

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS E SAÚDE - MESTRADO

BÁRBARA ZANARDINI DE ANDRADE

**EFEITO DA PLATAFORMA VIBRATÓRIA NO PERFIL BIOQUÍMICO, ESTRESSE
OXIDATIVO E MORFOLOGIA DOS TECIDOS HEPÁTICO E ADIPOSE DE RATOS
W1STAR OBESOS**

CASCAVEL-PR
(abril/2019)

BÁRBARA ZANARDINI DE ANDRADE

**EFEITO DA PLATAFORMA VIBRATÓRIA NO PERFIL BIOQUÍMICO, ESTRESSE
OXIDATIVO E MORFOLOGIA DOS TECIDOS HEPÁTICO E ADIPOSE DE RATOS
WISTAR OBESOS**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde – Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo
saúde-doença e políticas de saúde

ORIENTADOR: Lucinéia de Fátima Chasko
Ribeiro

CO-ORIENTADOR: Sara Cristina Sagae

CASCADEL-PR

(abril/2019)

FICHA CATALOGRÁFCA

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Andrade, Bárbara Zanardini de
Efeito da plataforma vibratória no perfil bioquímico, estresse oxidativo e morfologia dos tecidos hepático e adiposo de ratos Wistar obesos / Bárbara Zanardini de Andrade; orientador(a), Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro; coorientador(a), Sara Cristina Sgae , 2019.
100 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, 2019.

1. Obesidade. 2. Exercício físico. 3. Biologia estrutural e funcional. 4. Bioquímica. I. Ribeiro, Lucinéia de Fátima Chasko . II. Sgae , Sara Cristina . III. Título.



unioeste

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Campus de Cascavel CNPJ 78880337/0002-65
Rua Universitária, 2068 - Jardim Universitário - Cx. P. 000711 - CEP 85819-110
Fone:(45) 3220-3000 - Fax:(45) 3324-4566 - Cascavel - Paraná



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

BÁRBARA ZANARDINI DE ANDRADE

Efeito da plataforma vibratória no perfil bioquímico, estresse oxidativo e morfologia dos tecidos hepático e adiposo de ratos Wistar obesos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, Processo Saúde-doença e Políticas de Saúde, linha de pesquisa Fatores Que Influenciam A Morfofisiologia Orgânica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

Orientador(a) - Lucidéia de Fátima Chasko Ribesca

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Rose Meire Costa Brancalhão

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

Dionizia Xavier Scoparin

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Cascavel, 31 de janeiro de 2019

DEDICATÓRIA

À minha mãe, com gratidão por ser meu exemplo de força, determinação e, acima de tudo, amor.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e incentivo ao meu crescimento profissional.

Ao meu amor e amigo Fabrizio por me dar apoio, incentivo e por ser fortaleza e refúgio quando eu mais precisei.

À minha orientadora Profa. Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro por me acolher no laboratório, ensinar, aconselhar e contribuir para o meu desenvolvimento como pesquisadora.

À Profa. Dra. Sara Sagae que ao longo da graduação e da pós-graduação me ensinou com paciência e me acolheu, muitas vezes como uma mãe.

À Profa. Dra. Ana Tereza Bittencourt Guimarães que, além de sempre estar disposta a transmitir seus conhecimentos e auxiliar no trabalho, é um exemplo de profissional e pessoa.

Aos professores Drs. Rose Meire Costa, Gladson Ricardo Flor Bertolini, Sabrina Grassioli pelos ensinamentos e contribuições à pesquisa.

À Ana Amaral e Andressa Bach que acompanharam não só o desenvolvimento da pesquisa, mas dividiram comigo momentos especiais e, sem dúvidas, as considero como irmãs.

Aos amigos do LABEF, LAFEM e do LABINHO por ajudar a tornar a convivência na nossa segunda casa muito mais leve e divertida e pelo auxílio na execução da pesquisa e coletas: Ana Luiza, Camila, Alana, Morgana, Gustavo, Ana Retameiro, Matheus, Aldair, Ariadne, Mylena, Milara, Carolina Zawoski, Jakeline, Gabriela, Sandra, Juliana, Ana Poncio, Estéfani, Aline e Taciane.

Mariana e Jhyslayne, obrigada por terem depositado confiança em mim e ajudado em todas as etapas do trabalho.

Aos alunos de iniciação científica por auxiliarem no manejo com os animais e nas coletas.

Aos funcionários da instituição e aos demais professores do programa de pós-graduação pelos ensinamentos. A todos vocês, muito obrigada!

RESUMO

ANDRADE, B.Z. de. **Efeito da plataforma vibratória no perfil bioquímico, estresse oxidativo e morfologia dos tecidos hepático e adiposo de ratos *Wistar* obesos.** 100 páginas. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2019.

A obesidade é um agravante para doenças associadas e um problema de saúde pública que vem aumentando de forma alarmante. Para o seu controle, vários tratamentos têm sido utilizados, sendo os exercícios físicos uma alternativa menos invasiva. No entanto, devido as comorbidades associadas à obesidade, nem todas as modalidades são indicadas e, neste sentido, a vibração de corpo inteiro (VCI) é uma forma de exercício físico que vem ganhando destaque. O presente estudo avaliou o tratamento da VCI no metabolismo lipídico, estresse oxidativo e morfologia dos tecidos adiposo e hepático de ratos *Wistar*, obesos por glutamato monossódico (MSG). Para tanto, 38 ratos foram divididos nos grupos: controle sedentário (CTL-SED) e MSG sedentário (MSG-SED): tratados do 1º ao 5º dia de idade com salina e MSG, respectivamente, e não exercitados com VCI; controle vibração (CTL-VB) e MSG vibração (MSG-VB): tratados com salina ou MSG e que foram submetidos ao exercício de VCI por oito semanas. Verificaram-se o ganho de peso e a ingestão alimentar semanais. Anteriormente ao início do exercício, realizaram-se o Teste Intraperitoneal de Tolerância à Glicose (ipGTT) e a dosagem de insulina, que foram repetidos ao final do tratamento, momento em que também se realizaram o cálculo do Índice de Lee e, então, a eutanásia. Amostras retiradas das gorduras e do fígado foram destinadas às análises histomorfométricas. Avaliou-se também a trigliceridemia e colesterolemia e, no fígado, realizou-se a quantificação de triglicerídeos, colesterol, catalase, superóxido dismutase e lipoperoxidação. Quando comparados aos animais controles (CTL-SED e CTL-VB), os animais obesos (MSG-SED e MSG-VB) apresentaram redução da glicemia no ipGTT no período pré-exercício, porém, a glicemia foi semelhante entre os grupos no período pós-exercício. Ainda, os animais obesos, apresentaram normofagia, maiores acúmulo de gordura, índice de Lee, trigliceridemia e colesterolemia e menor ganho de peso. No fígado, houveram maiores concentrações de triglicerídeos, colesterol e lipoperoxidação, além de catalase com atividade reduzida. Na análise histomorfométrica, houve aumento da área dos adipócitos retroperitoneais e início da deposição lipídica no fígado. A VCI reduziu o índice de Lee nos animais controle (CTL-VB), mas, exacerbou a trigliceridemia, a colesterolemia e a lipoperoxidação hepática nos animais obesos (MSG-VB). Por outro lado, verificou-se heterogeneidade na área dos adipócitos nos grupos CTL-VB e MSG-VB. Assim, a VCI teve efeitos pontuais sobre o modelo, indicando que modificações no protocolo poderiam exercer efeito sobre os demais parâmetros avaliados.

Palavras-Chaves: Glutamato monossódico. Vibração de corpo inteiro. Sistema antioxidante. Fígado. Adipócitos.

ABSTRACT

ANDRADE, B.Z. de. **Vibratory platform effect on biochemical profile, oxidative stress and morphology of hepatic and adipose tissues of obese *Wistar* rats.** 100 pages. Dissertation (Master's degree). Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2019.

Obesity is an aggravating factor for associated diseases and an alarming public health problem. In order to control it, several treatments have been used which physical exercises represent a less invasive alternative. However, not all modalities are indicated, because of obesity comorbidities associated, in this sense, whole body vibration (WBV) is a physical exercise form that has been gaining prominence. The present study evaluated WBV treatment in metabolism lipid, oxidative stress and morphology of adipose and hepatic tissues of *Wistar* rats, obese by monosodium glutamate (MSG). Therefore, thirty-eight rats were divided in groups: Control Sedentary (CTL-SED) and MSG Sedentary (MSG-SED): treated from the 1st to 5th day of age with saline and MSG, respectively, and not WBV exercised; Control Vibration (CTL-VB) and MSG Vibration (MSG-VB): treated with saline or MSG and who underwent WBV exercise for eight weeks. Weekly weight gain and food intake were observed. Before the exercise begin, the Intraperitoneal Glucose Tolerance Test (ipGTT) and the insulin dosage were executed. Which were repeated at the end of the treatment and then, performed Lee Index calculation and euthanasia. Samples taken from fat and liver were used for histomorphometric analysis. Triglyceridemia and cholesterolemia were also evaluated, besides triglycerides, cholesterol, catalase, superoxide dismutase and lipoperoxidation quantified in the liver., Obese animals (MSG-SED and MSG-VB) had a reduction in glycemia in the pre-exercise period when compared to control animals (CTL-SED and CTL-VB), but similar between the groups in post-exercise period. In addition, the obese animals presented normofagia, greater fat accumulation, Lee index, triglyceridemia and cholesterolemia and lower weight gain. In the liver, there were higher concentrations of triglycerides, cholesterol and lipoperoxidation, besides catalase with reduced activity. In the histomorphometric analysis, there was an increase in retroperitoneal adipocytes area and onset liver lipid deposition. WBV exercise reduced the Lee index in control animals (CTL-VB), but exacerbated triglyceridemia, cholesterolemia and hepatic lipoperoxidation in obese animals (MSG-VB). On the other hand, there was heterogeneity in adipocytes area in the CTL-VB and MSG-VB groups. Thus, the WBV had specific effects on the model, indicating that protocol modifications could have an effect on others parameters evaluated.

Key words: Monosodium glutamate. Whole body vibration. Antioxidant system. Liver. Adipocytes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema da estrutura do Núcleo Arqueado.....	20
Figura 2 – Distribuição do tecido adiposo em roedores e em humanos..	23
Figura 3 – Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2).....	26
Figura 4 – Esquema da reação de lipoperoxidação.	27
Figura 5 – Esquema da CTE e formação de radicais $O_2^{\cdot-}$	29
Figura 6 – Esquema do sistema antioxidante.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
AGP	Ácidos Graxos Poliinsaturados
AgRP	Proteína Relacionada à Agouti
ARQ	Núcleo Arqueado
ATGL	Lipase de Triglicerídeos Adiposa
ATP	Adenosina trifosfato
CART	Transcrito Relacionado à Cocaína e à Anfetamina
CAT	Catalase
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons
CTL	Controle
CTL-SED	Controle Sedentário
CTL-VB	Controle Vibração
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcolica
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
FADH	Dinucleótido de flavina e adenina
GH	Hormônio do crescimento
GLUT4	Transportador de Glicose 4
GPX	Gglutaciona-peroxidase
GR	Glutaciona-redutase
GSH	Glutaciona reduzida
GSSG	Glutaciona oxidada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IL 1	Interleucina 1
IL 6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	Substrato de Receptor de Insulina
LPO	Lipoperoxidação

MCP-1	Proteína Quimiotática Para Monócitos
MDA	Malondialdeído
MSG	Glutamato Monossódico
MSG-SED	MSG Sedentário
MSG-VB	MSG Vibração
NHL	Núcleo Lateral
NPV	Núcleo Paraventricular
NPY	Neuropeptídeo Y
NVM	Núcleo ventromedial
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTG	Órgão Tendinoso de Golgi
POMC	Pró-opiomelanocortina
rl	Receptor de Insulina
RI	Resistência à Insulina
rLep	Receptor de Leptina
SNAS	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido-dismutase
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UCP-1	Proteína desacopladora 1
VCI	Vibração de Corpo Inteiro
VLDL	Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa
α - MSH	Hormônio Alfa-melanócito

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Obesidade	17
3.2 Obesidade hipotalâmica	19
3.3 Tecido adiposo	21
3.4 Resistência à insulina	24
3.5 Estresse oxidativo	25
3.6 Doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA)	31
3.7 Tratamento da obesidade	33
3.8 Vibração do corpo inteiro (VCI)	34
4. METODOLOGIA	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
REFERÊNCIAS GERAIS	71
ANEXOS	85
ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	85
ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA	86

1. INTRODUÇÃO

A obesidade tem aumentado consideravelmente no último século sendo que aproximadamente 600 milhões de pessoas no mundo são obesas e no Brasil, mais de 50% da população apresenta sobrepeso. Além disso, tem se tornado cada vez mais frequente o aumento de peso infantil, sendo estimadas cerca de 41 milhões de crianças com obesidade. Definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal, a obesidade é uma disfunção de causas multifatoriais e frequentemente agravante de outras doenças sendo uma das causas de grande mortalidade mundial (WHO, 2018).

O indivíduo obeso apresenta diversos agravantes na saúde, como alterações fisiológicas decorrentes do excesso de calorias ingeridas e nas vias de sinalização hormonal (TIMPER; BRÜNING, 2017). Ainda, em função do maior acúmulo de gordura corporal, o tecido adiposo branco (TAB) possui aumento na área de suas células, os adipócitos, que são responsáveis pelo armazenamento de lipídeos na forma de triglicerídeos. Além disso, a secreção de substâncias do TAB é desregulada, sendo que há uma redução de adiponectina e aumento de citocinas pró-inflamatórias o que caracteriza um estado inflamatório do tecido (CINTI, 2005; KANDA et al., 2006; TRAYHURN, 2013; WEISBERG et al., 2003; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003).

Outra condição que frequentemente se estabelece no obeso é a doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), que inclui a esteatose hepática, caracterizada pelo aumento de depósitos de gordura nas células hepáticas decorrente de um excesso de ácidos graxos provenientes da dieta, diminuição nos gastos dessa reserva, além de diversos mecanismos bioquímicos que envolvem disfunções nas vias do metabolismo lipídico (WEISS; RAU; GEIER, 2014). Exemplos disso, são as influências exercidas por outros mecanismos, como as vias de sinalização e resistência à insulina, bem como o estresse oxidativo, o qual caracteriza-se por um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (LE LAY et al., 2014; MARITIM; SANDERS; WATKINS, 2003; MARSEGLIA et al., 2015; SAVINI et al., 2013; TANGVARASITTICHAJ, 2015).

A obesidade também proporciona complicações preocupantes devido à sua gravidade, como resistência à insulina, diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica (GALLAGHER; LEROITH, 2013; GUO, 2014; KAUR, 2014), doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, câncer e infertilidade (BHUPATHIRAJU; HU, 2016; FORMIGUERA; CANTÓN, 2004).

Além dessas doenças, é comum encontrar a atividade de defesa antioxidante reduzida em indivíduos obesos, como por exemplo, redução das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Somado a isso, há um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio tal como o aumento da reação de lipoperoxidação. Esse desequilíbrio caracteriza o chamado estresse oxidativo, o qual contribui para o desenvolvimento de várias doenças humanas como câncer, doenças neurodegenerativas e até a obesidade (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; FRANÇA et al., 2013; HALLIWELL, 2011). Essas condições interferem diretamente na qualidade de vida do indivíduo e, portanto, é necessário compreender os mecanismos envolvidos nessa disfunção e propor intervenções adequadas que possam melhorar sua qualidade de vida (HRUBY; HU, 2014).

A fim de compreender essas complicações bem como as causas da obesidade, estudos com modelos experimentais são frequentemente usados. Alguns deles utilizam animais de laboratório modificados geneticamente para apresentar padrões específicos, outros utilizam dietas hipercalóricas e hiperlipídicas (CESARETTI; KOHLMANN JUNIOR, 2006). Sabe-se que na obesidade ocorrem disfunções na comunicação hormonal com o centro de integração desses sinais, o sistema nervoso central, mais especificamente o hipotálamo (VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012). Com isso, um estudo desenvolveu uma forma de interferir diretamente nesse centro com o objetivo de induzir obesidade. Este modelo é a utilização de glutamato monossódico (MSG), um composto que ao ser administrado no período neonatal de roedores é capaz de lesionar regiões específicas no hipotálamo fazendo com que o animal seja obeso na vida adulta, no entanto, ele possui outras alterações, como infertilidade e deficiência do crescimento (OLNEY, 1969).

Esses estudos contribuíram para estabelecer métodos de tratamento para a obesidade e suas comorbidades, entre eles estão os exercícios físicos, que já foram descritos para a reversão de determinados parâmetros da obesidade (RIBEIRO et al., 2014; SVIDNICKI et al., 2015). É importante ressaltar que, além de ser considerada

eficaz, a prática de exercícios físicos é um método pouco invasivo com poucos efeitos colaterais, possui baixo custo e proporciona melhora significativa na qualidade de vida (TIKKANEN-DOLENC et al., 2017).

Entretanto, a prática de exercício deve ocorrer conforme o condicionamento físico do indivíduo considerando que, o obeso está mais susceptível a lesões devido a sobrecarga mecânica no corpo, além de possuir alterações posturais da coluna vertebral e dos membros inferiores. Assim, modalidades de exercícios com baixo impacto e de leve intensidade são mais indicadas no tratamento da obesidade, a fim de se prevenir outras comorbidades que possam ser geradas ou agravadas durante a execução dos mesmos (CALVETE, 2004).

Neste sentido, um método que tem ganhado espaço na prática de atividades físicas consiste na vibração do corpo inteiro (VCI). Esta pode ser propiciada pela plataforma vibratória, um equipamento que produz vibrações que são dissipadas para o corpo promovendo contração muscular, o que contribui para o gasto energético (CARDINALE; WAKELING, 2005; HUANG et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2011). Esse equipamento foi inicialmente proposto para evitar a perda muscular e óssea causada pela ausência da força gravitacional em astronautas (BOARO et al., 2011; SILVA et al., 2015). Passou a ser utilizada para fins terapêuticos no final do século XIX na recuperação de lesões. Por fim, se tornou uma alternativa para pessoas com limitações físicas, como idosos e pessoas com distúrbios neurológicos (BOARO et al., 2011), podendo ser considerada como uma alternativa viável também para o tratamento da obesidade. Entretanto, pouco se sabe a respeito dos seus reais efeitos, principalmente no que diz respeito às ações teciduais, bioquímicas e no estresse oxidativo além de que não há relatos de estudos em ratos com obesidade hipotalâmica, justificando este estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da plataforma vibratória sobre perfis bioquímicos, atividade do sistema antioxidante e morfologia do tecido adiposo e do fígado de ratos *Wistar* obesos por glutamato monossódico (MSG).

2.2 Objetivos Específicos

Em ratos *Wistar* com obesidade induzida por MSG, verificar a influência do tratamento com plataforma vibratória:

- Nas concentrações plasmáticas e hepáticas de triglicerídeos e colesterol total;
- Na glicemia e insulinemia em resposta à glicose;
- No sistema antioxidante;
- Na morfologia do tecido adiposo e do fígado.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade e o sobrepeso são caracterizados por um acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal e que pode trazer prejuízos à saúde. Por meio do Índice de Massa Corporal (IMC) é possível classificar em categorias os indivíduos com excesso de peso ou obesos. Esse índice consiste no cálculo do peso da pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2). Em adultos, o diagnóstico e separação são feitos da seguinte forma: um resultado de IMC superior ou igual a 25 é considerado um indivíduo com sobrepeso, já se for superior ou igual a 30 é classificado como obeso (WHO, 2018). Entretanto, somente com o uso do IMC não é possível saber exatamente a quantidade de gordura corporal e, embora seja largamente utilizado, as disfunções metabólicas frequentemente associadas com a obesidade não necessariamente apresentam-se em indivíduos com o IMC elevado (OLIVEROS et al., 2014).

A obesidade pode ainda ser definida como resultado do desequilíbrio energético entre calorias consumidas e calorias gastas, o que culmina no excesso de peso. Esse desequilíbrio por sua vez é resultado da interação de diversos fatores tais como ambientais, que incluem os fatores socioeconômicos e políticos, ainda fatores genéticos, fisiológicos e comportamentais (BHUPATHIRAJU; HU, 2016; HRUBY; HU, 2014; STURM; AN, 2014; WRIGHT; ARONNE, 2012).

O estilo de vida sedentário e o alto consumo de energia podem então ser considerados fatores ambientais. Nesse contexto, o cotidiano das pessoas evoluiu para uma grande demanda de trabalho o que ocupa grande parte do tempo e contribui para a má alimentação. Assim, a escolha de alimentos rápidos e altamente calóricos, tais como *fast-foods* prevalece pela maior comodidade, praticidade e baixo custo. O avanço tecnológico das últimas décadas promoveu grande industrialização na

produção de alimentos ultra processados que muitas vezes possuem alto teor energético. A prevalência de obesidade no Brasil, por exemplo, é positivamente associada à maior disponibilidade desses alimentos (CANELLA et al., 2014). Adicionalmente, a melhoria no transporte, implica diretamente no sedentarismo que associado ao alto consumo energético contribui para o desenvolvimento da obesidade (HRUBY; HU, 2014; VANDEVIJVERE et al., 2015).

