	9,9	18,3	24,2	27,7
ERRO PADRÃO	1,6	2,1	1,3	1,9	0,9	1,4	2,5	0,5
T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	5,35	2,17	5,21	3,96	6,82	1,89	3,88	2,22
	5,46	1,14	1,87	2,58	7,58	5,44	3,74	1,88
	6,04	0,77	2,88	6,6	6,75	5,22	2,15	3,68
	1,13	2,88	3,45	6,29	10,4	5,37	0,98	2,31
	0,95	2,17	3,46	4,56	8,08	1,62	3,43	2,48
			4,71	2,12		3,08	1,53	
MÉDIA	3,8	1,8	3,6	4,4	7,9	3,8	2,6	2,5
ERRO PADRÃO	1,1	0,4	0,5	0,8	0,7	0,7	0,5	0,3
NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	68,95	26,98	44,06	51,67	40,64	64,41	56,32	42,22
	45,6	31,71	50,54	26,37	56,81	34,15	30,01	32,39
	30,51	61,25	30,77	29,69	41,34	61,86	51,94	39,63
	29,4	27,94	32,27	42,82	58,1	32,82	38,08	44,96
	38,62	34	14,55	33,58	64,45	23,25	40,92	46,59
	40,97	36,64	38,39	27,07	64,55	34,33	30,54	47,07
MÉDIA	42,3	36,4	35,1	35,2	54,3	41,8	41,3	42,1
ERRO PADRÃO	5,9	5,2	5,1	4,1	4,4	7,0	4,4	2,3

Aorta Abdominal - ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	336,88	253,85	187	331,21	338,61	378,38	461,37	320,45
	194,4	311,35	214,55	293,36	352,8	461,77	383,67	319,7
	287,11	254,64	231,79	263,41	387,98	258,22	358,29	462,73
	297,6	277,82	216,67	242,15	323,94	317,72	374,59	272,75
	232,79	278,63	227,82	246,65	303,42	262,22	472,33	507,95
	232,47	218	279,67	228,74	323,71	393,06	368,18	380,3
	246,1	216,27			385,92	364,91	331,04	343,17
MÉDIA	261,1	258,7	226,3	267,6	345,2	348,0	392,8	372,4
ERRO PADRÃO	18,3	12,9	12,5	15,6	12,2	27,8	20,2	31,9

FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	115,02	59,18	62,17	97,26	83,87	38,02	65,57	36,45
	93,04	73,32	50,08	106,74	87,11	43	83,61	42,92
	89,08	82,41	42,51	125,97	88,62	37,17	84,59	44,31
	55,29	24,83	61,77	79,26	77,09	36,43	77,45	80,92
	38,47	29,9	60,99	80,33	87,53	41,03	93,23	122,84
	38,15	81,9	52,55	77,08	76,25	88,88	39,6	79,59
	61,66				96,13	87,26	34,97	100,53
MÉDIA	70,1	58,6	55,0	94,4	85,2	53,1	68,4	72,5
ERRO PADRÃO	11,1	10,5	3,3	7,9	2,6	9,1	8,7	12,4

T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	4,61	5,63	3,66	1,18	3,85	5,59	2,65	2,04
	1,24	1,66	1,46	2,36	2,7	4,52	3,64	0,57
	3,72	1,52	2,92	1,13	1,7	3,29	2,3	1,75
	4	3,86	2,35	3,11	2,55	3,47	5,53	1,72
	1,12	2,17	1,48	3,85	2,3	4,58	2,73	0,4
	1,04	4,32	3,13		3,8	1,93	4,91	1,31
						1,55		1,65
MÉDIA	2,6	3,2	2,5	2,3	2,8	3,6	3,6	1,3
ERRO PADRÃO	0,7	0,7	0,4	0,5	0,3	0,6	0,5	0,2

NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	122,09	53,1	100,72	83,3	176,54	117,97	117,32	122,62
	106	85,93	106,55	89,54	214,6	124,34	123,27	114,89
	92,56	80,98	121,2	53,61	126,61	136,77	94,48	76,52
	61,4	109,79	138,15	120,73	107,97	123,3	116,95	100,72
	100,18	94,94	85,43	76,04	173,58	92,99	70,34	87,31
	124,72		151,05	77,88	195,05	101,28	91,17	77,71
	107,26				112,14	119,26	124,8	174,21
MÉDIA	102,0	84,9	117,2	83,5	158,1	116,6	105,5	107,7
ERRO PADRÃO	8,0	9,3	10,0	9,0	16,0	5,6	7,7	12,9