As interações entre os fatores ambientais mencionados influenciam diretamente o ambiente obesogênico, o que significa que esse ambiente interfere na genética, fisiologia e comportamento do indivíduo. Sendo assim, embora os fatores genéticos controlem em grande parte a susceptibilidade à obesidade, a expressão fenotípica é determinada pelo ambiente (VAN DER KLAUW; FAROOQI, 2015; WAALEN, 2014).

As diversas modificações no metabolismo associadas à obesidade remetem a um conceito que implica em fatores de risco para desenvolvimento de comorbidades conhecido como síndrome metabólica. Esta consiste em um conjunto de fatores fisiológicos, bioquímicos, clínicos e metabólicos interconectados que aumentam diretamente o risco de doença cardiovascular e diabetes *mellitus* do tipo 2. Embora não exista consenso a respeito das características dessa síndrome, para ser diagnosticado como portador, o indivíduo deve apresentar pelo menos três ou mais das características que seguem: circunferência abdominal elevada (mais de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres), triglicerídeo com concentrações elevadas, concentrações de colesterol HDL reduzidas, glicemia de jejum elevada e hipertensão (KAUR, 2014; NCEP, 2002).

Conforme exposto, a obesidade proporciona diversos efeitos no organismo bem como na qualidade de vida do indivíduo. Além disso, a prevalência de obesidade tem aumentado nos últimos anos, sendo que no ano de 2016 mais de meio bilhão de pessoas no mundo e, no Brasil, aproximadamente 25,4% das mulheres e 18,5% eram obesos (WHO, 2018). Considerando a gravidade da doença e sua alta incidência, é de fundamental importância compreender os mecanismos envolvidos na obesidade a fim de propor intervenções na tentativa de melhorar a qualidade de vida do indivíduo (FORMIGUERA; CANTÓN, 2004; GALLAGHER; LEROITH, 2013; GUO, 2014; HRUBY; HU, 2014; MANNA; JAIN, 2015).

Existem diversos modelos experimentais que utilizam animais de laboratório que se mostram relevantes na obtenção de respostas acerca da fisiopatologia da

obesidade e ainda em intervenções com intenção de verificar as melhores formas de tratamento que porventura possam ser aplicáveis a seres humanos. Alguns modelos se baseiam na adição de alimentos hipercalóricos ou hiperlipídicos na dieta padrão do animal, outros utilizam animais modificados geneticamente para desenvolver obesidade ou padrões específicos da disfunção. Um modelo bastante utilizado que se mostra eficaz na indução de obesidade é conhecido como MSG. Consiste na administração de uma substância neurotóxica, o glutamato monossódico (MSG) no período neonatal de roedores promovendo obesidade hipotalâmica no animal (CESARETTI; KOHLMANN JUNIOR, 2006).

3.2 Obesidade hipotalâmica

No sistema nervoso central (SNC), o hipotálamo é conhecido como integrador dos sinais de fome e saciedade. Experimentos utilizando diferentes tipos de estimulação hipotalâmica permitiram identificar núcleos com ação funcionalmente específicas no metabolismo energético. Inicialmente, acreditava-se que os núcleos hipotalâmicos ventromediais (NVM) eram responsáveis pela diminuição da ingestão de alimentos e que os núcleos hipotalâmicos laterais (NHL) eram responsáveis pelo aumento. No entanto, sabe-se que lesões apenas ao NVM por exemplo, não produzem hiperfagia (BRAY; YORK, 1979). Além disso, a integração do metabolismo envolve uma série de comunicações complexas que incluem outros núcleos hipotalâmicos como o núcleo arqueado (ARQ), uma vez que lesões nesse local possibilitaram o desenvolvimento de obesidade de início tardio (OLNEY, 1969).

O ARQ é responsável por integrar sinais hormonais periféricos e promover respostas comportamentais e metabólicas via sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) conforme a disponibilidade de nutrientes e de estoque energético. Como ilustra a figura 1, o ARQ possui dois grupos de neurônios que regulam a ingestão alimentar. O grupo de neurônios que estimulam a ingestão de alimentos (orexígenos) expressa neurotransmissores chamados de NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (proteína relacionada a Agouti). Já o grupo de neurônios que bloqueiam a ingestão de alimentos (anorexígenos) expressa os neurotransmissores POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina). Esses neurônios são

chamados de “neurônios de primeira ordem”, pois respondem rapidamente à entrada de hormônios circulantes agindo nos “neurônios de segunda ordem”, como os núcleos paraventriculares (NPV), NVM e NHL. Assim, hormônios periféricos como a leptina e a insulina interagem com seus receptores nos neurônios no ARC, (rLep; rl), estimulam POMC/CART e inibem NPY/AgRP. Entretanto, quando há estímulos de NPY/AgRP ocorre ação antagônica e inibição de POMC/CART (JOLY-AMADO et al., 2014; MAIOR, 2012; VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012).

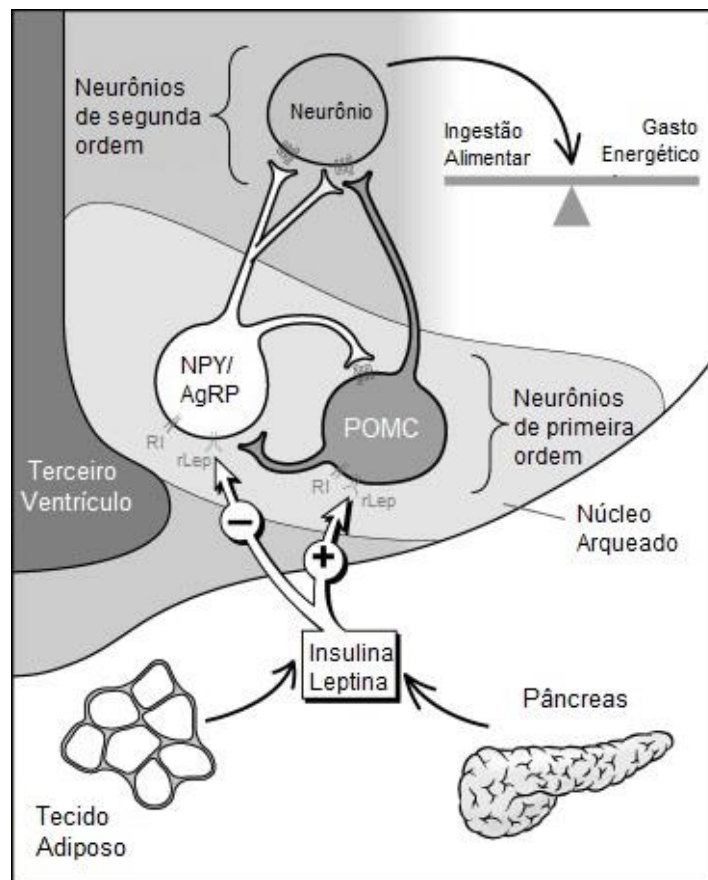


Figura 1 – Esquema da estrutura do Núcleo Arqueado. Adaptado de Niswender e Schwartz (2003).

Lesões no ARQ e eminência mediana têm sido amplamente efetivadas com a utilização do tratamento neonatal com MSG, um aminoácido neuroexcitatório. O MSG promove destruição de neurônios prejudicando principalmente a sinalização da leptina e da insulina afetando o balanço energético (GUIMARÃES et al., 2017; HOLZWARTH-MCBRIDE; HURST; KNIGGE, 1976; OLNEY, 1969; REYES; SAWCHENKO, 2002). Quando administrado no período neonatal de ratos, causa obesidade na vida adulta, uma vez que esses animais apresentam aumento da lipogênese e redução da lipólise

no tecido adiposo, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e esteatose hepática (COELHO et al., 2018; FRANÇA et al., 2014; MACHO et al., 2000).

Por outro lado, o animal apresenta hipoatividade, deficiência de hormônio do crescimento (GH), altas concentrações de hormônios corticosteroides e deficiência reprodutiva (MILLARD et al., 1982; TAMURA et al., 2015; VON DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006). Acredita-se que a fase inicial do desenvolvimento seja crucial para o desenvolvimento dessas lesões neuronais devido a barreira hemato-encefálica não estar totalmente desenvolvida e que a ativação dos receptores de glutamato no hipotálamo desencadeie a morte neuronal (BOIS; HUANG, 2007).

Além de ser um modelo eficaz para o desenvolvimento de obesidade no animal, o MSG pode ser utilizado para avaliar efeitos do exercício físico. Treinamentos já foram descritos com esse modelo mostrando redução significativa de características da obesidade, uma vez que o exercício promove ativação do SNAS, o qual está prejudicado no rato tratado com MSG (RIBEIRO et al., 2014; SVIDNICKI et al., 2015). Entretanto, não se sabe se o exercício de vibração do corpo inteiro (VCI) é capaz de produzir tais efeitos. Sabe-se que em modelos de dieta hiperlipídica há ligeira redução no peso corporal, nas avaliações bioquímicas associadas à obesidade, além de perda de massa de tecido adiposo (HUANG et al., 2014).

3.3 Tecido adiposo

O tecido adiposo pode ser classificado em branco (TAB) ou unilocular, cujas células possuem uma única gotícula lipídica em seu citoplasma, e marrom (TAM) ou multilocular, cujas células possuem várias gotículas lipídicas e numerosas mitocôndrias. Também foi demonstrado em roedores e em humanos um tipo de tecido com o fenótipo intermediário entre o TAM e o TAB conhecido como tecido adiposo bege. Estes adipócitos intermediários são multiloculares e suas mitocôndrias possuem características intermediárias, mas não expressam a proteína desacopladora-1 (UCP1) (CARPENTIER et al., 2018).

O TAB é um tipo de tecido conjuntivo especializado no armazenamento de energia sob a forma de triglicerídeos, sendo a principal reserva de energia do organismo. Além disso atua como isolante térmico, modelador da forma corporal e

absorção de choques (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). É inervado principalmente pelo SNAS cujos estímulos resultam em lipólise no tecido (BARTNESS et al., 2014). O TAB é altamente vascularizado, apresenta septos de tecido conjuntivo composto por fibras reticulares, possui células grandes e de formato poliédrico além de fibroblastos, células endoteliais e macrófagos (REHFELD; NYLANDER; KARNOV, 2017).

As células do TAB são denominadas adipócitos e, além de armazenar lipídeos no seu citoplasma, possuem funções secretoras extremamente importantes no metabolismo. As principais moléculas sintetizadas pelos adipócitos são a lipase lipoproteica e a leptina. Também secreta adiponectina, resistina, interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e proteína quimiotática para monócitos (MCP-1). Além disso, os adipócitos se diferenciam a partir de células mesenquimais denominadas pré-adipócitos (CHARRIÈRE et al., 2003; KANDA et al., 2006; KERSHAW; FLIER, 2004; REHFELD; NYLANDER; KARNOV, 2017).

Os triglicerídeos armazenados nos adipócitos podem ser provenientes da dieta (transportados como quilomícrons até os adipócitos), do fígado (transportados por lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)) ou proveniente da síntese na própria célula (a partir de glicose, desencadeada pelo estímulo de norepinefrina). A enzima lipase lipoproteica é responsável pela quebra dos quilomícrons e das VLDL plasmáticas, o que libera ácidos graxos e glicerol que, por sua vez, são difundidos para os adipócitos e formam novas moléculas de triglicerídeos. O tecido adiposo fornece lipídeos para outros tecidos quando a lipase de triglicerídeos adiposa (ATGL) e a lipase sensível a hormônio são ativadas e promovem a liberação de ácidos graxos e glicerol, os quais se combinam às moléculas de albumina e são transportados pela corrente sanguínea (BARTNESS et al., 2014; ZIMMERMANN, 2004).

Na condição de obesidade, o TAB se encontra hipertrófico (aumento do volume celular) e hiperplásico (aumento no número de células). Além disso, há uma desregulação na secreção de seus componentes metabólicos. As concentrações de adiponectina são diminuídas enquanto que as de adipocinas pró inflamatórias, tais como interleucinas e TNF α são aumentadas. Ainda há estresse do retículo endoplasmático, hipóxia, aumento de espécies reativas de oxigênio e ácidos graxos que culminam em citotoxicidade. Dessa forma, há aumento da morte dessas células, cujos espaços deixados são progressivamente ocupados por macrófagos (CINTI,

2005; KANDA et al., 2006; TRAYHURN, 2013; WEISBERG et al., 2003; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003).

A distribuição anatômica do TAB inclui, basicamente, depósitos intra-abdominais ou viscerais e depósitos subcutâneos (Figura 2). Essa distribuição varia entre os sexos, entre indivíduos, com o envelhecimento e com doenças. Além disso, os depósitos são funcionalmente diferentes, uma vez que armazenam e liberam ácidos graxos de forma distinta. A gordura central ou abdominal é frequentemente associada a um maior risco de desenvolvimento de resistência à insulina, hipertensão, aterosclerose, câncer e mortalidade. A gordura subcutânea armazena com maior eficiência os lipídios provenientes da dieta e é a principal fonte de leptina. Na obesidade, normalmente aumenta por meio de hiperplasia enquanto que a gordura visceral geralmente aumenta por hipertrofia (TCHKONIA et al., 2013).

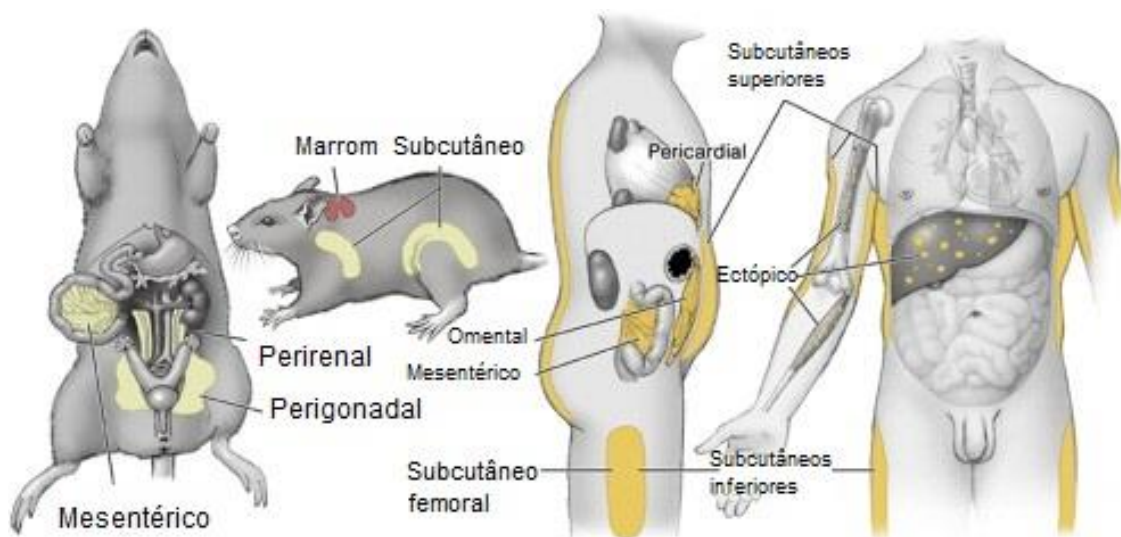


Figura 2 – Distribuição do tecido em roedores e em humanos. Adaptado de Tchkonja, et al. (2013).

O TAM possui macroscopicamente coloração marrom devido à abundante quantidade de mitocôndrias dos adipócitos multiloculares. Geralmente é encontrado em maior abundância em recém-nascidos (cerca de 5% da massa corporal) e também é encontrado em pequenas quantidades em adultos, principalmente em torno de órgãos internos. É um tecido bem vascularizado, também é innervado pelo SNAS, porém, possui como principal função a produção de calor (termogênese). A β -oxidação dos ácidos graxos nas mitocôndrias é o que promove a produção de calor que é regulada pelo SNAS (REHFELD; NYLANDER; KARNOV, 2017).

No processo de termogênese, a proteína UCP1, presente membrana interna das mitocôndrias das células do TAM, é responsável por transportar prótons provenientes das reações oxidativas do ciclo de Krebs e acumulados no espaço intermembranoso. Os ácidos graxos dessas reações se ligam à proteína que então desvia os prótons do complexo ATP sintetase o que faz com que a energia seja dissipada na forma de calor. Como o TAM possui grande quantidade de proteínas UCP1, é considerado, portanto o único órgão capaz de queimar gordura (CARPENTIER et al., 2018).

Ambos os tecidos, TAB e TAM, possuem características em comum, com armazenamento e liberação de lipídios. Dessa forma, foi proposta a teoria de transdiferenciação: em que os adipócitos brancos podem se diferenciar em adipócitos marrons para suprir necessidades termogênicas bem como os adipócitos marrons podem se tornar adipócitos brancos quando as células necessitam de maior capacidade de armazenamento em condições de balanço de energia positivo, como no caso da obesidade (SMORLESI et al., 2012).

3.4 Resistência à insulina

A insulina é um hormônio peptídeo secretado pelas células β do pâncreas em resposta ao aumento de glicose plasmática. Interage com seus receptores de membrana com atividade quinase e, dessa forma, promove auto fosforilação (adição de moléculas de fosfatos) de seu receptor e ativação de proteínas quinases intrínsecas de tirosina. Estas, por sua vez, fosforilam outras enzimas, tais como os chamados substratos de receptor de insulina (IRS) que dão continuidade a cascata de sinalização. A insulina possui como principal função a diminuição nas concentrações da glicose, que é utilizada pelas células de todos os tecidos. Os transportadores GLUT4, cuja ativação depende da insulina, são responsáveis pelo transporte da glicose na célula (BEALE, 2013; SAMUEL; SHULMAN, 2016).

O fígado, tecido adiposo e músculo são alvos predominantes da insulina, cuja ação primária é promover o metabolismo da glicose. Dessa forma, a insulina possibilita utilização da glicose (glicólise), síntese de glicogênio (glicogênese), gorduras (lipogênese) e proteínas. Adicionalmente impede que haja síntese de glicose

(gliconeogênese), quebra de glicogênio (glicogenólise) e de gordura (lipólise). Quando há excesso de glicose, esta é convertida em glicogênio ou ácidos graxos (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

Os mecanismos envolvidos na resistência das células à ação da insulina incluem alterações na produção e nas vias de sinalização desse hormônio, tais como mutações em genes que expressam proteínas envolvidas em alguma etapa da sinalização. Além disso, excesso de ingestão calórica é outro fator contribuinte. Lipídios, hormônios e leptina são alguns fatores circulantes que diminuem a sensibilidade de tecidos à ação da insulina e contribuem para a resistência. Dessa forma, quanto maior a massa de tecido adiposo, responsável pela secreção desses fatores, mais resistentes os tecidos se tornam. A resistência à insulina (RI) pode ser demonstrada principalmente quando a insulina, mesmo presente, é funcionalmente incapaz de promover a captação de glicose. A RI está presente em indivíduos com síndrome metabólica, obesos e principalmente em indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 2 (BEALE, 2013; BOUCHER; KLEINRIDDERS; RONALD KAHN, 2014).

Um mecanismo que contribui para a RI é a inflamação sistêmica. Sabe-se que na obesidade vários tecidos desenvolvem resposta inflamatória. Inicialmente, a expansão do tecido adiposo promove liberação de citocinas e outros sinais pró-inflamatórios, como o TNF α e interleucinas, que atraem macrófagos e que, por sua vez, ativam ainda mais mecanismos inflamatórios que interferem na via de sinalização da insulina. O fígado possui mecanismo semelhante com a diferença de que a resposta inflamatória se dá pelas células de Kupffer (DE LUCA; OLEFSKY, 2007).

3.5 Estresse oxidativo

Um átomo ou molécula pode possuir um elétron desemparelhado em sua última camada eletrônica e, portanto, é referido como radical livre, sendo esse não emparelhamento o que lhe proporciona alta reatividade. A formação dos radicais livres ocorre quando estes doam um elétron, tornando-se oxidados, ou recebem um elétron, tornando-se reduzidos, resultando assim das reações de oxido-redução. No entanto, algumas moléculas não possuem esses elétrons desemparelhados, e por serem, na maioria das vezes, resultantes do metabolismo do oxigênio (O₂) podem ser nominados

como espécies reativas do O_2 (ERO). Assim, ERO é um termo coletivo que pode incluir moléculas derivadas do O_2 radicais, como a hidroxila (HO^\bullet) e o superóxido ($O_2^{\bullet-}$), e não-radicaais, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). (FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, 1997; HALLIWELL, 1994).

As reações fisiológicas do metabolismo aeróbico do O_2 geralmente ocorrem na mitocôndria e consistem basicamente na redução tetravalente desta molécula (Figura 3) o que resulta na formação de H_2O e, conseqüentemente, radicais reativos mediadores para a transferência de elétrons como o $O_2^{\bullet-}$, a hidroperoxila (HO_2^\bullet), a HO^\bullet , um dos mais reativos, e o H_2O_2 (FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, 1997).

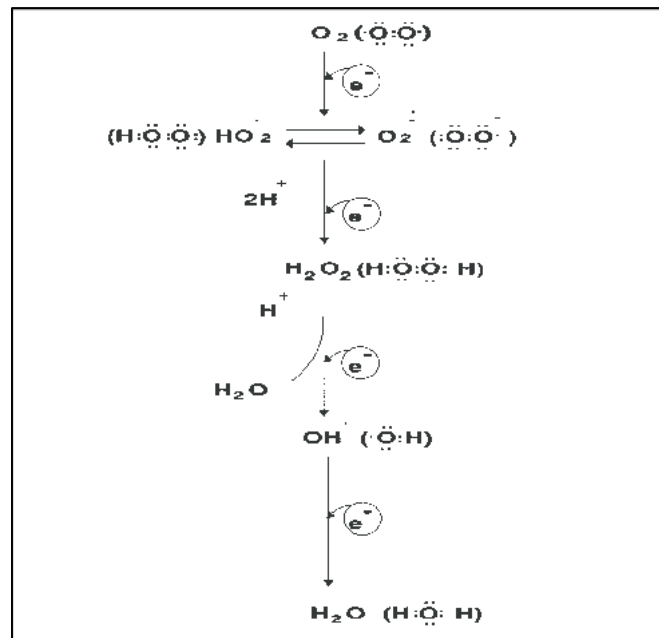
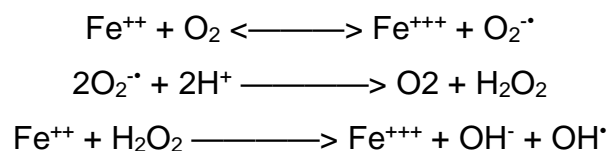


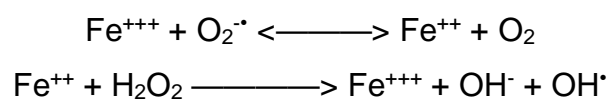
Figura 3 – Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2). Fonte: (FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, 1997).

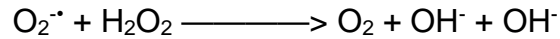
Também há a formação de HO^\bullet por meio das reações de Fenton e de Haber-Weiss com participação catalítica do íon ferro.

Reação de Fenton:



Reação de Haber-Weiss:





As EROs estão envolvidas em processos de lesão celular que incluem modificações no DNA, inativação de proteínas e destruição de membranas biológicas. Esta última ocorre quando há reação em cadeia de lipoperoxidação que pode ser iniciada principalmente pelo radical HO^{\cdot} ou radicais alcóxila (LO^{\cdot}) sendo que estes sequestram o hidrogênio do ácido graxo polinsaturado (AGP) da membrana celular formando o radical de carbono lipídico L^{\cdot} . Este radical resultante sofre rearranjo molecular para formar um dieno conjugado. Essa conformação reage com o oxigênio molecular para formar um radical reativo peroxílico lipídico (LOO^{\cdot}), que pode então abstrair H^{\cdot} de outra espécie lipídica para formar um hidroperóxido lipídico (LOOH) resultando em uma reação em cadeia da peroxidação lipídica (Figura 3) (BARBOSA et al., 2010; FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, 1997; HALLIWELL, 1994; HALLIWELL; GUTTERIDGET, 1984).

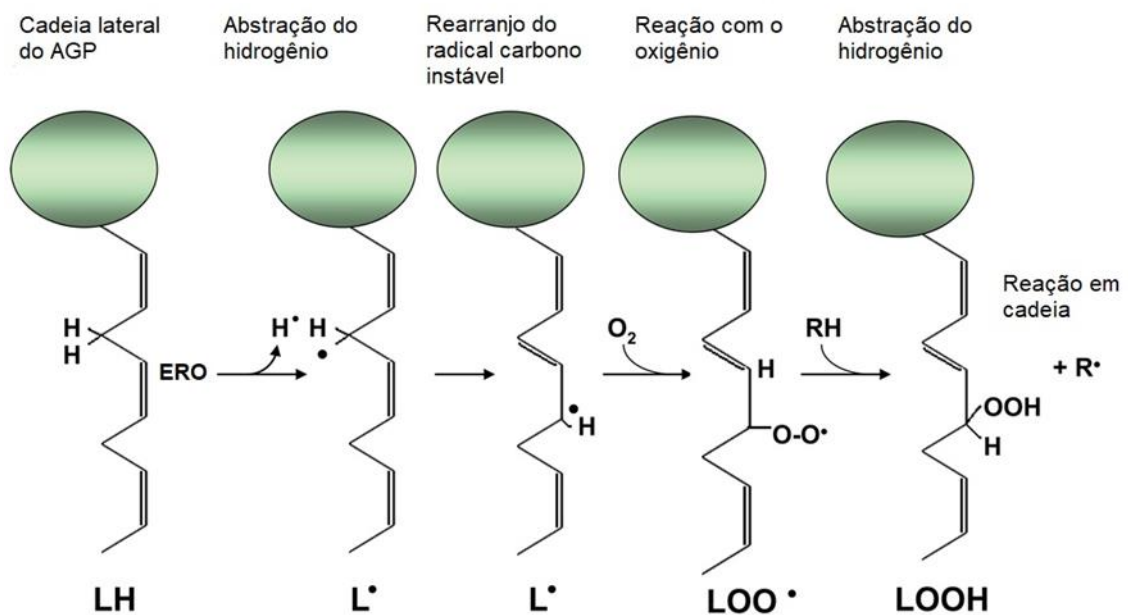


Figura 4 – Esquema da reação de lipoperoxidação. Adaptado de Leopold e Loscalzo, (2009).

A reação de lipoperoxidação também produz compostos como o malondialdeído (MDA). Derivado da ruptura dos ácidos graxos, pode ser utilizado como um biomarcador de lesão oxidativa em metodologias que avaliam a reação do MDA com o ácido tiobarbitúrico (TBA), cujo produto pode ser detectado por meio de leitura espectrofotométrica (BUEGE; AUST, 1978; FRANÇA et al., 2013).

Além de serem geradas em múltiplos compartimentos e por múltiplas enzimas dentro da célula tais como oxidases dos peroxissomos e enzimas citosólicas, cerca de 90% das EROs são formadas na mitocôndria. Isso ocorre por meio processo de fosforilação oxidativa, cuja oxidação de moléculas de NADH e FADH gera energia para o fluxo de prótons através da membrana mitocondrial interna onde há fosforilação de ADP pelas ATP sintetases. Como ilustrado na figura 4, moléculas de NADH provenientes do ciclo de Krebs, são inicialmente oxidadas no complexo I e fluem para o acceptor de elétrons chamado de Co-enzima Q. Elétrons provenientes do FADH no complexo II também fluem para esse acceptor que, por sua vez, doa elétrons ao citocromo b no complexo III. Estes elétrons são então passados para o citocromo c1 e, em seguida, transferidos ao citocromo c. Este, por sua vez, reduz o citocromo oxidase no complexo IV que reduz o O₂ molecular em H₂O (BALABAN; NEMOTO; FINKEL, 2005).

Nesses processos, uma pequena quantidade de elétrons é desviada da cadeia transportadora de elétrons (CTE) ficando então disponível para as moléculas de O₂ presentes serem reduzidas a O₂^{-•}. A formação desse radical também pode ocorrer quando há disfunções no complexo I, quando há transferência eletrônica reversa, onde a Co-enzima Q transfere os elétrons de volta para o complexo I ou quando o potencial de membrana se encontra excessivamente alto (BALABAN; NEMOTO; FINKEL, 2005; MCMURRAY; PATTEN; HARPER, 2016).

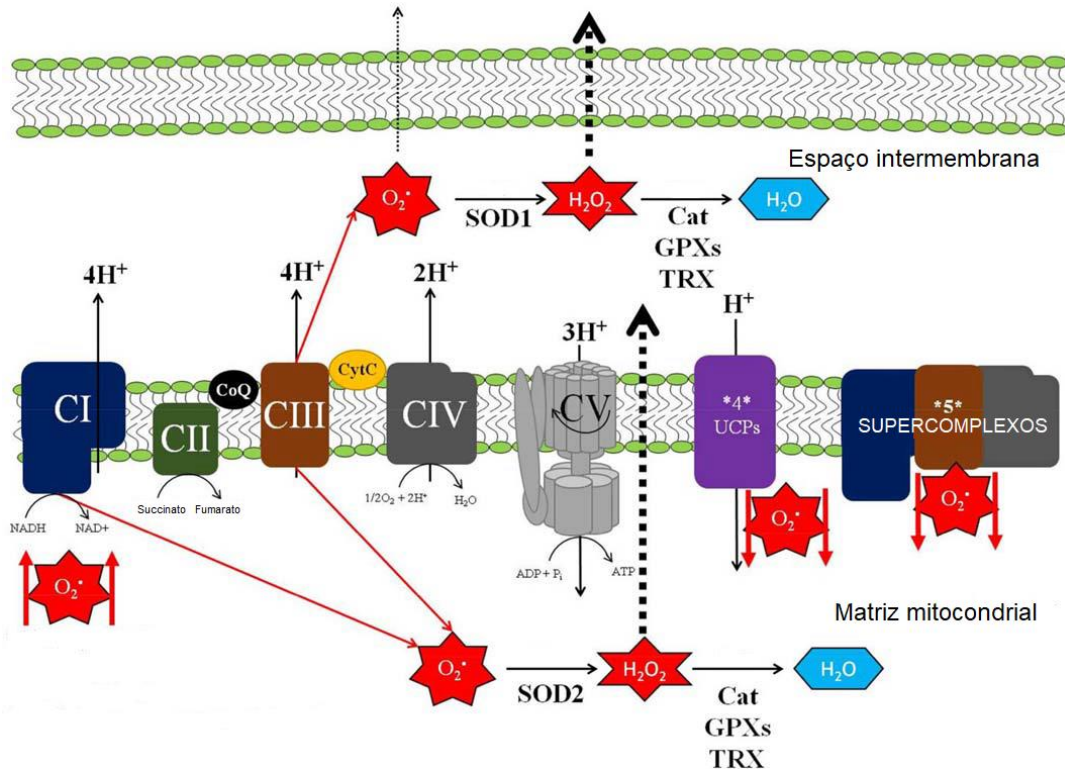


Figura 5 – Esquema da CTE e formação de radicais $O_2^{\bullet -}$. Adaptado de McMurray; Patten; Harper (2016).

A neutralização das ERO ocorre por meio da ação do sistema de defesa antioxidante como ilustrado na figura 5. Esse sistema pode atuar antes das ERO causarem lesão ou reparando a lesão ocorrida. No primeiro caso, são responsáveis a glutathiona reduzida (GSH), a superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona-peroxidase (GPX). Quando há lesão, a glutathiona-redutase (GR) e a GPX atuam nos devidos reparos. A neutralização do radical $O_2^{\bullet -}$ ocorre pela catalização da dismutação desse radical pela enzima SOD em H_2O_2 . Já a redução do H_2O_2 , ocorre pela ação da enzima CAT em H_2O e O_2 e por meio da atividade da GPX com a oxidação da GSH. A GSH possui capacidade redutora devido ao grupamento -SH presente em sua estrutura molecular e também pode ser oxidada a glutathiona dissulfeto (GSSG) quando há ação do agente oxidante. A GR, por sua vez, é capaz de reverter esse processo reduzindo a GSSG novamente a GSH (FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, 1997; PENG et al., 2014).

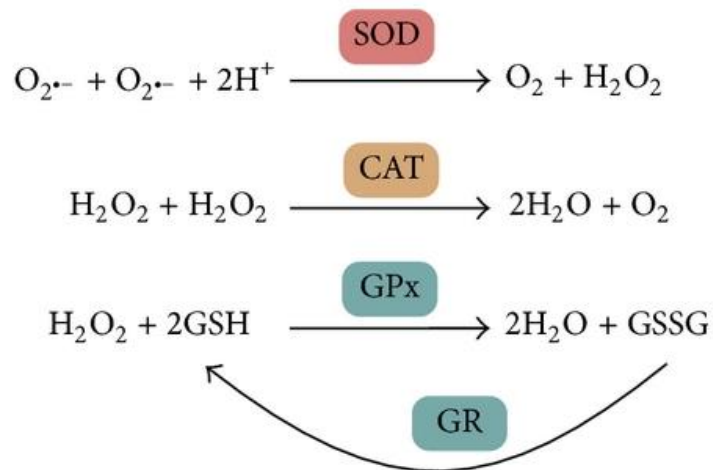


Figura 6 – Esquema do sistema antioxidante. Superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GPx), glutathiona reduzida (GSH), glutathiona dissulfeto (GSSG) e glutathiona redutase (GR). Adaptado de Peng et al., (2014).

Quando há um desequilíbrio entre a geração de EROs e a proteção antioxidante em favor da primeira e conseqüente geração de danos oxidativos excessivos há uma condição chamada de estresse oxidativo. Os danos oxidativos contribuem para o desenvolvimento de várias doenças humanas como câncer, doenças neurodegenerativas e até a obesidade (HALLIWELL, 2011). Estudos associam o aumento de EROs ao excesso de substratos energéticos em indivíduos obesos, uma vez que estes acarretam disfunção mitocondrial. Ainda, acredita-se que fatores ligados a resistência à insulina como as quinases JNK são reguladas e ativadas pelas EROs (MCMURRAY; PATTEN; HARPER, 2016).

Estudos indicam que estresse oxidativo no tecido adiposo acumulado leva a produção desregulada de adipocinas que também aumenta a produção de EROs sistêmicas e que isso medeia o desenvolvimento de síndrome metabólica associada à obesidade. Ainda sugere-se que o estresse oxidativo está direta e indiretamente associado à patogênese da resistência à insulina por meio da inibição dos sinais de insulina (FURUKAWA et al., 2004).

Outro fator importante para o processo de estresse oxidativo é o excesso de glicose e ácidos graxos livres (AGL) que são característicos em indivíduos obesos. Uma vez que há um excesso de glicose e AGL no interior das células, há uma maior oxidação destas moléculas culminando no aumento da geração de doadores de elétrons na CTE mitocondrial o que facilita o processo de doação de elétrons ao oxigênio molecular (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

Além disso, na condição de inflamação crônica da obesidade os adipócitos produzem citocinas como TNF α , interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) que são estimuladoras para a produção de oxigênio reativo por macrófagos o que, por outro lado, fazem com que haja um aumento na infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Assim, na obesidade, o estresse oxidativo pode contribuir para o estabelecimento de um ciclo vicioso que promove aumento da inflamação (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

Em indivíduos obesos é comum encontrar atividade reduzida de enzimas antioxidantes como a SOD, a CAT e a GPx quando comparados com pessoas saudáveis implicando em problemas de saúde associados (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). Além disso, há um aumento na lipoperoxidação nesses indivíduos por diversos mecanismos como aumento do consumo de oxigênio e consequente produção de EROs devido a um metabolismo do miocárdio aumentado. Ainda, uma dieta rica em lipídeos pode alterar o metabolismo do oxigênio, uma vez que as moléculas de AGL são vulneráveis a reações oxidativas e consequentemente podem levar a peroxidação lipídica (FRANÇA et al., 2013).

3.6 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

O fígado, considerado o segundo maior órgão e a maior glândula do corpo humano, é responsável pelo processamento e armazenamento de nutrientes absorvidos da dieta e produção de proteínas plasmáticas. Morfologicamente é composto por células epiteliais hepáticas, denominadas hepatócitos, circundadas por vasos capilares sanguíneos denominados sinusóides. Os hepatócitos são interconectados em lóbulos denominados lóbulos hepáticos. Além disso, a composição tecidual inclui tecido conjuntivo entre os lóbulos juntamente com o sistema vascular e secretor composto por veias, artérias, vasos linfáticos e ductos biliares que, por sua vez, convergem em espaços denominados porta (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Os hepatócitos são responsáveis pelas funções do órgão e em resposta a condições ambientais podem sofrer modificações na busca da homeostase. A obesidade é uma das alterações que desencadeia essas modificações. Assim, o

aumento de depósitos de gordura afeta o hepatócito de maneira que este passa a armazenar o excesso de lipídios no seu citoplasma, principalmente pelo excesso de glicose convertido a ácidos graxos e diminuição da exportação dos mesmos pelas VLDL. Essa condição é definida como esteatose hepática que, por sua vez, é caracterizada pela ocorrência de depósitos lipídicos em mais de 5% dos hepatócitos, consumo excessivo de álcool, drogas e o vírus da hepatite C (PAVLIDES; COBBOLD, 2015). Os depósitos formam vesículas lipídicas que podem ser classificadas em grandes (macrovesicular) e pequenas (microvesicular). A classificação da esteatose varia de acordo com a gravidade de 0 a 3 e de acordo com a porcentagem de vesículas lipídicas: grau 0 (normal) = < 5%; grau 1 (leve) = 5% - 33%; grau 2 (moderada) = 34% -66%; e grau 3 (grave) = > 67% dos hepatócitos contendo esteatose macrovesicular (KLEINER et al., 2005).

A esteatose hepática é uma das anormalidades presentes na Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica (DHGNA). Esta, por sua vez, abrange um amplo espectro de distúrbios hepáticos que começam com a acumulação de gordura no fígado, a esteatose, que pode desencadear processos de necrose e inflamação e evoluir para esteatohepatite, fibrose e até mesmo cirrose (WEISS; RAU; GEIER, 2014). Com prevalência global estimada em aproximadamente 25%, a DHGNA é geralmente assintomática, e pode ser evidenciada em exames de imagem e por meio de biópsia. Esta última permite a diferenciação da esteatose simples da esteatohepatite e da fibrose (GOMES; JARDIM; ALVES, 2014; PAVLIDES; COBBOLD, 2015; YOUNOSSI et al., 2016).

A DHGNA é intimamente relacionada com a síndrome metabólica e resistência à insulina o que influencia na regulação da homeostase no organismo. A resistência à insulina hepática desregula as funções anabólicas e catabólicas do fígado promovendo excesso de glicose, oxidação reduzida e acúmulo aumentado de lipídios. Este tem contribuição do aumento de AGL provenientes do tecido adiposo disfuncional e resistente à insulina. Esses AGL causam efeito lipotóxico que ativa vias inflamatórias envolvendo as células de Kupffer e que desencadeiam a fibrose e resistência à insulina no tecido. Somado a esses fatores, se não houver bloqueio completo da lipólise no tecido adiposo, ocorre hidrólise aumentada de triglicerídeos e maior quantidade de AGL disponíveis para captação pelo fígado (CUSI, 2012; HASHIMOTO; TANIAI; TOKUSHIGE, 2013; LEAVENS; BIRNBAUM, 2011; YKI-JÄRVINEN, 2014).

Conforme a DHGNA evolui é preocupante o fato de que o indivíduo venha a desenvolver carcinoma. Os mecanismos biológicos envolvidos na evolução da doença não estão bem definidos, mas, estudos relacionam a falha na regeneração do tecido devido a peroxidação lipídica aumentada e lipotoxicidade causada por ácidos graxos além de uma maior produção de espécies reativas de oxigênio que danificam a célula (TARIQ; GREEN; HODSON, 2014; YOUNOSSI et al., 2015).

3.7 Tratamento da obesidade

Diversas formas de tratamento são bem estabelecidas para pacientes obesos. A primeira delas é a mudança do estilo de vida que deve ser apoiada por meio de aconselhamento e baseada em terapias, dieta, atividade física e mudança do comportamento (RODRIGUEZ-CRISTOBAL et al., 2017). Adicionalmente, a prática de exercícios físicos associada a mudanças nos hábitos alimentares é um conjunto eficiente na diminuição do peso em diferentes faixas estarias além de possibilitar diminuição dos riscos associados à patologia (BEAVERS et al., 2014; ROSS et al., 2015; SWIFT et al., 2013).

Se o indivíduo não obtém sucesso pode-se optar pelo uso de fármacos relacionados à perda de peso. Em últimos casos e mais imediatamente efetivo é possível realizar procedimento cirúrgico, conhecido como cirurgia bariátrica que consiste em modificações na cavidade gástrica ou trato intestinal a fim de diminuir a ingestão e a absorção de alimentos (KUSHNER, 2013; MARTIN; MANI; MANI, 2015).

A prática de exercício físico, associada ou independente das outras formas de tratamento tem se mostrado um método eficaz para o gasto calórico, perda de peso, aumento de força muscular, melhora no controle glicêmico, redução do acúmulo de gordura e redução do risco de doenças cardiovasculares. É um método não invasivo, efeitos colaterais como lesões articulares podem ser evitados e, quando possui, seus custos são relativamente baixos (ANDERSON et al., 2016; COLBERG et al., 2016; HOUGHTON et al., 2017; HUANG et al., 2017; TIKKANEN-DOLENC et al., 2017). Esse método também é indicado para indivíduos portadores de resistência à insulina, uma vez que promove aumento da captação de glicose por meio da atividade muscular. Também tem se mostrado eficaz na redução de lipídios hepáticos,

circunferência da cintura e IMC (ARAUJO et al., 2016; HASHIDA et al., 2016; HOUGHTON et al., 2017; KAPRAVELOU et al., 2015; MOTAHARI-TABARI et al., 2015; QI et al., 2016; RAO et al., 2013; ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017).

O exercício físico tem se mostrado, por si só, eficiente na redução EROs a longo prazo. Embora em excesso as EROs sejam tóxicas ao organismo, são importantes na sinalização para a ativação do sistema antioxidante, e o exercício físico promove essa ativação ao aumentar a demanda de O₂. As espécies reativas de oxigênio geradas durante a contração muscular têm um papel fisiológico na adaptação ao exercício. Baixas concentrações de EROs, induzem a expressão de enzimas antioxidantes e outros mecanismos de defesa sugerindo que exposições frequentes ao exercício possibilitam menos dano oxidativo uma vez que ocorre uma resposta adaptativa que resulta dos efeitos cumulativos de repetidas sessões de exercício (GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VIÑA, 2008; PESTA; RODEN, 2017).