Plasma- ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	1040,27	1160,8	1020,51	1055,32	957,27	1028,62	1024,04	1181,99
	972,45	1171,63	883,62	1200,73	927,61	1060,41	944,72	916,89
	895,13	957,38	817,73	1108,52	880,73	944,81	1113,21	1141,52
	1060,87	1082,57	930,74	1077,36	982,36	1019,24	1111,25	1193,43
	1021,78	1202,47	964,38	991	1026,45	1031,68	1130,03	993,68
	1006,95	1152,57	1017,29	909,96	997,19	1071,61	853,73	1020,01
	1024,19	1137,46				916,35	917,36	744,46
MÉDIA	1003,1	1123,6	939,0	1057,1	961,9	1010,4	1013,5	1027,4
ERRO PADRÃO	20,8	31,0	32,3	40,7	21,3	22,0	41,6	61,3
FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	189,89	237,88	181,28	110,08	94,25	130,66	86,12	71,59
	99,63	229,06	166,37	243,39	96,54	114,71	113,25	91,11
	88,96	115,48	91,61	166,61	106,44	120,35	173,26	198,11
	112,34	139,11	94,04	164,14	90,13	132,23	171,08	178,15
	163,85	108,86	127,8	135,64	129,45	188,93	187,89	102,19
	155,84	182,79	101,6	90,83	116	207,29	87,12	162,88
	132,74	174,59					157,73	81,02
MÉDIA	134,8	169,7	127,1	151,8	105,5	149,0	139,5	126,4
ERRO PADRÃO	13,9	19,5	15,8	22,0	6,1	15,9	16,3	19,5
T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	2,73	3,27	3,39	3,1	2,73	2,84	2,78	2,76
	3,72	2,7	2,92	2,15	2,87	2,6	2,97	3,17
	3,3	3,23	3,79	3,29	2,95	3,34	2,12	3,12
	2,85	3,24	3,18	3,42	3,2	3,74	3,5	2,85
	2,99	3,09	2,65	1,95	4,47	3,56	2,77	1,03
	3,17	3,12	4,01	3,35	3,08	3,13	3,43	2,01
	3,47	2,97			3,25	2,18	2,87	3,8
MÉDIA	3,2	3,1	3,3	2,9	3,2	3,1	2,9	2,7
ERRO PADRÃO	0,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3
NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	126,89	162,47	127,17	108,38	133,91	93,77	104,97	108,39
	133,3	135,92	129,45	108,8	177	103,74	131,18	90,94
	121,07	111,41	158,67	118,29	133,91	131,15	114,91	103,51
	108,55	102,35	124,84	133,95	154,97	121,13	99,77	87,32
	124,52	124,42	148,26	153	206,79	113,52	119,72	109,07
	121,43	132,84	149,19	114,89	170,93	94,39	93,29	105,26
		132,85			205,61	101,7	122,25	101,22
MÉDIA	122,6	128,9	139,6	122,9	169,0	108,5	112,3	100,8
ERRO PADRÃO	3,4	7,3	5,8	7,1	11,4	5,3	5,1	3,2