É importante ressaltar que a prescrição de exercícios deve ocorrer conforme o condicionamento físico, sendo geralmente aconselhados exercícios de baixo impacto e intensidade leve. Também se deve levar em consideração que excesso de peso facilita a ocorrência de lesões ortopédicas, e também que a sobrecarga mecânica no corpo pode promover ainda mais alterações posturais da coluna vertebral e dos pés em obesos, sendo que esses indivíduos possuem maiores dificuldades nas atividades locomotoras (CALVETE, 2004).

3.8 Vibração do corpo inteiro (VCI)

Tal como exposto, atividades físicas têm sido uma estratégia bastante utilizada e efetiva no tratamento da obesidade e suas comorbidades, pois baseia-se em movimentos corporais produzidos pela musculatura que aumentam o gasto energético. Um tipo de atividade é a vibração corporal que atua como auxiliar no treinamento e reabilitação de força, flexibilidade, resistência e potência. A plataforma vibratória é um equipamento que vem ganhando popularidade em academias e clínicas fisioterapêuticas, capaz de gerar essas vibrações, uma vez que produz movimentos oscilatórios e repetitivos e que podem ser regulados manualmente

(CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985; HALLAL; MARQUES; GONÇALVES, 2010; OLIVEIRA et al., 2011; SILVA; SCHNEIDER, 2011).

Inicialmente, a plataforma vibratória foi criada com intenção de evitar a perda muscular e óssea causada pela ausência da força gravitacional em que os astronautas eram submetidos no espaço (BOARO et al., 2011; SILVA et al., 2015). Para fins terapêuticos, a utilização da vibração corporal já existia na antiga Grécia com o objetivo de recuperar lesões e passou a ser investigada no final do século XIX, na década de sessenta, pelo médico John Harvey Kellogg, o cientista alemão W. Biermann e o cientista russo Vladimir Nazarov. Com o passar do tempo, as plataformas vibratórias se tornaram uma alternativa para indivíduos impossibilitados de realizar atividades físicas, como idosos e pessoas com distúrbios neurológicos (BOARO et al., 2011).

O exercício de vibração é uma oscilação forçada, onde a energia é transferida de um atuador (o dispositivo de vibração) para um ressonador (o corpo humano). A plataforma vibratória representa um atuador, onde a vibração pode ser tridimensional nas direções vertical, frontal e sagital. A vibração produzida é chamada de oscilação sinusoidal sendo que a frequência de vibração representa o número de vezes de repetição do movimento (ciclos) por segundo cujos valores são expressos em hertz (Hz) enquanto que a amplitude representa o deslocamento das ondas provocadas pelo movimento. Essas variáveis em conjunto representam a intensidade da vibração produzida pelo aparelho que podem variar de 15 Hz a 60 Hz e amplitudes de 1 mm a 10 mm alcançando aceleração de até 15 g (CARDINALE; BOSCO, 2003; CARDINALE; WAKELING, 2005; OH et al., 2014).

O corpo posicionado sobre a plataforma vibratória está sujeito a uma carga resultante do próprio peso adicionado à gravidade em conjunto com a aceleração da vibração e, portanto, é acelerado causando uma força reativa dentro e fora do corpo. Além disso, a vibração dissipada pelo corpo pode sofrer efeito de ressonância, isto é, uma amplificação na amplitude dentro do ressonador (corpo) que poderia causar danos aos tecidos. Entretanto, o sistema muscular atua no amortecimento dessas oscilações sendo assim, a quantidade de energia de vibração transmitida depende da rigidez e amortecimento musculoesqueléticos (CARDINALE; WAKELING, 2005; OH et al., 2014; RITTWEGGER, 2010).

A vibração produzida é dissipada pelo corpo do indivíduo e promove a contração muscular ocasionando alterações no comprimento musculotendíneo. Esse

estímulo é detectado por receptores sensoriais no fuso muscular e pelo Órgão Tendinoso de Golgi (OTG) e, por sua vez, é transmitido pelas fibras aferentes do tipo Ia, que provém do fuso muscular, e do tipo Ib, que provém do OTG, para os motoneurônios α eferentes. Por fim, estes causam uma contração reflexa do mesmo músculo que originou o sinal, caracterizando assim, o reflexo tônico de vibração (MUSUMECI, 2017).

Alguns estudos vêm sendo realizados para investigar os efeitos causados pelo uso da plataforma vibratória. Alvarez-Alvarado e colaboradores (2017), avaliaram o efeito da vibração corporal exercida por exercícios dinâmicos sob plataforma vibratória na função arterial e força muscular em mulheres adultas, obesas e sedentárias por um período de 6 semanas. Esses autores encontraram melhora significativa na rigidez arterial (aórtica, da perna e sistêmica), na pressão sanguínea e aumento na força muscular das pernas. Corroborando com esses resultados Figueroa e colaboradores (2012), encontraram diminuição da rigidez arterial sistêmica em mulheres obesas e sugeriram que o tratamento com plataforma vibratória pode beneficiar a função arterial e a força muscular em indivíduos com baixo condicionamento físico e que não podem realizar exercícios convencionais.

Outro estudo avaliou a utilização de plataforma vibratória associado com uma dieta de restrição calórica o que resultou em uma melhora na sensibilidade à insulina promovida pelo treino na plataforma quando comparado com a dieta sozinha. O tratamento foi executado 3 vezes por semana durante um período total de 8 semanas com frequência de 30 Hz. Cada sessão teve duração de 20 min sendo 1 minuto de vibração alternado com 1 minuto de repouso (BELLIA et al., 2014).

Além disso, outra pesquisa comparou o treino aeróbico com o treino de vibração corporal em mulheres obesas de meia idade, ambos associados com uma dieta para perda de peso prescrita por nutricionistas. O treino de vibração corporal nesse estudo durou 9 meses, sendo sessões de uma vez por dia e 5 vezes por semana. Os resultados sugeriram que o tratamento de vibração em conjunto com o programa de dieta, é tão eficaz quanto o exercício aeróbico com um programa de dieta na redução do peso corporal (NAM et al., 2016).

Já em um modelo animal, o treino de vibração corporal aplicado 15min / dia, durante 5 dias por semana, com duração total de 6 semanas e com frequências de 5,6 ou 13 Hz a camundongos obesos, promoveu melhora no desempenho do exercício e fadiga além de prevenir a acumulação de gordura e alterações bioquímicas

associadas à obesidade. Ressalta ainda que este treino pode ser efetivo para a promoção e prevenção da saúde especialmente para a população obesa que não tolere exercícios intensos no início do tratamento (HUANG et al., 2014).

Outro experimento com animais envolvendo camundongos modificados geneticamente e resistentes à insulina constatou que a plataforma vibratória possibilitou melhora na resistência à insulina, atenuação de marcadores de estresse oxidativo e melhora na esteatose hepática. Os autores atribuem a essa melhora entre outras coisas, a diminuição da expressão da proteína SREBP1c que é um fator de transcrição que regula a expressão de genes responsáveis pelo controle da síntese de ácidos graxos e colesterol (LIU et al., 2016).

Cristi-Montero e colaboradores (2013) revisaram sobre a eficácia do tratamento na perda de peso e concluíram que esta é promovida por inibição da adipogênese, redução da massa gorda, aumento do gasto energético e aumento da massa muscular. Esses autores concluem que o treino de vibração corporal parece ser um método seguro e benéfico principalmente no que diz respeito à massa muscular.

Evidentemente, estudos já relatam os benefícios do tratamento com plataforma vibratória no perfil bioquímico tanto de humanos como animais obesos, entretanto existem variados modelos quanto à frequência e ao tempo de aplicação, além de dados relativamente escassos na literatura. Nesse sentido, o presente estudo pretende entender os efeitos que a plataforma vibratória possa causar no perfil bioquímico e morfológico, relacionados às disfunções em um modelo de obesidade hipotalâmica, na tentativa de contribuir com os achados da literatura e com aplicações desse método terapêutico para melhorar a qualidade de vida de populações obesas.

4. METODOLOGIA

A metodologia utilizada na presente pesquisa está descrita na metodologia do artigo científico no item 5 (RESULTADOS E DISCUSSÃO).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção contempla os resultados da pesquisa, os quais serão apresentados e discutidos no formato de um artigo científico que será enviado para publicação na revista *Physiology & Behavior*, cujas normas estão anexadas nesta dissertação (ANEXO 2).

Artigo. Vibração de corpo inteiro em ratos obesos: perfil bioquímico, estresse oxidativo do fígado e morfologia dos tecidos adiposo e hepático

**VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO EM RATOS OBESOS: PERFIL BIOQUÍMICO,
EXTRESSE OXIDATIVO DO FÍGADO E MORFOLOGIA DOS TECIDOS ADIPOSE
E HEPÁTICO**

Bárbara Zanardini de Andrade^a, Sara Cristina Sagae^a, Ana Tereza Bittencourt
Guimarães^a, Ana Claudia Felicio Poncio^a, Gabriela Alves Bronczek^d, Gabriela
Moreira Soares^b, Camila Maria Toigo de Oliveira^a, Mariana Laís Boaretto^a, Jhyslayne
Ignacia Hoff Nunes Maciel^a, Rose Meire Costa^a, Gladson Ricardo Flor Bertolini^a e
Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro^a

^a Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná –
Cascavel, PR 85819-110, Brasil

^b Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades, Instituto de Biologia,
Universidade Estadual de Campinas - Campinas, SP 13083-864, Brasil

Autor correspondente: Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

E-mail: lucineia.cr@gmail.com

Universidade Estadual do Oeste do Paraná,

Campus Cascavel, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas.

Rua Universitária, 2069 / Clínica de Fisioterapia, JD Universitário

85819110 - Cascavel, PR – Brazil

Telefone: +55 (45) 3220-7405

Resumo

A Vibração de Corpo Inteiro (VCI) ganhou notoriedade nas áreas de, reabilitação, esportes e *fitness* pois pode aumentar a força, flexibilidade e resistência. Estudos também mostraram que a VCI pode diminuir a adipogênese em ratos e massa gorda em humanos, no entanto, os mecanismos fisiológicos subjacentes a esses efeitos ainda não estão claros. Neste estudo, investigamos o efeito da VCI em parâmetros fisiológicos usando o modelo de glutamato monossódico (MSG) de obesidade. Especificamente, medimos os níveis plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos, homeostase glicêmica, estresse oxidativo hepático, deposição de gordura no fígado e tecido adiposo de ratos controle e obesos MSG que foram expostos a VCI em uma plataforma vibratória (frequência de 60 Hz, amplitude de 2 mm, três vezes / semana, 10 min / dia, durante oito semanas, de PN80 a PN136). Nos animais MSG, a VCI induziu um aumento adicional nos triglicéridos do sangue e nos triglicéridos e lipoperoxidação hepáticos além de uma redução na atividade da enzima catalase hepática (CAT) em comparação com os animais controle. Nenhum parâmetro dos animais controle foi alterado pela VCI. Apesar de não haver redução no peso da gordura, os adipócitos dos ratos obesos apresentaram heterogeneidade na área celular promovida pela VCI. Em conjunto, nossos resultados sugerem que a VCI não melhora ou reverte os efeitos induzidos pelo MSG. Além disso, a VCI promove um aumento da lipoperoxidação hepática e nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos induzidas pela obesidade. Associados a diferenças no aspecto morfológico dos adipócitos, esses resultados sinalizam uma alteração no metabolismo lipídico induzida pela VCI, não sendo indicada e / ou eficiente, na frequência, amplitude e periodicidade aplicadas, como tratamento das alterações fisiológicas induzidas pela obesidade.

Palavras chave: Vibração de Corpo Inteiro, obesidade, adipócitos, fígado, estresse oxidativo

1. Introdução

A obesidade resulta do desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia que leva a um acúmulo excessivo de gordura corporal [1]. Essa disfunção promove alterações fisiológicas e morfológicas em vários órgãos envolvidos na manutenção da homeostase, [2], podendo levar ou agravar comorbidades como a síndrome metabólica [1,3]. Além disso, o aumento do tecido adiposo unilocular ou branco (TAB) observado com a obesidade pode alterar o metabolismo celular, o que pode contribuir para o aumento do conteúdo lipídico hepático e levar à esteatose hepática, além de induzir resistência periférica à insulina [2]. Ademais, indivíduos obesos

freqüentemente apresentam vias oxidativas alteradas, resultando em um desequilíbrio entre a proteção antioxidante e a geração de moléculas reativas capazes de produzir dano celular [4,5].

O exercício físico representa um dos tratamentos alternativos mais eficientes para a obesidade, com a vantagem de ser um método de baixo custo e não invasivo [6,7]. Considerada uma modalidade de exercício físico, a Vibração de Corpo Inteiro (VCI) consiste em vibrações transmitidas ao corpo posicionado sobre um equipamento vibratório. Essas vibrações são geralmente sinusoidais, com grande diversidade de parâmetros como freqüência, amplitude, aceleração e duração. Além disso, eles ativam os músculos esqueléticos pelo reflexo de vibração tônica, que induz rápidas contrações involuntárias na tentativa de amortecer as ondas de vibração [8].

Além dos efeitos positivos observados em indivíduos saudáveis, através do aumento da força e da força muscular, a VCI também se mostrou benéfica para indivíduos com vários problemas de saúde, como esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e osteoartrite [9]. Dentro do contexto da obesidade, a VCI é capaz de aumentar o controle glicêmico, promover a liberação do hormônio do crescimento (GH), que geralmente é reduzido em indivíduos obesos, e reduzir a gordura corporal [10]. Em modelos animais de obesidade, como a dieta hiperlipídica ou camundongos geneticamente modificados (db / db), o exercício de VCI promoveu redução dos depósitos de gordura, melhora na resistência à insulina, redução do estresse oxidativo e esteatose hepática [11,12].

A administração de glutamato monossódico (MSG) durante a infância é um modelo animal bem estabelecido de obesidade que, além da obesidade [13–15], também induz elevação dos triglicerídeos plasmáticos [14] e deposição de gordura no fígado [16]. Efeitos benéficos de diferentes modalidades de exercício em parâmetros fisiológicos foram avaliados usando o modelo de obesidade MSG [17–21]. No entanto, não há relatos de como o exercício de VCI pode afetar as mudanças fisiológicas observadas no contexto da obesidade induzida por MSG. Assim, neste estudo, avaliamos como o exercício de VCI pode afetar os perfis bioquímicos, atividade hepática antioxidante e morfologia do tecido hepático e adiposo de ratos *Wistar* obesos por MSG.

2. Metodologia

2.1 Animais e indução da obesidade

Todos os experimentos relatados neste estudo foram conduzidos de acordo com a legislação nacional e internacional [diretrizes do Conselho Nacional de Experimentação

Animal (CONCEA) e da Política de Atenção Humanitária e Uso de Animais de Laboratório (Política de PHS)] e com a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (protocolo nº 08/18). Do dia pós-natal (PN) 1 ao PN5, ratos Wistar machos (n = 38) receberam diariamente injeções subcutâneas de MSG (4 mg.g⁻¹ de peso corporal, grupo MSG) ou salina equimolar (12,5%) (1,25 mg. g⁻¹ de peso corporal, grupo Controle (CTL)) [22]. Após o desmame (PN21), os machos de ambos os grupos foram alojados aos pares e divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais: animais não submetidos a VCI, MSG-SED (MSG Sedentário) e CTL-SED (Controle Sedentário) e animais exercitados com VCI, MSG-VB (MSG Vibração) e CTL-VB (Controle Vibração). Todos os animais foram alojados em gaiolas padrão (41 cm de comprimento x 34 cm de largura x 17 cm de altura) a uma temperatura constante (22 ± 1 °C), em ciclo claro-escuro de 12h-12h e acesso livre à água e ração de laboratório padrão (BioBase, Santa Catarina, SC, Brasil). O consumo alimentar e o peso corporal foram medidos semanalmente desde o desmame (PN21), até o final do experimento, PN142, para acompanhar o ganho de peso e a ingestão alimentar. O desenho experimental é mostrado na Fig. 1.

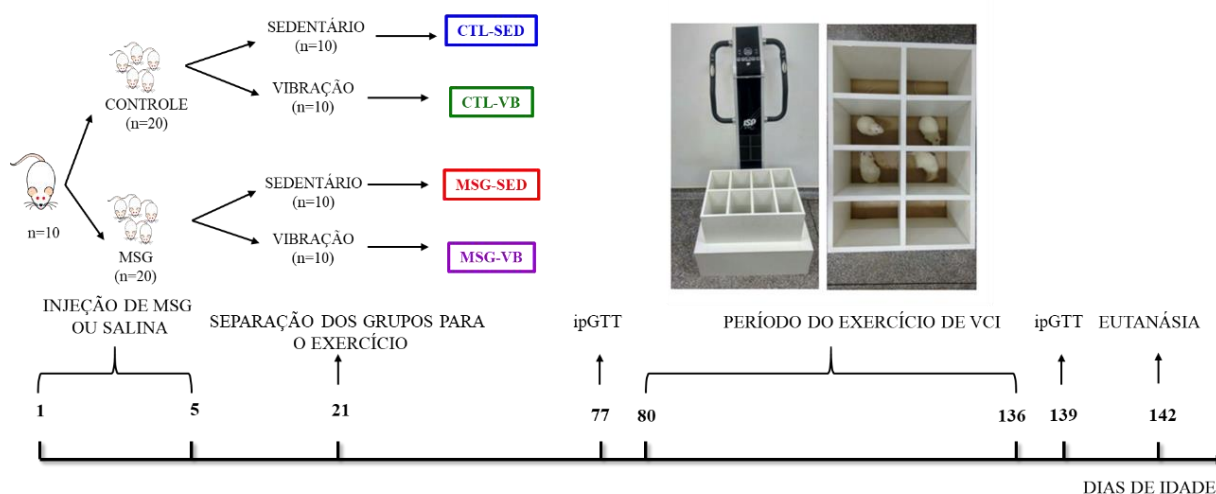


Figura 1 – Esquema representativo com a linha do tempo das etapas realizadas no experimento. **CTL-SED**: Controle Sedentário; **CTL-VB**: Controle Vibração; **MSG-SED**: MSG Sedentário; **MSG-VB**: MSG Vibração.

2.2 Vibração de corpo inteiro (VCI)

O protocolo utilizado foi adaptado de um estudo anterior [23] que consiste na Vibração de Corpo Inteiro (VCI) em uma plataforma Vibro Oscilatória triplanar, (60 Hz e vibrações alternadas com uma amplitude de 2 mm, por 10 min, três vezes por semana em alternativa dias, durante oito semanas (PN80 a PN136).

Para contenção dos animais sob a plataforma e realização simultânea do treinamento, um aparelho com oito divisórias foi confeccionado em painel de fibras brancas de média densidade (MDF) (compartimentos de 13 cm de largura, 19 cm de comprimento e 25 cm de altura [24]) (Fig. 1). Os animais foram alternados nos compartimentos no sentido horário e em cada sessão de treinamento, a fim de minimizar possíveis diferenças nos padrões de vibração nas várias áreas da plataforma.

2.3 Teste Intraperitoneal de Tolerância à Glicose e coleta de sangue para dosagem de insulina

O Teste Intraperitoneal de Tolerância à Glicose (ipGTT) foi realizado 48 horas antes do primeiro dia do exercício VCI (PN77) e 48 horas após o último dia do exercício de VCI (PN139) (Fig. 1). O ipGTT foi realizado após oito horas de jejum e consistiu em pequeno corte na cauda dos animais seguido pela coleta de amostras de sangue para medir a glicose com o auxílio de um glicosímetro da marca Accu Chek (Roche Diabetes Care Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brasil). O sangue foi coletado em jejum (tempo 0) e 15, 30, 60 e 90 min após a injeção ip de uma sobrecarga de glicose (2 g.kg^{-1} de peso corporal). Amostras de sangue adicionais foram coletadas com capilares de vidro heparinizados e, em seguida, centrifugadas a $4 \text{ }^\circ\text{C}$, e 12.000 G por 10 min. O sobrenadante foi armazenado em freezer a $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ para posterior dosagem de insulina por radioimunoensaio [25].

2.4 Eutanásia e coleta de material biológico

No dia PN142, o peso corporal (g), o comprimento nasal-anal (cm) e o índice de Lee ($\sqrt[3]{\text{peso corporal} / \text{comprimento nasal-anal} \times 1000}$) [26] foram medidos. Os animais foram então dessensibilizados numa câmara de dióxido de carbono (CO_2) e depois eutanasiados por decapitação. O sangue foi coletado em tubos heparinizados e centrifugado a $4 \text{ }^\circ\text{C}$, e 12.000 G por 10 min para mensurar as concentrações plasmáticas de colesterol total (COL) e triglicérides (TG). O fígado, baço, rim direito e esquerdo, coração, pâncreas e gorduras retroperitoneal, perigonadal e marrom foram removidos, pesados e normalizados para g.100 g^{-1} de peso corporal.

2.5 Extração de lipídios, determinação de colesterol total e triglicerídeos plasmáticos e hepáticos

Aproximadamente 500 mg do lóbulo medial esquerdo do fígado foram coletados e armazenados a $-80 \text{ }^\circ\text{C}$. As amostras analisadas foram descongeladas e, em seguida, os lipídios foram extraídos pelo método Folch [27]. O extrato foi evaporado e depois diluído em

isopropanol. Lípidos extraídos do fígado e do plasma foram armazenados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. O COL e o TG foram determinados pelo método colorimétrico, de acordo com as instruções do fabricante (Bioliqid).