Fígado - ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	112,71	154,31	156,72	152,98	124,83	114,75	124,37	87,45
	159,43	150,04	148,33	150,57	148,62	117,94	91,29	116,22
	147,73	109,76	145,19	135,46	160,24	132,07	115,72	91,02
	148,33	113,01	147,26	141,06	153,89	107,64	142,79	155,45
	146,41	121,74	142,32	149,57	119,49	130,16	106,20	107,80
			146,59		144,76	92,95	151,34	133,59
					148,24	133,06	147,55	101,48
MÉDIA	142,9	129,8	147,7	145,9	142,9	118,4	125,6	113,3
ERRO PADRÃO	7,9	9,4	2,0	3,3	5,7	5,6	8,6	9,2
FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	104,29	95,76	117,61	141,11	116,42	99,93	78,71	61,47
	119,98	89,17	126,35	141,72	64,36	111,14	107,79	58,32
	115,40	142,30	109,74	67,69	107,09	142,69	95,40	70,09
	131,68	136,45	131,81	81,61	138,80	119,26	122,58	126,54
	106,57	86,34	140,38	91,86	96,11	115,14	69,07	53,96
			144,78	88,13	179,26	98,69	92,21	94,62
					96,81	90,12	118,03	106,81
MÉDIA	115,6	110,0	128,4	102,0	114,1	111,0	97,7	81,7
ERRO PADRÃO	4,9	12,1	5,5	12,9	13,8	6,5	7,5	10,5
T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	1,82	1,36	1,37	1,54	1,47	1,29	1,10	1,28
	1,39	1,36	1,39	1,32	1,51	1,02	1,32	1,50
	1,27	1,84	1,51	1,43	1,36	1,14	1,45	1,65
	1,34	2,01	1,71	1,46	1,30	1,00	1,32	1,48
	1,53	1,47	1,46	1,52	0,98	1,20	1,05	1,26
			1,14	0,98	1,52	0,97	1,15	1,27
					1,05	1,49	0,70	1,44
MÉDIA	1,5	1,6	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,4
ERRO PADRÃO	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	27,81	32,93	42,70	42,29	25,93	29,14	39,52	33,67
	38,81	33,08	46,73	30,05	24,58	26,70	32,99	30,78
	37,08	30,42	37,61	35,17	37,14	33,69	29,89	29,03
	36,88	41,62	40,98	31,72	34,57	27,14	36,23	33,14
	32,61	46,59	39,68	30,99	30,64	41,93	27,78	27,08
			38,43	33,21	33,71	32,14	35,57	32,13
					34,27	45,17	31,22	28,89
MÉDIA	34,6	36,9	41,02	33,91	31,5	33,7	33,3	30,7
ERRO PADRÃO	2,0	3,1	1,36	1,83	1,8	2,7	1,5	0,9

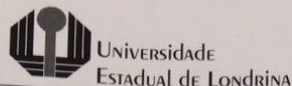
Músculo Gastrocnêmio - ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	336,88	253,85	187	331,21	183,8	229,87	214,69	237,89
	194,4	311,35	214,55	293,36	255,95	278,95	233,57	115,57
	287,11	254,64	231,79	263,41	192,18	377,23	280,19	210,93
	297,6	277,82	216,67	242,15	273,41	275,7	216,26	185,61
	232,79	278,63	227,82	246,65	257,33	281,34	264,65	195,44
	232,47	218	279,67	228,74	278,59	283,23	264,38	287,15
	246,1	216,27			274,54	322,72	189,57	253,7
MÉDIA	261,1	258,7	226,3	267,6	245,1	292,7	237,6	212,3
ERRO PADRÃO	18,3	12,9	12,5	15,6	15,1	17,4	12,5	20,9
FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	25,93	25,14	18,67	16,30	24,91	20,90	24,48	28,04
	18,83	13,70	21,05	15,22	27,22	19,06	22,54	26,21
	19,69	20,63	14,03	16,21	35,02	18,91	31,96	32,34
	18,54	21,53	21,99	15,37	27,60	23,07	22,73	30,82
	17,66	18,72	16,68	12,51	26,94	23,73	21,29	26,94
	21,28	20,00	16,85	15,34	31,44	21,56	16,97	28,92
		19,99			19,39	21,62	25,25	23,11
MÉDIA	20,3	20,0	18,2	15,2	27,5	21,3	23,6	28,1
ERRO PADRÃO	1,2	1,3	1,2	0,6	1,9	0,7	1,7	1,2
T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	1,98	1,33	3,18	1,95	3,36	2,24	1,02	0,83
	2,32	2,67	3,11	2,41	2,52	2,07	0,87	1,99
	2,47	2,12	2,91	2,15	2,25	2,10	2,09	1,42
	2,89	2,64	2,61	1,91	2,74	2,26	1,77	1,50
	2,74	2,86	2,30	1,51	4,21	2,39	2,08	2,48
	1,48	1,72	4,34	1,53	2,39	2,06	2,48	2,01
		0,68			2,85	2,91	2,35	2,37
MÉDIA	2,3	2,0	3,1	1,9	2,9	2,3	1,8	1,8
ERRO PADRÃO	0,2	0,3	0,3	0,1	0,3	0,1	0,2	0,2
NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	36,09	31,92	31,6	46,37	54,13	23,65	28,83	27,5
	26,3	42,67	25,27	48,54	33,2	27,8	23,81	23,63
	38,1	37,96	36,73	31,93	29,96	25,45	18,98	15,95
	25,78	41,41	34,1	32,41	37,9	23,49	20,98	29,11
	35,01	34,78	25,8	34,87	40,11	23,6	29,06	30,42
	31,36	35,2	29,5	38,12	40,54	27,05	29,38	27,74
	28,39	37,51			32,09	28,45	28,45	30,26
MÉDIA	31,6	37,4	30,5	38,7	38,3	25,6	25,6	26,4
ERRO PADRÃO	1,9	1,4	1,9	2,9	3,1	0,8	1,6	1,9