2.6 *Quantificação de biomarcadores de estresse oxidativo*

Fragments de aproximadamente 100 mg do fígado foram homogeneizados em tampão Tris HCl (50 mM, pH 7,4). O homogenato resultante foi centrifugado a 12.000 G por 10 min, a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o sobrenadante foi congelada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e utilizado para determinação de biomarcadores de estresse oxidativo.

2.6.1 *Dosagem proteica*

A quantificação de proteína das amostras foi determinada pelo método de Bradford, utilizando albumina de soro bovino como padrão [28]. Todas as amostras foram normalizadas para $1\text{ mg de proteína} \cdot \text{mL}^{-1}$

2.6.2 *Determinação da substância reativa ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)*

A determinação de TBARS foi realizada para quantificação indireta de peróxidos, refletindo a intensidade da peroxidação lipídica (LPO) [29]. Para tanto, utilizou-se o método do ácido tiobarbitúrico (TBARS) [30], realizando comparações de absorbância com a curva padrão de malondialdeído (MDA), principal subproduto celular da peroxidação lipídica.

Para preparação da amostra, o meio contendo alíquota de $0,33\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ de proteína, da amostra em ácido tricloroacético (TCA) 6,7% em volume final de 180 μL , foi agitado em vórtex, acondicionado em banho de gelo por 5 min e centrifugado por 5 min a 12.000 G e a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Para a dosagem das substâncias reativas ao TBARS, 40 μL do sobrenadante, assim como de diferentes concentrações de MDA, foram adicionados em microplaca, em triplicata, com meio de reação contendo 21,42 mM de TBA, 17,86 mM de NaOH, 0,73 M de TCA, 0,032 mM de BHT, etanol 3% tampão PBS. A leitura da reação foi realizada à $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, após 60 min de incubação a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, em uma absorbância de 535 nm. Os resultados da peroxidação lipídica foram expressos em $\text{nmol MDA} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg de proteína}$.

2.6.3 *Atividade da enzima superóxido dismutase (SOD)*

A atividade da SOD foi determinada de acordo com o método descrito por Crouch Crouch et al. (1981) [31], com modificações. O princípio dessa análise consiste em quantificar

o complexo formado entre o superóxido e azul de tetrazolium (NBT), mensurada a 560 nm durante 1,5 hora. Uma alíquota de 0,75 mg . mL de proteína⁻¹ dissolvida em etanol 25% foi preparada em volume de 800 µL e centrifugada a 12.000 G (4 °C), durante 20 min. A partir do sobrenadante, o meio de reação foi preparado em microplaca de 96 poços, em triplicatas, e volume final de 200 µL, contendo 0,1 mg de proteína.mL⁻¹, 0,09 mM de NBT, 0,015 mM de EDTA, 34,78 mM de sulfato de hidroxilamina, 79 mM de tampão carbonato de sódio pH 10,2. A leitura da placa foi realizada a 22 °C. A expressão da unidade de SOD foi dada em U . min⁻¹ . mg de proteína⁻¹

2.6.4 Atividade da enzima catalase (CAT):

A atividade da CAT foi acompanhada pelo decréscimo da absorbância a 240 nm [32], a partir do princípio de dismutação do peróxido. 3 µL das amostras normalizadas foram pipetadas em microplacas para leitura em espectrometria em ultravioleta, e adicionados 297 µl do sistema de reação (2,5 ml de Tampão Tris-HCl (1,0 M), EDTA (5,0 mM, pH 8,0)); 47,32 ml de água deionizada e 70 µl de H₂O₂). Posteriormente, a absorbância foi mensurada a 240 nm, por 2 min em intervalos de 10 segundos. Os resultados da atividade da enzima catalase foram expressos em mmol . min⁻¹ . mg de proteína⁻¹.

2.7 Histologia

Para a análise morfológica, amostras de aproximadamente 4 mg da gordura retroperitoneal, perigonadal e marrom da região escapular e do lobo lateral esquerdo do fígado foram coletadas e fixadas em solução de Metacarn (metanol a 70%, clorofórmio a 20% e ácido acético glacial 10%) durante 24 horas. Em seguida, foram condicionados em álcool a 70%, para posterior processamento histológico. Amostras de tecidos armazenados foram submetidas a desidratação em bateria alcoólica, diafanização em álcool n-butílico, inclusão em parafina histológica. Em seguida, lâminas histológicas com cortes de 5 µm de espessura foram confeccionadas e coradas com Hematoxilina e Eosina (HE) e analisadas por microscopia de luz, sendo observadas as características morfológicas padrão dos tecidos

Para as análises morfométricas do tecido adiposo, as lâminas foram fotomicrografadas obtendo-se 10 fotos por corte e, com o programa Image Pro Plus 6.0, foi mensurada a área de 100 adipócitos por animal nos tecidos adiposo retroperitoneal e perigonadal e, realizada a contagem de núcleos no tecido adiposo marrom. Ainda, foi estimada a porcentagem de lipídeos no tecido adiposo marrom com o auxílio do programa GIMP 3.0.

Para a verificação de esteatose hepática, foi realizada a avaliação qualitativa com base em um escore para doença hepática gordurosa não alcoólica, em que a esteatose é classificada por meio da porcentagem de hepatócitos que contém gotículas lipídicas, onde < 5% (grau 0); 5% a 33% (grau 1); > 33% a 66% (grau 2) e > 66% (grau 3) [33]. Para demonstração da morfologia do tecido foram fotomicrografados cortes representativos de cada grupo e apresentados na forma de pranchas morfológicas.

2.8 Análise estatística

Os dados foram expressos e analisados por meio da estatística descritiva e inferencial nos programas R 3.5.1 e Statistica 7.0. Os dados *outliers* foram avaliados pela distância de Cook e excluídos [34].

Para a escolha do teste estatístico apropriado, os dados foram avaliados quanto a normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (teste de Bartlett) e, quando as hipóteses foram aceitas, foi avaliada a área sob a curva (AUC) pelo teste t para amostras independentes, nos dados do período pré-exercício; no período pós-exercício e após a eutanásia, analisamos pelo teste de Anova de duas vias seguido pelo teste post-hoc Least Significant Difference (LSD). Quando não foram aceitas as hipóteses de normalidade e homocedasticidade para os dados, no período pré-exercício, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney-U e, nos dados pós-exercício e pós-eutanásia, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Além disso, essas variáveis foram avaliadas pelo teste Anova para medidas repetidas, seguida pelo teste post hoc LSD entre os grupos, em caso de significância.

As variáveis significativas analisadas a priori foram unidas em matrizes e analisadas pela Análise de Componentes Principais (PCA). A PCA define as cargas fatoriais, que são correlações lineares (Pearson) de cada variável com a composição fatorial, sendo o fator uma nova variável definida pelo conjunto de cargas fatoriais. As cargas fatoriais resultantes dos componentes principais foram avaliadas por Anova de duas vias, seguida pelo teste post hoc LSD. Em todos os casos, o nível de significância adotado foi de 5%.

3. Resultados

3.1 Efeito do exercício de VCI sobre parâmetros corporais

A obesidade induzida por MSG resultou em uma redução do peso corporal dos grupos MSG-SED e MSG-VB, quando comparados aos grupos CTL-SED e CTL-VB (principal efeito do MSG, $F_1 = 47,02$; $p < 0,01$). Por outro lado, o exercício de VCI não alterou o peso corporal

(efeito principal da Vibração, $F_1 = 0,42$; $p = 0,52$), não havendo interação significativa entre os fatores MSG e Vibração ($F_{1, 34} = 0,01$; $p = 0,93$) (Tabela 1).

Semelhante ao peso corporal, o comprimento nasal-anal dos grupos MSG-SED e MSG-VB foi maior quando comparado aos grupos CTL-SED e CTL-VB, respectivamente ($F_1 = 95,88$; $p < 0,01$). Os grupos classificados de acordo com o exercício (CTL-VB e MSG-VB) apresentam médias equivalentes aos grupos CTL-SED e MSG-SED ($F_1 = 2,56$; $p = 0,12$) e não há interação significativa entre os fatores MSG e Vibração ($F_{1, 34} = 0,00$; $p = 0,95$) (Tabela 1).

O índice de Lee foi significativamente reduzido pelo MSG ($F = 6,90$; $p = 0,01$), independentemente da VCI. Além disso, a exposição a VCI aumentou significativamente o índice de Lee ($F = 5,21$; $p = 0,03$), independentemente do tratamento com MSG. No entanto, não houve interação significativa entre os fatores MSG e Vibração ($F = 0,00$; $p = 0,96$) (Tabela 1).

Para confirmar a obesidade induzida pelo MSG, foram mensurados os pesos das gorduras retroperitoneal e perigonadal. O MSG resultou no aumento do peso das gorduras retroperitoneal e perigonadal em relação aos respectivos controles ($F_1 = 38,73$; $p < 0,01$; $F_1 = 12,78$; $p < 0,01$, respectivamente). Por outro lado, o exercício de VCI não teve efeito sobre os pesos da gordura retroperitoneal ($F_1 = 0,38$; $p = 0,54$) e perigonadal ($F_1 = 0,19$; $p = 0,67$), e nenhuma interação entre o MSG e Vibração foi evidenciada ($F_{1, 34} = 0,28$, $p = 0,60$; $F_{1, 34} = 1,34$, $p = 0,25$) (Tabela 1).

O peso da gordura marrom foi maior no grupo MSG do que no grupo CTL. ($F_1 = 37,35$; $p < 0,01$), os grupos submetidos a VCI não diferiram dos respectivos controles (CTL-SED; MSG-SED) ($F_1 = 0,38$; $p = 0,54$), e não há interação significativa entre os fatores ($F_{1, 34} = 0,51$ $p = 0,48$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeito da VCI sobre os parâmetros corporais de ratos *Wistar*.

	Grupos				p-valor		
	CTL-SED	CTL-VB	MSG- SED	MSG-VB	MSG	VB	interação
Peso corporal¹	407,33 ± 38,56 ^{Aa}	400,00 ± 55,30 ^{Aa}	317,60 ± 28,55 ^{Ba}	307,78 ± 34,53 ^{Ba}	< 0,01	0,52	0,93
Comprimento nasoanal²	25,11 ± 0,93 ^{Aa}	25,56 ± 0,68 ^{Aa}	22,30 ± 1,06 ^{Ba}	22,78 ± 0,83 ^{Ba}	< 0,01	0,12	0,95
Índice de Lee	295,21 ± 12,20 ^{Ba}	285,62 ± 15,47 ^{Bb}	306,18 ± 14,64 ^{Aa}	296,16 ± 9,12 ^{Ab}	0,01	0,03	0,96
Gordura retroperitoneal³	1,17 ± 0,35 ^{Aa}	1,18 ± 0,26 ^{Aa}	1,88 ± 0,46 ^{Ba}	2,02 ± 0,43 ^{Ba}	< 0,01	0,54	0,60
Gordura perigonadal³	1,39 ± 0,28 ^{Aa}	1,30 ± 0,45 ^{Aa}	1,69 ± 0,35 ^{Ba}	1,89 ± 0,41 ^{Ba}	< 0,01	0,67	0,25
Gordura marrom³	0,09 ± 0,01 ^{Aa}	0,08 ± 0,02 ^{Aa}	0,12 ± 0,02 ^{Ba}	0,13 ± 0,02 ^{Ba}	< 0,01	0,54	0,48

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão da média. Letras maiúsculas e diferentes representam significância isolada do fator MSG; letras minúsculas e diferentes representam significância isolada do fator VB. **CTL-SED:** Controle Sedentário; **CTL-VB:** Controle Vibração; **MSG-SED:** MSG Sedentário; **MSG-VB:** MSG Vibração; **MSG:** fator MSG; **VB:** fator vibração. ¹Peso expresso em gramas (g); ²Comprimento expresso em centímetros (cm); ³massas dos órgãos expressas em % de peso corporal. n= 9-10 por grupo.

O fígado ($F_1 = 5,35$; $p = 0,03$), o baço ($F_1 = 11,49$; $p < 0,01$) o rim direito ($F_1 = 8,72$; $p < 0,01$) e esquerdo ($F_1 = 8,99$; $p < 0,01$) apresentaram menor peso nos grupos MSG -SED e MSG-VB do que seus grupos controle, CTL-SED e CTL-VB. Por outro lado, o MSG não alterou o peso do pâncreas ($F_1 = 1,77$; $p = 0,19$) ou do coração ($F_1 = 0,00$; $p = 0,99$). Já o exercício de VCI não influenciou nos pesos (fígado – $F_1 = 0,34$; $p = 0,56$; baço – $F_1 = 2,82$; $p = 0,10$; rim direito – $F_1 = 0,06$; $p = 0,81$; rim esquerdo – $F_1 = 0,94$; $p = 0,34$; pâncreas – $F_1 = 2,16$; $p = 0,15$; coração – $F_1 = 0,21$; $p = 0,65$). Além disso, não houve interação significativa entre os fatores MSG e Vibração (fígado – $F_{1,34} = 0,77$; $p = 0,39$; baço - $F_{1,34} = 0,71$; $p = 0,40$; rim direito - $F_{1,34} = 1,12$; $p = 0,30$; rim esquerdo - $F_{1,34} = 0,00$; $p = 0,97$; pâncreas - $F_{1,34} = 0,00$; $p = 0,97$; coração - $F_{1,34} = 0,07$; $p = 0,80$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Efeito da VCI sobre os pesos dos órgãos de ratos *Wistar*.

	Grupos				p-valor		
	CTL-SED	CTL-VB	MSG-SED	MSG-VB	MSG	VB	interação
Fígado	2,56 ± 0,15 ^{Aa}	2,54 ± 0,22 ^{Aa}	2,36 ± 0,16 ^{Ba}	2,46 ± 0,23 ^{Ba}	0,03	0,56	0,39
Coração	0,39 ± 0,08 ^{Aa}	0,40 ± 0,06 ^{Aa}	0,39 ± 0,07 ^{Aa}	0,40 ± 0,06 ^{Aa}	0,99	0,65	0,80
Baço	0,15 ± 0,01 ^{Aa}	0,13 ± 0,02 ^{Aa}	0,13 ± 0,01 ^{Ba}	0,12 ± 0,01 ^{Ba}	<0,01	0,10	0,40
Rim direito	0,30 ± 0,02 ^{Aa}	0,29 ± 0,03 ^{Aa}	0,27 ± 0,03 ^{Ba}	0,27 ± 0,03 ^{Ba}	<0,01	0,81	0,30
Rim esquerdo	0,31 ± 0,03 ^{Aa}	0,30 ± 0,03 ^{Aa}	0,27 ± 0,04 ^{Ba}	0,26 ± 0,03 ^{Ba}	<0,01	0,34	0,97
Pâncreas	0,36 ± 0,04 ^{Aa}	0,33 ± 0,05 ^{Aa}	0,37 ± 0,04 ^{Aa}	0,35 ± 0,05 ^{Aa}	0,19	0,15	0,97

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão da média. Letras maiúsculas e diferentes representam significância isolada do fator MSG; letras minúsculas e diferentes representam significância isolada do fator VB. **CTL-SED:** Controle Sedentário; **CTL-VB:** Controle Vibração; **MSG-SED:** MSG Sedentário; **MSG-VB:** MSG Vibração; **MSG:** fator MSG; **VB:** fator Vibração. As massas dos órgãos estão expressas em % de peso corporal. n= 9-10 por grupo.

As análises de ganho de peso (fig. 2a) e consumo alimentar semanal (fig. 2c) revelaram que, durante o período pré-exercício, os animais MSG apresentaram menor peso (área sob a curva: $W = 0,34$; $df = 3$; $p < 0,01$ (Fig. 2 b) e maior consumo de alimento (área sob a curva: $t = 4,17$; $df = 36$ $p < 0,01$ (fig. 2 d) comparado ao grupo CTL. No período pós-exercício, o ganho de peso dos animais MSG-SED e MSG-VB (fig. 2 e) permaneceram mais baixos quando comparados ao ganho de peso dos grupos CTL-SED e CTL-VB (área sob a curva: $X^2 = 23,06$; $df = 3$; $p < 0,01$ (fig. 2 f)). No entanto, a ingestão de alimentos (Fig. 2g) dos grupos MSG-SED e MSG-VB foi semelhante em comparação aos grupos CTL-SED e CTL-VB (área sob a curva: $X^2 = 4,24$; $df = 3$; $p = 0,24$ (Fig. 2 h).

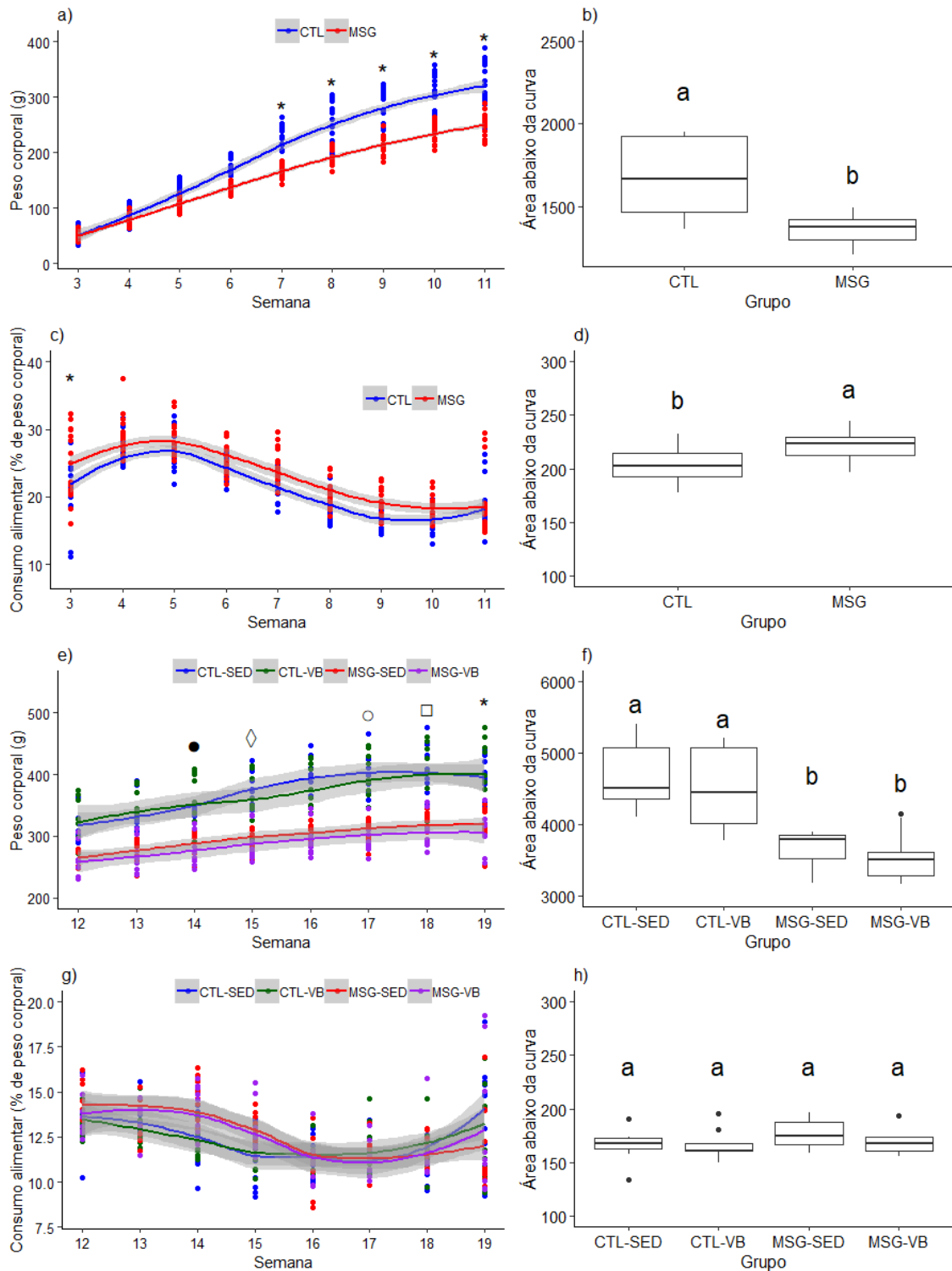


Figura 2 – Evolução do Peso Corporal (a) e consumo alimentar (c) e suas respectivas áreas abaixo da curva (b e d) no período prévio ao início do exercício de VCI. Evolução do Peso Corporal (e) e consumo alimentar (g) e suas respectivas áreas abaixo da curva (f e h) durante a realização do exercício de VCI. Letras sobre os *boxplots* e diferentes representam significância estatística entre os grupos. * Diferença entre os grupos MSG-SED e MSG-VB e os grupos CTL-SED e CTL-VB. Os símbolos ●, ◇, ○ e □ representam significância estatística do grupo CTL-VB (●), MSG-SED (◇), CTL-SED (○) e MSG-VB (□) em relação aos demais grupos; **CTL-SED**: Controle Sedentário; **CTL-VB**: Controle Vibração; **MSG-SED**: MSG Sedentário; **MSG-VB**: MSG Vibração. n= 9-10 por grupo.