Músculo Sóleo - ABTS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	125,74	111,50	132,41	128,43	47,71	48,59	101,37	90,60
	170,27	116,31	120,06	115,68	124,51	95,06	89,27	76,59
	141,63	151,23	123,79	130,33	124,11	93,67	86,69	102,16
	131,11	164,17	125,58	121,52	72,04	82,24	112,32	96,21
	87,38	149,91	129,23	125,17	40,36	96,26	144,95	135,35
	113,38	164,26	139,35	113,56	67,89	118,62	75,93	115,76
		168,31			86,58	95,04	88,50	119,87
MÉDIA	128,3	146,5	128,4	122,5	80,5	89,9	99,9	105,2
ERRO PADRÃO	11,3	8,8	2,8	2,8	12,7	8,0	8,7	7,5
FRAP								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	83,89	81,34	84,34	72,71	80,52	86,51	83,18	67,73
	97,09	88,33	91,37	88,99	103,7	83,72	95,55	77,16
	98,94	90,72	84,42	83,3	76,12	109,39	108,52	68,87
	119,92	98,76	95,78	91,84	105,02	80,09	75,06	97,89
	116,64	68,43	98,08	93,85	89,35	86,2	88,57	84,55
	76,9	77,89	99,96	51,31	76,64	103,13	95,84	84,91
	90,75				86,59	88,15	75,7	127,41
MÉDIA	97,7	84,2	92,3	80,3	88,3	91,0	88,9	86,9
ERRO PADRÃO	6,0	4,4	2,8	6,6	4,5	4,1	4,6	7,8
T-BARS								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	2,25	1,91	2,14	2,84	4,31	3,71	3,5	1,26
	2,86	2,49	2,47	1,83	3,49	2,95	3,69	1,88
	2,81	2,11	3,25	3,02	3,66	3,47	3,44	1,03
	1,58	1,9	2,66	4,3	4,43	1,97	3,36	0,97
	1,96	2,11	2,97	1,63	3,55	2,48	2,79	1,44
	1,16	2,09	1,78	2,01	3,88	3,37	2,72	1,79
						3,94		2,07
MÉDIA	2,1	2,1	2,5	2,6	3,9	3,1	3,3	1,5
ERRO PADRÃO	0,3	0,1	0,2	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2
NBT								
	CTR SED ÁGUA	CTR SED L-ARG	CTR TRE ÁGUA	CTR TRE L-ARG	SM SED ÁGUA	SM SED L-ARG	SM TRE ÁGUA	SM TRE L-ARG
	23,93	12,11	20,37	19,87	32,42	26,54	14,31	15,56
	20,93	18,64	17,39	23,76	31,3	24,03	14,44	12,87
	14,88	16,6	17,1	21,06	26,85	19,01	13,09	10,36
	17,01	17,78	21,78	18,03	30,63	28,4	18,09	15,97
	18,46	12,47	18,14	18,44	40,58	22,25	20,29	20,69
	14,99	11,36	16,94	21,5	30,84	20,99	15,44	15,48
	14	16,62			30,18	18,53	11,67	17,09
MÉDIA	17,7	15,1	18,6	20,4	31,8	22,8	15,3	15,4
ERRO PADRÃO	1,4	1,1	0,8	0,9	1,6	1,4	1,1	1,2

ANEXOS

ANEXO A

Ofício do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Londrina



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 130/2017

Londrina, 20 de Outubro de 2017.

Prezado (a) professor (a)

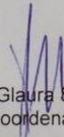
Certificamos que o projeto intitulado: “**Estudo da função cardiovascular e autonômica e envolvimento do óxido nítrico, estresse oxidativo e inflamação em animais obesos:: modulação pelo treinamento físico e suplementação com L-arginina.**” protocolo CEUA nº21195.2017.56 sob a responsabilidade de **Marli Cardoso Martins Pingé**, 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), foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UJEL), em reunião realizada em **10/10/2017**

O objetivo do projeto é avaliar de que maneira o óxido nítrico (NO), a produção de estresse oxidativo, e qualificação de citocinas se relacionam com a função cardiovascular e autonômica na obesidade MSG em ratos, e como a interferência da atividade física, associado ou não com a suplementação com L-arginina, sobre os níveis observados de atividade autonômica, inflamatória e cardiovascular nesse modelo de obesidade poderá trazer ou não benefícios para a saúde. Grau de invasividade=3

Vigência do Projeto	15/03/2017 a 24/02/2021
Espécie/linhagem	Rato heterogênico / Wistar
Nº de animais	80
Peso/Idade	75 dias
Sexo	Machos (60) e Fêmeas (20).
Origem	Biotério Central da UEL.
Amostras a serem coletadas	Coração, sangue e vaso sanguíneo

Cumprir orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UJEL anteriormente à execução das modificações.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessária. Sem mais para o momento, subscrevo, cordialmente.


 Profa. Dra. Glaucia Scantamburlo Alves Fernandes
 Coordenadora da CEUA/UJEL

Ilmo.(a) Sr.(a)
Prof. (a) Dr (a). Marli Cardoso Martins Pingé
 Responsável pelo projeto
 Departamento de Ciências Fisiológicas

C/C para o Biotério Central do CCB
 C/C para a Chefia do Depto. Ciências Fisiológicas
 C/C para a Direção do Centro de Ciências Fisiológicas

ANEXO B

Protocolo experimental de treinamento físico de corrida em esteira elétrica adaptada para ratos.

TIME COURSE

								WKY	SHR
<i>1° Teste de Esforço Máximo</i>									
Semanas/Dias	Duração	Aquecimento		Endurance	Endurance	Recuperação			
Semana 1	min	min	vel	50% máx (min)	60% máx (min)	min	vel		
1	17	5	0,4	7	-	5	0,4		
2	20	5	0,4	10	-	5	0,4		
3	25	5	0,4	15	-	5	0,4		
4	30	5	0,4	20	-	5	0,4		
5	30	5	0,4	15	5	5	0,4		
Semana 2									
6	35	5	0,4	15	10	5	0,4		
7	40	5	0,4	20	10	5	0,4		
8	40	5	0,4	20	10	5	0,4		
9	45	5	0,4	25	10	5	0,4		
10	50	5	0,4	25	15	5	0,4		
Semana 3									
11	40	5	0,4	20	10	5	0,4		
12	45	5	0,4	20	15	5	0,4		
13	50	5	0,4	25	15	5	0,4		
14	55	5	0,4	25	20	5	0,4		
15	60	5	0,4	20	30	5	0,4		
Semana 4									
16	45	5	0,4	20	15	5	0,4		
17	60	5	0,4	15	35	5	0,4		
18	60	5	0,4	10	40	5	0,4		
19	60	5	0,4	10	40	5	0,4		
<i>2° Teste de Esforço Máximo</i>									
Semana 5									
21	30	5	0,5	15	-	10	0,5		
22	45	5	0,5	30	-	10	0,5		
23	50	5	0,5	35	-	10	0,5		
24	55	5	0,5	40	-	10	0,5		
25	60	5	0,5	45	-	10	0,5		
Semana 6									
26	45	5	0,5	35	-	5	0,5		
27	60	5	0,5	45	5	5	0,5		
28	60	5	0,5	45	5	5	0,5		
29	60	5	0,5	40	10	5	0,5		
30	60	5	0,5	40	10	5	0,5		
Semana 7									
31	45	5	0,5	25	10	5	0,5		
32	60	5	0,5	40	10	5	0,5		
33	60	5	0,5	40	10	5	0,5		
34	60	5	0,5	35	15	5	0,5		
35	60	5	0,5	30	20	5	0,5		
Semana 8									
36	45	5	0,5	20	15	5	0,5		
37	60	5	0,5	30	20	5	0,5		
38	60	5	0,5	30	20	5	0,5		
39	60	5	0,5	25	25	5	0,5		
<i>3° Teste de Esforço Máximo</i>									