3.2 Efeito do exercício de VCI sobre parâmetros bioquímicos

Os grupos MSG (MSG-SED e MSG-VB) apresentaram aumento nos níveis de TG em relação aos grupos CTL (CTL-SED e CTL-VB) ($F_1 = 20,27$; $p < 0,01$) e, considerando a interação entre os fatores ($F_{1,34} = 0,04$; $p = 0,04$), os animais MSG submetidos ao exercício de VCI (MSG-VB) apresentaram concentração de TG maior que os animais que não foram exercitados (MSG-SED) ($F_1 = 37,14$; $p < 0,01$). Por outro lado, não houve efeito semelhante de VCI em animais controle (CTL-VB) ($F_1 = 3,17$; $p = 0,08$). Diferentemente das concentrações plasmáticas de TG, o CHOL total foi semelhante entre os grupos submetidos ao MSG (MSG-SED e MSG-VB) ou salina (CTL-SED e CTL-VB) ($F_1 = 2,38$; $p = 0,13$), independentemente do exercício de VCI ($F_1 = 0,05$; $p = 0,83$) e não houve interação entre os fatores MSG e Vibration ($F_{1,34} = 0,01$; $p = 0,93$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Efeito da VCI sobre triglicerídeos e colesterol total plasmáticos de ratos *Wistar*.

	Grupos				p-valor		
	CTL-SED	CTL-VB	MSG-SED	MSG-VB	MSG	VB	interação
Triglicerídeos (mg/dL)	101,34 ± 24,63 ^{Bb}	96,69 ± 36,33 ^{Bb}	141,08 ± 36,29 ^{Ab}	202,01 ± 80,49 ^{Aa}	<0,01	0,08	0,04
Colesterol (mg/dL)	106,33 ± 17,79 ^{Aa}	107,31 ± 34,24 ^{Aa}	117,20 ± 16,77 ^{Aa}	119,48 ± 16,27 ^{Aa}	0,13	0,83	0,93

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão da média. Letras maiúsculas e diferentes representam significância isolada do fator MSG; letras minúsculas e diferentes representam significância isolada do fator VB. **CTL-SED:** Controle Sedentário; **CTL-VB:** Controle Vibração; **MSG-SED:** MSG Sedentário; **MSG-VB:** MSG Vibração; **MSG:** fator MSG; **VB:** fator Vibração. n= 9-10 por grupo.

Antes do início do exercício de VCI, os animais MSG mostraram uma redução na curva glicêmica (Fig. 3a) em comparação ao grupo CTL, conforme indicado pela área sob a curva (Fig. 3b; $t = -2,54$; $df = 36$; $p = 0,02$). Além disso, a Anova para medidas repetidas revelou concentrações mais baixas de glicose no momento 15 dos animais MSG comparado ao grupo CTL ($p < 0,05$, fig. 3a). Por outro lado, após o exercício de VCI, nenhuma diferença entre a área sob a curva de glicose foi evidenciada ($F_1 = 1,15$; $p = 0,29$ (Fig. 3f), embora a Anova para medidas repetidas tenha mostrado uma maior glicemia dos animais MSG-SED no tempo 15 em comparação com os outros grupos ($p < 0,05$) (Fig. 3 e). Nenhuma interação significativa entre os fatores MSG e Vibração (área sob a curva: $F_{1,34} = 0,77$; $p = 0,39$).

Além disso, não houve diferença entre os grupos MSG ou CTL antes (fig. 3c) (área sob a curva: $t = -1,54$; $df = 36$; $p = 0,13$; fig. 3d) e após (fig. 3g) o exercício de VCI (área sob a curva: $F_1 = 3,56$; $p = 0,07$; fig. 3h) na curva insulinêmica. A curva de insulina permaneceu

semelhante entre os grupos exercitados ou não exercitados (área sob a curva: $F_1 = 0,71$; $p = 0,41$; fig. 3g) e não houve interação significativa entre os fatores MSG e Vibração (área sob a curva: $F_{1, 34} = 0,81$; $p = 0,38$; fig. 3h). Apesar disso, medidas a Anova para medidas repetidas mostrou que somente no tempo 30, o grupo CTL-VB apresentou média maior que os demais grupos (Fig. 3 g; $p < 0,05$).

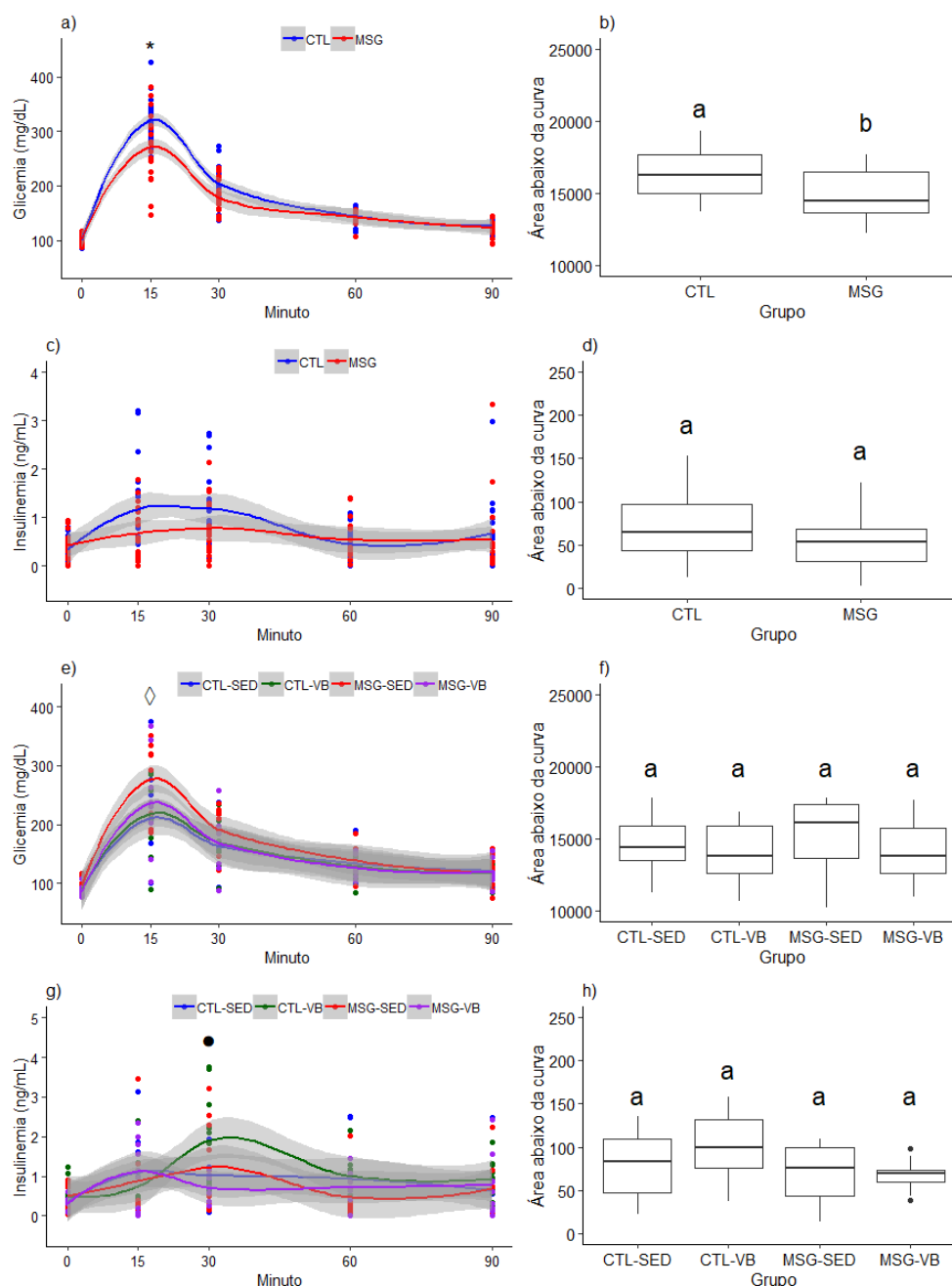


Figura 3 – Glicemia (a) e insulínia (c) e suas respectivas áreas abaixo da curva (b e d) no período prévio ao início do exercício de VCI. glicemia (e) e insulínia (g) e suas respectivas áreas abaixo da curva (f e h) durante a realização do exercício de VCI. Letras sobre os *boxplots* e diferentes representam significância estatística entre os grupos. * Diferença entre os grupos MSG-SED e MSG-VB e os grupos CTL-SED e CTL-VB. Os símbolos ● e ◇ representam significância estatística do grupo CTL-VB (●) e MSG-SED (◇) em relação aos demais grupos; CTL-SED: Controle Sedentário; CTL-VB: Controle Vibração; MSG-SED: MSG Sedentário; MSG-VB: MSG Vibração. n= 9-10 por grupo.

A análise do TG hepático (Fig. 4f) e do COL total (Fig. 4g) mostrou um aumento nesses parâmetros em animais obesos MSG (MSG-SED e MSG-VB) (TG - $F_1 = 5,17$; $p = 0,04$; COL - $F_1 = 29,54$; $p < 0,01$) em comparação com os grupos CTL. Além disso, um efeito isolado da VCI no COL total (TG - $F_1 = 0,01$; $p = 0,93$; COL - $F_1 = 14,88$; $p < 0,01$) foi evidenciado. No entanto, não houve interação significativa entre os fatores para o conteúdo de TG no fígado ($F_{1,34} = 3,14$; $p = 0,10$) ou o conteúdo total de COL no fígado ($F_{1,34} = 0,67$; $p = 0,43$).

3.3 Efeito da VCI sobre o sistema antioxidante

Na avaliação das proteínas hepáticas totais, os grupos MSG-SED e MSG-VB apresentaram valores médios mais elevados que os grupos CTL-SED e CTL-VB ($F_1 = 4,97$; $p = 0,03$). A análise do efeito do exercício de VCI não revelou diferença ($F_1 = 0,00$; $p = 0,98$) ou interação entre os fatores MSG e Vibração. ($F_{1,34} = 2,98$; $p = 0,09$) (Tabela 4).

Os grupos MSG-SED e MSG-VB apresentaram maior reação de lipoperoxidação em comparação aos grupos controle (CTL-SED e CTL-VB) ($F_1 = 18,14$; $p < 0,01$). Nenhum efeito do exercício de VCI ($F_1 = 2,87$; $p = 0,10$) e uma interação entre os fatores MSG e Vibração ($F_{1,34} = 4,84$; $p = 0,03$) (Tabela 4) foram evidenciados.

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi semelhante entre todos os grupos (MSG - $F_1 = 3,26$; $p = 0,08$; Vibração - $F_1 = 3,12$; $p = 0,09$), e nenhuma interação ($F_{1,34} = 0,61$; $p = 0,44$) entre MSG e a vibração foi mostrada. Por outro lado, a atividade da enzima catalase (CAT) foi maior nos grupos MSG-SED e MSG-VB ($F_1 = 4,20$; $p = 0,05$), mas o exercício de VCI não influenciou essa atividade ($F_1 = 0,27$; $p = 0,61$), e nenhuma interação entre os fatores MSG e Vibração ($F_{1,34} = 0,73$; $p = 0,40$) (Tabela 4) foram mostrados.

Tabela 4 – Efeito da VCI sobre o sistema antioxidante hepático de ratos *Wistar*.

	Grupos				p-valor		
	CTL-SED	CTL-VB	MSG-SED	MSG-VB	MSG	VB	Interação
PTN	1,74 ± 0,07 ^{Ba}	1,78 ± 0,07 ^{Ba}	1,82 ± 0,04 ^{Aa}	1,79 ± 0,06 ^{Aa}	0,03	0,98	0,09
LPO	27,83 ± 3,51 ^{Bb}	27,12 ± 2,51 ^{Bb}	30,83 ± 3,81 ^{Ab}	36,30 ± 6,60 ^{Aa}	<0,01	0,10	0,03
SOD	6,82 ± 0,78 ^{Aa}	7,44 ± 0,59 ^{Aa}	6,60 ± 0,85 ^{Aa}	6,84 ± 0,76 ^{Aa}	0,08	0,09	0,44
CAT	374,86± 119,77 ^{Aa}	360,99± 143,46 ^{Aa}	256,05± 94,73 ^{Ba}	313,00 ± 145,48 ^{Ba}	0,05	0,61	0,40

Legenda: Dados expressos como média ± desvio padrão da média. Letras maiúsculas e diferentes representam significância isolada do fator MSG; letras minúsculas e diferentes representam significância isolada do fator EX. **CTL-SED:** Controle Sedentário; **CTL-VB:** Controle Vibração; **MSG-SED:** MSG Sedentário; **MSG-VB:** MSG Vibração; **MSG:** fator MSG; **VB:** fator Vibração. **PTN:** Poteínas hepáticas (1 mg PTN . mL⁻¹); **LPO:** lipoperoxidação (nmol MDA . min⁻¹ . mg de PTN); **SOD:** Superóxido dismutase (U . min⁻¹ . mg de proteína⁻¹); **CAT:** Catalase (mmol . min⁻¹ . mg de proteína⁻¹). n= 9-10 por grupo.

3.4 Efeito do exercício de VCI sobre parâmetros morfológicos

A partir do corte histológico do tecido adiposo retroperitoneal e perigonadal dos ratos *Wistar* (Figura 4 a) pode-se verificar que todos os grupos apresentaram morfologia característica do tecido adiposo unilocular, sendo este composto por agregados de células grandes denominadas adipócitos, circundados por capilares sanguíneos contendo hemácias no seu interior. Os adipócitos apresentaram formato poliédrico com uma fina camada de citoplasma em torno de grandes espaços oriundos de gotículas lipídicas, antes da sua remoção durante o processamento histológico. O núcleo desta célula se apresentou achatado e comprimido pela gotícula lipídica, com localização periférica (Figura 4 a).

Apesar de todos os grupos apresentarem morfologia celular característica, os grupos MSG-SED e MSG-VB apresentaram maior área celular no tecido adiposo retroperitoneal (Figura 4 a), que pode ser verificada morfológicamente e confirmada pela análise morfométrica (Figura 4 b) do tecido, visto que a área dos adipócitos retroperitoneais apresentou-se maior do que área desses adipócitos nos grupos submetidos à salina, CTL-SED e CTL-VB ($F_1 = 16,84$; $p < 0,01$). Quando avaliados quanto ao exercício ou não de VCI, observou-se variação no tamanho das células, ou seja, uma heterogeneidade evidenciada morfológicamente mostrando que alguns adipócitos se apresentavam reduzidos em relação a outros (Figura 4 a). Apesar dessa observação e, embora a área dos adipócitos dos animais exercitados com VCI tenha sido menor do que a dos não exercitados, não houve diferença estatisticamente significativa das médias da área dos adipócitos entre os grupos ($F_1 = 0,39$; $p = 0,54$) bem como não houve interação estatisticamente significativa entre fatores MSG e Vibração ($F_{1, 20} = 0,48$; $p = 0,50$).

Em contrapartida, no tecido adiposo perigonadal (Figura 4 a) não foi verificada diferença significativa no tamanho celular (Figura 4 c) seja por efeito do MSG ($F_1 = 0,49$; $p = 0,49$) ou do exercício de VCI ($F_1 = 1,65$; $p = 0,21$) e sem interação entre o MSG e o Vibração ($F_{1,20} = 1,15$; $p = 0,30$).

Com relação ao tecido adiposo multilocular, ou marrom (TAM) (Figura 4 a), foi observado uma organização tecidual característica onde estão presentes agregados de células de formato poligonal, com a borda indistinta, circundadas por capilares sanguíneos. O tamanho da célula apresentou-se relativamente menor do que as do tecido adiposo unilocular, com citoplasma contendo muitas pequenas gotículas lipídicas, vistas como vacúolos brancos (vazios) e núcleo central de formato oval.

Não foi verificada diferença entre as médias de porcentagem de lipídeos entre os grupos dos animais tratados ou não com MSG ($F_1 = 3,71$; $p = 0,07$) e também não houve influência do exercício de VCI nesse parâmetro ($F_1 = 1,17$; $p = 0,29$) bem como não houve interação significativa entre o MSG e o Vibração ($F_{1,20} = 0,99$; $p = 0,33$) (Figura 4 d). A mesma condição foi observada para a contagem de núcleos celulares (MSG – $F_1 = 2,37$; $p = 0,14$; Vibração – $F_1 = 0,76$; $p = 0,39$; Interação – $F_{1,20} = 1,07$; $p = 0,31$) (Figura 4 e)

A partir da análise morfológica do fígado (Figura 4 a), foi possível observar que os grupos CTL-SED e CTL-VB apresentaram organização tecidual hepática normal, com agregados de células hepáticas, denominadas de hepatócitos, circundadas por tubos envoltos por células endoteliais fenestrados, os capilares sinusóides. Estes são povoados por macrófagos residentes, as células de Kupffer. Os hepatócitos possuíam citoplasma, núcleo e nucléolo bem delimitados. Já nos grupos MSG-SED e MSG-VB, evidenciou-se alteração na morfologia tecidual. Os hepatócitos aparentaram área maior, bem como diferença tintorial no citoplasma e o início de formação de microvesículas lipídicas. Por outro lado, o grau de esteatose considerado em todos os grupos foi “grau 0”, ou seja, os animais não apresentaram esteatose hepática, quando considerada a escala de Kleiner, et al. [33].

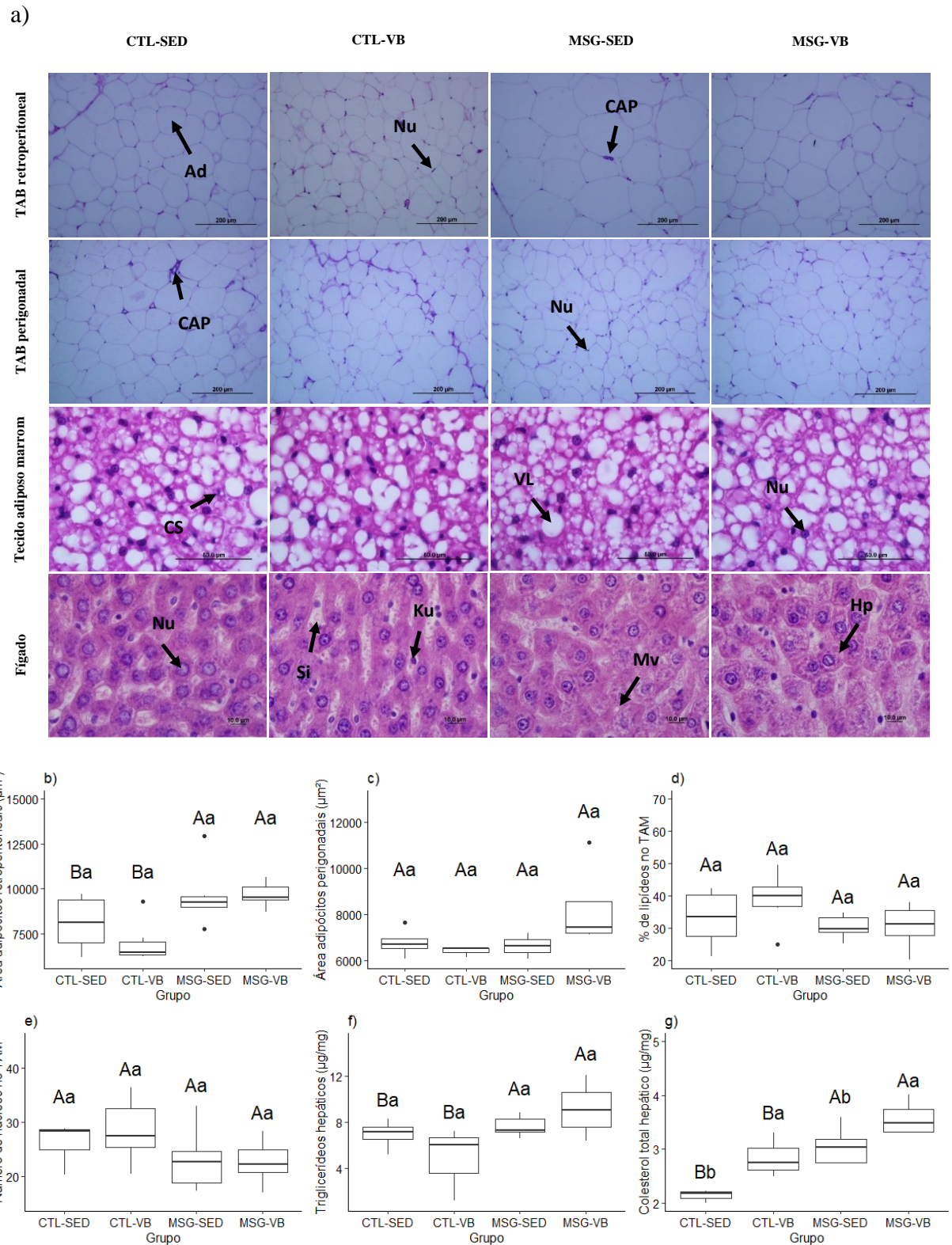


Figura 4 – Fotomicrografias do tecido adiposo (TAB e TAM) e hepático de ratos *Wistar* em corte sagital, coloração Hematoxilina e Eosina (a) e dados da histomorfometria (b – e) e conteúdo total de TG e COL hepáticos (f; g). Letras maiúsculas e diferentes no topo dos boxplots representam significância isolada do fator MSG; letras minúsculas e diferentes representam significância isolada do fator VB. **CTL-SED**: Controle Sedentário; **CTL-VB**: Controle Vibração; **MSG-SED**: MSG Sedentário; **MSG-VB**: MSG Vibração. **Ad**: adipócito; **Nu**: núcleo; **CS**: capilar sanguíneo; **VL**: vacúolo lipídico; **Si**: capilar sinusoide; **Ku**: célula de Kupffer; **Mv**: microvesícula lipídica; **Hp**: hepatócito. n= 6 por grupo e para TG e COL= 3-5.

3.5 Análise dos Componentes Principais (PCA)

Na análise integrativa das variáveis consideradas significativas entre os grupos experimentais, foi possível verificar a sumarização em duas variáveis latentes principais, as quais foram assim denominadas: a) Modelos de Obesidade (eixo x); b) Grupos exercitados (eixo y).

Entre os modelos de obesidade, foram sumarizadas as variáveis “peso corporal”, “comprimento nasoanal”, “índice de Lee”, massas percentuais das gorduras “marrom”, “retroperitoneal” e “perigonadal”, “área dos adipócitos retroperitoneais”, “triglicerídeos séricos” e “colesterol total hepático” e “catalase hepática”, apresentando um percentual de explicabilidade de 38% (autovalor = 2,52). Nesta avaliação é possível observar que os grupos MSG-VB e MSG-SED apresentam maiores valores de “índice de Lee”, “triglicerídeos séricos”, “colesterol total hepático”, “gordura marrom”, “gordura retroperitoneal” e “gordura perigonadal”, bem como os menores valores de “peso corporal”, “comprimento nasoanal” e “catalase hepática”, indicando, portanto, efeito do modelo MSG ($F_1 = 173,323$; $p < 0,0001$) sobre o metabolismo lipídico e ausência de efeito do exercício ($F_1 = 1,48$; $p = 0,231$).

Em relação aos grupos exercitados (eixo y), foram sumarizadas as variáveis massas percentuais do “fígado”, “baço”, “rim direito”, “rim esquerdo”, “proteínas hepáticas”, “lipoperoxidação hepática” e “triglicerídeos hepáticos”, com um percentual de explicabilidade de 16% (autovalor = 1,61). Observou-se que o grupo MSG-VB apresentou os maiores valores de “lipoperoxidação hepática” e “triglicerídeos hepáticos”, assim como os maiores valores de massa dos órgãos (“fígado”, “baço”, “rim direito” e “rim esquerdo”), mostrando que estas variáveis foram elevadas pelo exercício no modelo de obesidade MSG ($F_1 = 5,13$; $p = 0,030$).

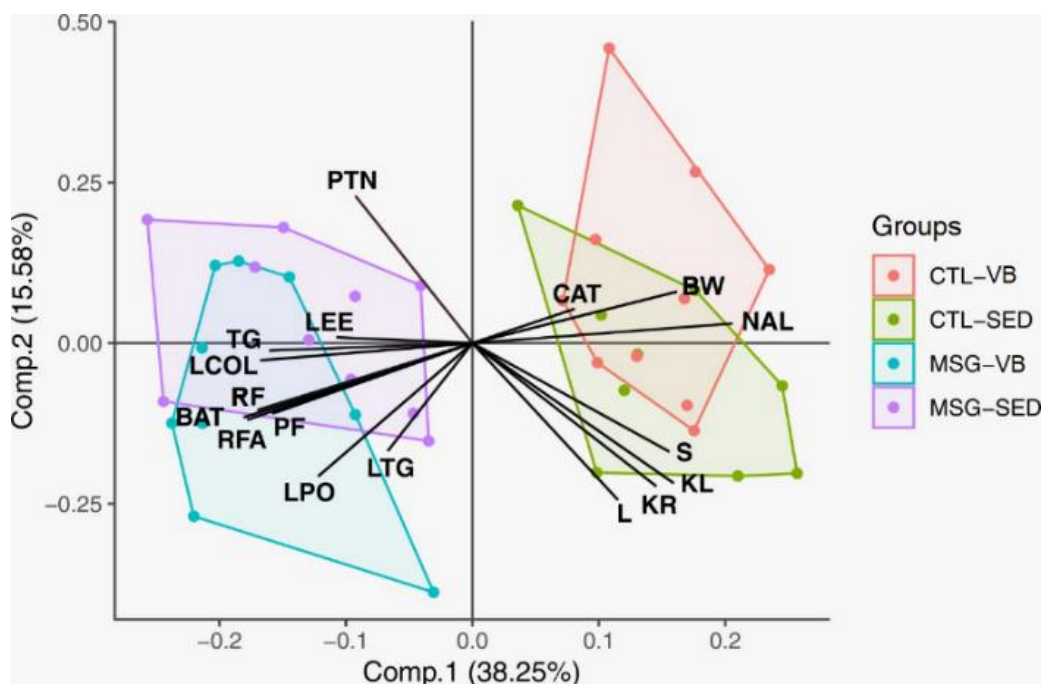


Figura 5 – Análise dos componentes principais com a distribuição das variáveis significativas de ratos *Wistar*: **eixo x**: modelos de obesidade; **eixo y**: grupos exercitados. **PTN**: Proteínas hepáticas; **LEE**: Índice de Lee; **TG**: Triglicerídeos; **LCOL**: Colesterol total hepático; **RF**: Gordura retroperitoneal; **BAT**: tecido adiposo marrom; **PF**: Gordura perigonadal; **RFA**: Área adipócitos retroperitoneais; **LPO**: Lipoperoxidação hepática; **LTG**: Triglicerídeos hepáticos; **CAT**: Catalase hepática; **BW**: Peso corporal; **NAL**: Comprimento nasoanal; **S**: Baço; **KL**: Rim esquerdo; **KR**: Rim direito; **L**: Fígado; **CTL-SED**: Controle Sedentário; **CTL-VB**: Controle Vibração; **MSG-SED**: MSG Sedentário; **MSG-VB**: MSG Vibração.

4. Discussão

Diferentes modalidades de exercício físico exercem efeitos positivos sobre os efeitos deletérios da obesidade induzida pelo MSG na função metabólica [17–21]. No entanto, este estudo relata pela primeira vez os efeitos da VCI no modelo MSG. Nossos resultados indicam que a VCI promove o estresse oxidativo devido ao aumento da reação de peroxidação lipídica hepática, além de aumentar as concentrações plasmáticas de triglicérides e produzir diferenças morfológicas nos adipócitos, sugerindo que há alteração no metabolismo lipídico. No entanto, na frequência, amplitude e periodicidade aplicada, a VCI não melhora os efeitos do MSG.

Animais obesos MSG (MSG-SED e MSG-VB) apresentaram características resultantes da baixa secreção do hormônio do crescimento (GH), aumento no índice de Lee e redução do percentual de massa hepática, baço e rins, refletindo as lesões hipotalâmicas causadas pelo MSG [14,35–38]. Assim, animais MSG apresentaram retardo de crescimento e redução de massa desses órgãos, alterações que não foram alteradas pelo protocolo de VCI utilizado em nosso estudo. Além disso, os animais MSG geralmente apresentam redução de ganho de peso [39], também evidenciada em nossos animais MSG a partir da 7ª semana até o final do experimento, independentemente do exercício. Os animais MSG também apresentam hipofagia

[14], ou seja, apresentam redução da ingestão alimentar ou normofagia [39]. Na presente pesquisa, os animais MSG apresentam normofagia a partir da 12^a semana até o final do experimento. Como descrito anteriormente [11], o exercício de VCI não influenciou a ingestão alimentar, corroborado por nossos resultados mostrando nenhuma alteração na ingestão de alimentos em nenhum grupo ou período estudado, embora se saiba que outras modalidades de exercícios físicos, como aeróbica, geralmente restauram o controle da ingestão de alimentos na obesidade [40].

Os grupos MSG-SED e MSG-VB apresentaram acúmulo significativo de gordura, o que caracteriza a obesidade [13–15]. A análise histomorfométrica também evidenciou um aumento significativo na área de adipócitos retroperitoneais em nossos animais MSG, o que mostra um aumento na deposição de lipídios nessas células [41–44]. Embora a gordura perigonadal dos animais MSG tenha sido semelhante aos controles neste estudo, sugerimos que houve apenas um crescimento hiperplásico, ou seja, um número maior de células [44], apoiado pela maior massa de gordura perigonadal nos animais MSG-SED, diferindo do crescimento hipertrófico da gordura retroperitoneal evidenciado pelos nossos resultados.

Os animais obesos MSG também apresentaram triglicerídeos plasmáticos aumentados e nenhuma alteração nas concentrações plasmáticas totais de colesterol, característica de animais obesos MSG [14]. A elevação dos triglicérides provavelmente induziu o aumento do conteúdo de triglicérides no fígado de ratos MSG, como evidenciado em nossos resultados, já que o fígado é um órgão alvo de controle de lipídios sanguíneos desempenhando um papel chave no metabolismo de lipoproteínas e triglicerídeos hepáticos geralmente derivados de ácidos graxos circulantes, que são absorvidos pelo fígado de uma maneira dependente da dose [45].

Além disso, a obesidade promove disfunções mitocondriais e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), caracterizando o estado de estresse oxidativo, que reflete na toxicidade das células hepáticas [46], as quais desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase sistêmica [47]. Encontramos esse efeito tóxico por uma maior peroxidação lipídica e uma atividade reduzida da enzima antioxidante CAT no fígado, sem alteração no conteúdo da enzima antioxidante SOD nos animais obesos MSG. A enzima SOD desempenha um papel fundamental no sistema antioxidante, uma vez que é responsável pela neutralização do superóxido ROS (O_2^-). Esta reação resulta na liberação de outra ERO, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é reduzido pela CAT [48]. Nossos resultados sinalizam um aumento parcial da oxidação, que provavelmente resulta em um acúmulo de H_2O_2 e

peroxidação lipídica refletindo um estado de lesão oxidativa derivado da ruptura de ácidos graxos [4,48].

A análise do ipGTT revelou que os animais MSG exibiram uma redução da glicemia no período pré-exercício sem alteração nas concentrações plasmáticas de insulina, diferindo de estudos prévios que mostram um ipGTT e normoglicemia mais altos (concentração glicêmica normal) em função da hiperinsulinemia (concentração elevada de insulina) [11,12,14]. Nós sugerimos que esses animais poderiam apresentar um atraso na captação de glicose administrada por via intraperitoneal, provavelmente devido à grande quantidade visceral de gordura e considerando que, ao longo do tempo, as concentrações de glicose mostraram um aumento similar àqueles dos animais controle.

Alguns estudos investigaram os efeitos da VCI na obesidade em humanos e modelos animais. Em geral, esses estudos mostraram que a VCI promove efeitos em certos parâmetros da doença, como melhora significativa na rigidez arterial, pressão arterial além de promover aumento da força muscular [49,50]. Outros estudos mostraram que a VCI resulta numa melhora da sensibilidade à insulina [51] e redução do peso corporal [52]. Em modelos animais não é diferente, a VCI impede o acúmulo de gordura e alterações bioquímicas associadas à obesidade[11]. A literatura também mostra atenuação de marcadores de estresse oxidativo e melhora na esteatose hepática pela VCI [12].

Sun et al. [53] mostraram que o exercício de VCI foi capaz de reduzir o ganho de peso em camundongos com obesidade por dieta hiper lipídica com um treinamento de intensidade de 15 min por sessão, duas vezes ao dia, cinco dias por semana durante oito semanas. No entanto, o protocolo do exercício de VCI no presente estudo não reduziu o ganho de peso, o índice de Lee ou as gorduras retroperitoneal e perigonadal, aumentadas pela obesidade induzida por MSG. Sugerimos que dois fatores poderiam explicar essa discrepância: os diferentes protocolos de VCI e o modelo de obesidade. O modelo MSG é excelente para o estudo da obesidade, considerando que promove grandes depósitos de gordura, o que caracteriza a obesidade [13–15]. No entanto, as alterações induzidas pelo MSG podem ser muito incisivas e, possivelmente, o atual protocolo VCI não foi eficaz em reverter esses parâmetros.

Apesar de não ter sido induzida redução do peso adiposo visceral pelo exercício de VCI, nossos resultados mostraram alterações morfológicas qualitativas nas gorduras perigonadal e retroperitoneal, caracterizadas por uma grande heterogeneidade na área das células dos ratos MSG-VB. Esse resultado indica que a VCI conseguiu mobilizar, pelo menos parcialmente, os lipídios das gorduras viscerais para promover o gasto energético. Embora usando diferentes parâmetros de exercício com VCI, Sun et al. [53] também mostraram uma

redução significativa na área de adipócitos retroperitoneais em camundongos obesos com dieta hiperlipídica, sugerindo que a mobilização lipídica de gorduras viscerais é uma das consequências do exercício de VCI e que a intensidade e / ou frequência de exercício é um fator importante a ser considerado no protocolo quando o objetivo é reduzir a gordura corporal.

No ipGTT, nenhuma alteração foi induzida pelo exercício de VCI em todos os grupos. O exercício de VCI, usado neste experimento, promoveu apenas um aumento no tempo 30 nos níveis plasmáticos de insulina dos animais CTL, o que não foi associado com uma redução nos níveis de glicose e não teve o mesmo efeito nos animais obesos, dificultando a compreensão dessas alterações. A hiperinsulinemia associada à resistência à insulina se desenvolve na fase estacionária da obesidade [37], que poderia estar subjacente a esses resultados.

Curiosamente, os ratos MSG submetidos à VCI mostraram um aumento adicional nas concentrações de triglicerídeos no plasma, sugerindo uma mobilização das células do tecido adiposo para permitir o uso de sua reserva lipídica. No entanto, os ratos MSG-VB não apresentaram redução nos pesos de gorduras retroperitoneais e perigonais, indicando uma oxidação derivada de outras fontes de triacilgliceróis, como os triglicerídeos musculares [54].

O treino de VCI aumentou ainda mais a quantidade de colesterol total no fígado. O colesterol total inclui colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que indica excesso de lipídios plasmáticos e lipoproteína de alta densidade (HDL), pode ser usado como um indicador de boa função cardiovascular [55], assim, sugerimos que a VCI tenha aumentado as concentrações de HDL em nosso estudo. Considerando que o exercício exerce efeitos sobre os diferentes tipos de colesterol, geralmente aumentando o HDL e reduzindo o LDL [56], levantamos a hipótese de que o exercício VCI pode estar induzindo aumento de HDL no fígado e, assim, o colesterol total de animais obesos no presente estudo.

Embora os animais obesos MSG obesos não tenham apresentado esteatose hepática quando comparados com seus respectivos grupos CTL-SED e CTL-VB, pequenas alterações qualitativas na coloração e no volume de hepatócitos foram evidenciadas, sugerindo o início da deposição lipídica, uma vez que animais obesos MSG geralmente apresentam aumento conteúdo de TG no fígado[38], o que poderia resultar posteriormente em esteatose hepática, característica de animais obesos MSG.

Além disso, nossos resultados mostram uma oxidação lipídica adicional no fígado de animais obesos MSG. O exercício físico geralmente reduz o conteúdo lipídico hepático e a oxidação. Liu et al., [12] demonstraram que a VCI eliminou o acúmulo de lipídios hepáticos, que, segundo os autores, são causados pelo aumento de EROs ou, a deposição de lipídios e a formação de esteatose hepática também podem ser um fator causal para o aumento de EROs.

Os autores ainda demonstraram que houve um aumento da lipoperoxidação em camundongos obesos e que foi reduzida em aproximadamente 30% pelo exercício de VCI, indicando que a homeostase redox foi melhorada. Além disso, os teores de enzimas antioxidantes da glutathiona reduzida (GSH) e da glutathiona peroxidase (GPX) aumentaram, enquanto a atividade da SOD e CAT não foi alterada pelo treinamento. Segundo os autores, esses resultados indicaram que o exercício de VCI atenua o estresse oxidativo para melhorar a esteatose hepática e, em seguida, melhora a resistência à insulina de camundongos obesos db / db. Já o treinamento físico pode fornecer adaptações prévias para todo o sistema antioxidante [57], pela alta demanda de O₂ [58] para reduzir o estresse oxidativo, a questão é se o aumento da lipoperoxidação induzida pela VCI é uma adaptação prévia a um aumento posterior na atividade das enzimas SOD e / ou CAT, entretanto, permanece incerto se isso é pertinente ou aplicável.

Juntos, esses resultados mostraram que as variáveis são influenciadas principalmente pelo modelo da obesidade e não pelo exercício de VCI. Este fato pode ser confirmado pela PCA e ilustrado na figura 5, onde há uma separação dos grupos de acordo com as variáveis quanto ao modelo de obesidade, mas mesmo havendo uma tendência à separação, há uma sobreposição entre os grupos quanto à VCI. Entretanto, algumas alterações no metabolismo e peroxidação de lipídeos, ainda que sutis, representam um importante estímulo para discussões e novos estudos, considerando a lacuna da literatura para esse fim.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, pelo fornecimento de auxílio em forma de bolsa e à Fundação Araucária, pelo auxílio financeiro por meio do edital 016/2016 – pesquisa básica e aplicada.

Referências

- [1] Obesity, World Heal. Organ. (WHO). (2018). <https://www.who.int/topics/obesity/en/>.
- [2] L. Scheja, J. Heeren, Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver, *J. Hepatol.* 64 (2016) 1176–1186. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.025.
- [3] J. Kaur, A comprehensive review on metabolic syndrome, Hindawi Publ. Corp. *Cardiol. Res. Pract.* 20 (2014) 1–21. doi:10.1155/2014/943162.

- [4] F. McMurray, D.A. Patten, M. Harper, Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity—recent findings and empirical approaches, *Obesity*. 24 (2016) 2301–2310. doi:10.1002/oby.21654.
- [5] B. Halliwell, Free radicals and antioxidants—quo vadis?, *Trends Pharmacol. Sci.* 32 (2011) 125–130. doi:10.1016/j.tips.2010.12.002.
- [6] S.R. Colberg, R.J. Sigal, J.E. Yardley, M.C. Riddell, D.W. Dunstan, P.C. Dempsey, E.S. Horton, K. Castorino, D.F. Tate, Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care*. 39 (2016) 2065–2079. doi:10.2337/dc16-1728.
- [7] D.L. Swift, N.M. Johannsen, C.J. Lavie, C.P. Earnest, T.S. Church, The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 56 (2014) 441–447. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.012.
- [8] M. Cardinale, C. Bosco, The use of vibration as an exercise intervention, *Exerc. Sport Sci. Rev.* 31 (2003) 3–7. doi:10.1097/00003677-200301000-00002.
- [9] D.J. Cochrane, Vibration exercise: the potential benefits, *Int. J. Sports Med.* 32 (2011) 75–99. doi:10.1055/s-0030-1268010.
- [10] M. Zago, P. Capodaglio, C. Ferrario, M. Tarabini, M. Galli, Whole-body vibration training in obese subjects: A systematic review, *PLoS One*. 13 (2018) 1–20. doi:10.1371/journal.pone.0202866.
- [11] C.-C. Huang, T.-L. Tseng, W.-C. Huang, Y.-H. Chung, H.-L. Chuang, J.-H. Wu, Whole-body vibration training effect on physical performance and obesity in mice, *Int. J. Med. Sci.* 11 (2014) 1218–1227. doi:10.7150/ijms.9975.
- [12] Y. Liu, M. Zhai, F. Guo, T. Shi, J. Liu, X. Wang, X. Zhang, D. Jing, Chunxu Hai, Whole body vibration improves insulin resistance in db/db mice: amelioration of lipid accumulation and oxidative stress, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 179 (2016) 819–829. doi:10.1007/s12010-016-2033-8.
- [13] C. Lubaczeuski, S.L. Balbo, R.A. Ribeiro, J.F. Vettorazzi, J.C. Santos-Silva, E.M. Carneiro, M.L. Bonfleur, Vagotomy ameliorates islet morphofunction and body metabolic homeostasis in MSG-obese rats, *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 48 (2015) 447–457. doi:10.1590/1414-431X20144340.

- [14] R.A. Miranda, R. Torrezan, J.C. de Oliveira, L.F. Barella, C.C. da S. Franco, P.C. Lisboa, E.G. Moura, P.C.F. Mathias, HPA-axis and vagus nervous function are involved in impaired insulin secretion of MSG-obese rats, *J. Endocrinol.* 230 (2016) 27–38. doi:10.1530/JOE-15-0467.
- [15] M. Majewski, A. Jurgoński, B. Fotschki, J. Juśkiewicz, The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) – The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 359 (2018) 62–69. doi:10.1016/j.taap.2018.09.016.
- [16] N. Kobylak, T. Falalyeyeva, P. Bodnar, T. Beregova, Probiotics supplemented with omega-3 fatty acids are more effective for hepatic steatosis reduction in an animal model of obesity, *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 9 (2017) 123–130. doi:10.1007/s12602-016-9230-1.
- [17] J.R. Gomes, J.R. Freitas, S. Grassioli, Effects of Physical Exercise on the Intestinal Mucosa of Rats Submitted to a Hypothalamic Obesity Condition, *Anat. Rec.* 299 (2016) 1389–1396. doi:10.1002/ar.23453.
- [18] C.B. Quines, N.S. Jardim, P.C.O. Araujo, J.L. Cechella, V.C. Prado, C.W. Nogueira, Resistance training restores metabolic alterations induced by monosodium glutamate in a sex-dependent manner in male and female rats, *J. Cell. Biochem.* (2019) 1–15. doi:10.1002/jcb.28617.
- [19] P.C.O. Araujo, C.B. Quines, N.S. Jardim, M.R. Leite, C.W. Nogueira, Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats, *Exp. Physiol.* 102 (2017) 845–853. doi:10.1113/EP086198.
- [20] D.X. Scomparin, R.M. Gomes, S. Grassioli, W. Rinaldi, A.G. Martins, J.C. De Oliveira, C. Gravena, P.C. De Freitas Mathias, Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice, *Endocrine.* 36 (2009) 510–517. doi:10.1007/s12020-009-9263-2.
- [21] N. De Carvalho Leite, T.R. Ferreira, S. Rickli, P.C. Borck, P.C. De Freitas Mathias, H.R. De Oliveira Emilio, S. Grassioli, Glycolytic and mitochondrial metabolism in pancreatic islets from MSG-treated obese rats subjected to swimming training, *Cell. Physiol. Biochem.* 31 (2013) 242–256. doi:10.1159/000343365.

- [22] J.W. Olney, Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate, *Science* (80-.). 164 (1969) 719–721. doi:10.1126/science.164.3880.719.
- [23] M.M. Butezloff, A. Zamarioli, G.B. Leoni, M.D. Sousa-Neto, J.B. Volpon, Whole-body vibration improves fracture healing and bone quality in rats with ovariectomy-induced osteoporosis, *Acta Cirúrgica Bras.* 30 (2015) 727–735. doi:10.1590/S0102-865020150110000002.
- [24] A.L. Peretti, C.M.M. Kakihata, M.L.S. Wutzke, M.M. Torrejais, L. de F.C. Ribeiro, G.R.F. Bertolini, Efeitos da vibração mecânica nas junções neuromusculares e tipo de fibra do músculo sóleo de ratas Wistar ooforectomizadas, *Rev. Bras. Ortop.* (2018).
- [25] A.M. Scott, I. Atwater, E. Rojas, A method for the simultaneous measurement of insulin release and B cell membrane potential in single mouse islets of Langerhans, *Diabetologia.* 21 (1981) 470–475. doi:10.1007/BF00257788.
- [26] M.O. Lee, Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results, *Am. J. Physiol. Content.* 89 (1929) 24–33. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1929.89.1.24>.
- [27] M.L.J. Folch, G.H.S. Stanley, A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues, *J. Biol. Chemistry.* 226 (1957) 497–509.
- [28] M.M. Bradford, A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, *Anal. Biochem.* 72 (1976) 248–254. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3.
- [29] O. V. Lushchak, O.I. Kubrak, J.M. Storey, K.B. Storey, V.I. Lushchak, Low toxic herbicide Roundup induces mild oxidative stress in goldfish tissues, *Chemosphere.* 76 (2009) 932–937. doi:10.1016/j.chemosphere.2009.04.045.
- [30] J.A. Buege, S.D. Aust, Microsomal lipid peroxidation, *Methods Enzymol.* 52 (1978) 302–310. doi:10.1016/S0076-6879(78)52032-6.
- [31] R.K. Crouch, S.E. Gandy, G. Kimsey, R.A. Galbraith, G.M. Galbraith, M.G. Buse, The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs, *Diabetes.* 30 (1981) 235–241. doi:10.2337/diab.30.3.235.
- [32] H. Aebi, Catalase in Vitro, *Methods Enzymol.* 105 (1984) 121–126.

doi:10.1016/S0076-6879(84)05016-3.

- [33] D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta, C. Behling, M.J. Contos, O.W. Cummings, L.D. Ferrell, Y.C. Liu, M.S. Torbenson, A. Unalp-Arida, M. Yeh, A.J. McCullough, A.J. Sanyal, Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology*. 41 (2005) 1313–1321. doi:10.1002/hep.20701.
- [34] D.R. Cox, D. V Hinkley, *Residuals and influence in regression*, New York, 1982.
- [35] M. Dominique, L.E. Underwood, J.B. Martin, J.I. Koenig, Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats, *Endocrinology*. 128 (1991) 1100–1106. doi:https://doi.org/10.1210/endo-128-2-1100.
- [36] S. Banerjee, R.K. Das, B.H. Shapiro, Feminization imprinted by developmental growth hormone, *Mol. Cell. Endocrinol.* 479 (2018) 1–12. doi:10.1016/j.mce.2018.08.011.
- [37] H. Remke, A. Wildsdorf, F. Muller, Development of hypothalamic obesity in growing rats, *Exp. Pathol.* 33 (1988) 223–232. doi:10.1016/S0232-1513(88)80076-8.
- [38] O.A. Rotimi, I.O. Olayiwola, O. Ademuyiwa, E.A. Balogun, Effects of fibre-enriched diets on tissue lipid profiles of MSG obese rats, *Food Chem. Toxicol. J.* 50 (2012) 4062–4067. doi:10.1016/j.fct.2012.08.001.
- [39] G.M. Soares, K.R. Cantelli, S.L. Balbo, R.A. Ribeiro, A.C.P.A.- Maller, H.C. Barbosa-Sampaio, A.C. Boschero, A.C.F. Araújo, M.L. Bonfleur, Liver steatosis in hypothalamic obese rats improves after duodeno-jejunal bypass by reduction in de novo lipogenesis pathway, *Life Sci.* 188 (2017) 68–75. doi:10.1016/j.lfs.2017.08.035.
- [40] B. de A. Rodrigues, L.S.S. Pauli, C.T. de Souza, A.S.R. da Silva, D.E.C. Cintra, R. Marinho, L.P. de Moura, E.C.C. Ropelle, J.D. Botezelli, E.R. Ropelle, J.R. Pauli, Acute Exercise Decreases Tribbles Homolog 3 Protein Levels in the Hypothalamus of Obese Rats, *Med. Sci. Sports Exerc.* 47 (2015) 1613–1623. doi:10.1249/MSS.0000000000000585.
- [41] M.G. Zubiría, A. Alzamendi, G. Moreno, A. Portales, D. Castrogiovanni, E. Spinedi, A. Giovambattista, Relationship between the balance of hypertrophic/hyperplastic adipose tissue expansion and the metabolic profile in a high glucocorticoids model, *Nutrients*. 8 (2016) 1–16. doi:10.3390/nu8070410.

- [42] W. Jin, B. Cui, P. Li, F. Hua, X. Lv, J. Zhou, Z. Hu, X. Zhang, 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects obese rats from metabolic syndrome via promoting regulatory T cell-mediated resolution of inflammation, *Acta Pharm. Sin. B.* 8 (2018) 178–187. doi:10.1016/j.apsb.2018.01.001.
- [43] N. de C. Leite, E.G. Montes, S.V. Fisher, C.R.C. Cancian, J.C. de Oliveira, M.C. Martins-Pinge, C.C. Kanunfre, K.L.A. Souza, S. Grassioli, Splenectomy attenuates obesity and decreases insulin hypersecretion in hypothalamic obese rats, *Metabolism.* 64 (2015) 1122–1133. doi:10.1016/j.metabol.2015.05.003.
- [44] S.S. Choe, J.Y. Huh, I.J. Hwang, J.I. Kim, J.B. Kim, Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders, *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 7 (2016) 1–16. doi:10.3389/fendo.2016.00030.
- [45] K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg, J. Jessurun, M.D. Boldt, E.J. Parks, Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *J. Clin. Invest.* 115 (2005) 1343–1351. doi:10.1172/JCI200523621.
- [46] C.B. Quines, P.M. Chagas, D. Hartmann, N.R. Carvalho, F.A. Soares, C.W. Nogueira, (p-ClPhSe)₂ Reduces Hepatotoxicity Induced by Monosodium Glutamate by Improving Mitochondrial Function in Rats, *J. Cell. Biochem.* 118 (2017) 2877–2886. doi:10.1002/jcb.25938.
- [47] E. Fabbrini, F. Magkos, Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction, *Nutrients.* 7 (2015) 4995–5019. doi:10.3390/nu7064995.
- [48] B. Halliwell, Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life, *Plant Physiol.* 141 (2006) 312–322. doi:10.1104/pp.106.077073.312.
- [49] S. Alvarez-Alvarado, S.J. Jaime, M.J. Ormsbee, J.C. Campbell, J. Post, J. Pacilio, A. Figueroa, Benefits of whole-body vibration training on arterial function and muscle strength in young overweight/obese women, *Hypertens. Res.* (2017) 1–6. doi:10.1038/hr.2016.178.
- [50] A. Figueroa, R. Gil, A. Wong, S. Hooshmand, S.Y. Park, F. Vicil, M.A. Sanchez-Gonzalez, Whole-body vibration training reduces arterial stiffness, blood pressure and sympathovagal balance in young overweight/obese women, *Hypertens. Res.* 35 (2012) 667–672. doi:10.1038/hr.2012.15.

- [51] A. Bellia, M. Lombardo, V. Guglielmi, C. Tirabasso, L. Giordani, M. Federici, D. Lauro, C. Foti, P. Sbraccia, T. Medicine, Effects of Whole Body Vibration Plus Diet on Insulin- Resistance in Middle-Aged Obese Subjects, *Int. J. Sports Med.* 35 (2014) 511–516.
- [52] S.-S. Nam, S. Sunoo, H.-Y. Park, H.-W. Moon, The effects of long-term whole-body vibration and aerobic exercise on body composition and bone mineral density in obese middle-aged women., *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 20 (2016) 19–27.
doi:10.20463/jenb.2016.06.20.2.3.
- [53] C. Sun, R. Zeng, G. Cao, Z. Song, Y. Zhang, C. Liu, Vibration training triggers brown adipocyte relative protein expression in rat white adipose tissue, *Biomed Res. Int.* (2015). doi:10.1155/2015/919401.
- [54] J.O. Holloszy, E.F. Coyle, Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences, *J. Appl. Physiol.* 56 (1984) 831–838.
doi:10.1152/jappl.1984.56.4.831.
- [55] M.D. Carroll, B.K. Kit, D.A. Lacher, S.S. (Sarah) Yoon, Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults : national health and nutrition examination survey , 2011 – 2012, *Natl. Cent. Heal. Stat.* (2013) 3–8.
- [56] B.K. Pedersen, B. Saltin, Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease, *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16 (2006) 3–63. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00520.x.
- [57] S.K. Powers, M.J. Jackson, Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol. Rev.* 88 (2008) 1243–1276.
doi:10.1152/physrev.00031.2007.
- [58] D. Pesta, M. Roden, The Janus head of oxidative stress in metabolic diseases and during physical exercise, *Curr. Diab. Rep.* 17 (2017) 41. doi:10.1007/s11892-017-0867-2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização desta pesquisa permitiu avaliar os efeitos de um tratamento alternativo para a obesidade. Os animais obesos apresentaram depósitos de gordura elevados, aumento significativo no índice de Lee, aumento nas concentrações plasmáticas e hepáticas de lipídeos, na área dos adipócitos no TAB, além de dano oxidativo e redução do sistema antioxidante hepático. Sendo assim, o MSG foi capaz de induzir a obesidade nos animais.

Já o tratamento com a VCI reduziu o índice de Lee e o colesterol total hepático, somente nos animais controle. Nos animais obesos, o tratamento induziu mobilização parcial nos lipídeos do TAB, uma vez que, os adipócitos se apresentaram com tamanho celular variado. Por outro lado, o tratamento exacerbou a trigliceridemia e a lipoperoxidação no fígado, fato que poderia resultar na adaptação do sistema antioxidante para reparar os danos celulares a longo prazo.

É importante ressaltar que o modelo MSG possui consideradas limitações, uma vez que, induz lesões hipotalâmicas e conseqüentemente alterações fisiológicas muito características. Deste modo, o modelo pode não ter sido ideal para esclarecer os efeitos do tipo de tratamento utilizado sobre as alterações encontradas na obesidade. Além disso, o protocolo utilizado para o tratamento com o exercício de VCI não esclareceu todas as questões levantadas. Sugere-se que novas adaptações no protocolo, como alterações na intensidade e duração utilizadas sejam avaliadas em futuros estudos.

REFERÊNCIAS GERAIS

ALVAREZ-ALVARADO, S.; JAIME, S. J.; ORMSBEE, M. J.; CAMPBELL, J. C.; POST, J.; PACILIO, J.; FIGUEROA, A. Benefits of whole-body vibration training on arterial function and muscle strength in young overweight/obese women. **Hypertension Research**, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.178>>

ANDERSON, L.; OLDRIDGE, N.; THOMPSON, D. R.; ZWISLER, A.-D.; REES, K.; MARTIN, N.; TAYLOR, R. S. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 1, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715071193>>

ARAUJO, J. E. D. S.; DOS SANTOS, R. M. M.; SANTOS, S. L.; SILVA, R. J. D. S.; MARÇAL, A. C. Effects of high intensity acute resistance exercise on blood glucose and insulin sensitivity in rats with insulin resistance. **Journal of Physical Education**, v. 27, n. 1, p. 2735, 2016. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevEducFis/article/view/28495>>

BALABAN, R. S.; NEMOTO, S.; FINKEL, T. Mitochondria, oxidants, and aging. **Cell**, v. 120, n. 4, p. 483–495, 2005.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; DE CÁSSIA GONÇALVES ALFENAS, R.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BARTNESS, T. J.; LIU, Y.; SHRESTHA, Y. B.; RYU, V. Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 35, n. 4, p. 473–493, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.001>>

BEALE, E. G. Insulin signaling and insulin resistance. **Journal of investigative medicine**, v. 61, n. 1, p. 11–14, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3640267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

BEAVERS, K. M.; BEAVERS, D. P.; NESBIT, B. A.; AMBROSIUS, W. T.; MARSH, A. P.; NICKLAS, B. J.; REJESKI, W. J. Effect of an 18 month physical activity and weight loss intervention on body composition in overweight and obese older adults. **Obesity**, v. 22, n. 2, p. 325–331, 2014.

BELLIA, A.; LOMBARDO, M.; GUGLIELMI, V.; TIRABASSO, C.; GIORDANI, L.; FEDERICI, M.; LAURO, D.; FOTI, C.; SBRACCIA, P.; MEDICINE, T. Effects of Whole Body Vibration Plus Diet on Insulin- Resistance in Middle-Aged Obese Subjects. **International journal of sports medicine**, v. 35, n. 6, p. 511–516, 2014.

BHUPATHIRAJU, S. N.; HU, F. B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. **Circulation Research**, v. 118, n. 11, p. 1723–1735, 2016.

BOARO, S. N.; ANARUMA, C. A.; FILHO, D. de A. C.; PICHININI, A. C. Uso da plataforma vibratória em diferentes patologias. **FIEP**, v. 81, 2011.

BOIS, T. M. Du; HUANG, X.-F. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction : Relevance to schizophrenia. **Brain research reviews**, v. 53, n. 260–270, 2007.

BOUCHER, J.; KLEINRIDDERS, A.; RONALD KAHN, C. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 1, p. 1–23, 2014.

BRAY, G. A.; YORK, D. A. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. **Physiological reviews**, v. 59, n. 3, p. 719–809, 1979. Disponível em: <<http://physrev.physiology.org/content/59/3/719.abstract>>

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 52, p. 302–310, 1978. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6)>

CALVETE, S. dos A. A relação entre alteração postural e lesões esportivas em crianças e adolescentes obesos. **Motriz**, v. 10, n. 2, p. 67–72, 2004. Disponível em: <<http://www.rc.unesp.br/ib/efisica/motriz/10n2/08SACa.pdf>>

CANELLA, D. S.; LEVY, R. B.; MARTINS, A. P. B.; CLARO, R. M.; MOUBARAC, J.

C.; BARALDI, L. G.; CANNON, G.; MONTEIRO, C. A. Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. 1–6, 2014.

CARDINALE, M.; BOSCO, C. The use of vibration as an exercise intervention. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 31, n. 1, p. 3–7, 2003.

CARDINALE, M.; WAKELING, J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you? **British journal of sports medicine**, v. 39, n. 9, p. 585–589, 2005. Disponível em: <<http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsm.2005.016857>>

CARPENTIER, A. C.; BLONDIN, D. P.; VIRTANEN, K. A.; RICHARD, D.; HAMAN, F.; TURCOTTE, É. E. Brown adipose tissue energy metabolism in humans. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 1–21, 2018.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, v. 100, n. 2, p. 126–31, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920711>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1424733>>

CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 190–197, 2006.

CHARRIÈRE, G.; COUSIN, B.; ARNAUD, E.; ANDRÉ, M.; BACOU, F.; PÉNICAUD, L.; CASTEILLA, L. Preadipocyte conversion to macrophage: Evidence of plasticity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 11, p. 9850–9855, 2003.

CINTI, S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 11, p. 2347–2355, 2005. Disponível em: <<http://www.jlr.org/cgi/doi/10.1194/jlr.M500294-JLR200>>

COELHO, C. F. F.; FRANÇA, L. M.; NASCIMENTO, J. R.; SANTOS, A. M.; AZEVEDO-SANTOS, A. P. S.; NASCIMENTO, F. R. F.; PAES, A. M. A. Early onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease in young monosodium L - glutamate-induced obese mice. **Journal of developmental origins of health and disease**, 2018.

COLBERG, S. R.; SIGAL, R. J.; YARDLEY, J. E.; RIDDELL, M. C.; DUNSTAN, D. W.; DEMPSEY, P. C.; HORTON, E. S.; CASTORINO, K.; TATE, D. F. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes

Association. **Diabetes Care**, v. 39, n. 11, p. 2065–2079, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc16-1728>>

CRISTI-MONTERO, C.; CUEVAS, M. J.; COLLADO, P. S. Whole-body vibration training as complement to programs aimed at weight loss. **Nutrición hospitalaria**, v. 28, n. 5, p. 1365–71, 2013.

CUSI, K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. **Gastroenterology**, v. 142, n. 4, p. 711–725.e6, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003>>

DE LUCA, C.; OLEFSKY, J. M. Inflammation and insulin resistance. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 582, n. 1, p. 97–105, 2007.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; MADRIGAL-SANTILLÁN, E.; BAUTISTA, M.; ESQUIVEL-SOTO, J.; MORALES-GONZÁLEZ, Á.; ESQUIVEL-CHIRINO, C.; DURANTE-MONTIEL, I.; SÁNCHEZ-RIVERA, G.; VALADEZ-VEGA, C.; MORALES-GONZÁLEZ, J. A. Inflammation , Oxidative Stress , and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/12/5/3117/htm>>

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Medicina**, v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>

FIGUEROA, A.; GIL, R.; WONG, A.; HOOSHMAND, S.; PARK, S. Y.; VICIL, F.; SANCHEZ-GONZALEZ, M. A. Whole-body vibration training reduces arterial stiffness, blood pressure and sympathovagal balance in young overweight/obese women. **Hypertension Research**, v. 35, n. 6, p. 667–672, 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/hr.2012.15>>

FORMIGUERA, X.; CANTÓN, A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 18, n. 6, p. 1125–1146, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691804000915>>

FRANÇA, B. K.; ALVES, M. R. M.; SOUTO, F. M. S.; TIZIANE, L.; BOAVENTURA, R. F.; GUIMARÃES, A.; ALVES, A. 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. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0872817813000507>>

FRANÇA, L. M.; FREITAS, L. N. C.; CHAGAS, V. T.; COELHO, C. F. F.; BARROSO, W. A.; COSTA, G. C.; SILVA, L. A.; DEBBAS, V.; LAURINDO, F. R. M.; PAES, A. M. de A. Mechanisms underlying hypertriglyceridemia in rats with monosodium L-glutamate-induced obesity: evidence of XBP-1/PDI/MTP axis activation. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 443, n. 2, p. 725–730, 2014.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKISHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 2004. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/21625>>

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. **Diabetes Care**, v. 36, n. SUPPL.2, p. 233–239, 2013.

GOMES, A. C. S.; JARDIM, B. G.; ALVES, M. A. R. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Síndrome Metabólica : aspectos nutricionais. **Almanaque Multidisciplinar De Pesquisa**, v. 1, n. 2, p. 76–86, 2014.

GOMEZ-CABRERA, M.-C.; DOMENECH, E.; VIÑA, J. Moderate exercise is an antioxidant : Upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 44, n. 2, p. 126–131, 2008.

GUIMARÃES, E. da S. G.; JÚNIOR, L. C. de C.; MUSSO, C. M.; ALMEIDA, M. M. De; GONÇALVES, C. F.; PETTERSEN, K. G.; PAES, S. T.; GARCIA, R. M. G.; MATHIAS, P. C. de F.; TORREZAN, R.; MOURAO-JÚNIOR, C. A.; ANDREAZZI, A. E. Altered behavior of adult obese rats by monosodium L-glutamate neonatal treatment is related to hypercorticosteronemia and activation of hypothalamic ERK1 and ERK2. **Nutritional neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 153–160, 2017.

GUO, S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 220, n. 2, p. 1–23, 2014.

HALLAL, C. Z.; MARQUES, N. R.; GONÇALVES, M. O uso da vibração como método auxiliar no treinamento de capacidades físicas: uma revisão da literatura Introdução. **Motriz**, v. 16, n. 2, p. 527–533, 2010.

HALLIWELL, B. Free Radicals and Antioxidants : A Personal View. **Nutrition reviews**, v. 52, n. 8, p. 253–265, 1994.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants–quo vadis? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 125–130, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002>>

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGET, J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. **Biochemical journal**, v. 219, n. 1, p. 1–14, 1984.

HASHIDA, R.; KAWAGUCHI, T.; BEKKI, M.; OMOTO, M.; MATSUSE, H.; NAGO, T.; TAKANO, Y.; UENO, T.; KOGA, H.; GEORGE, J.; SHIBA, N.; TORIMURA, T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 142–152, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>>

HASHIMOTO, E.; TANIAI, M.; TOKUSHIGE, K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. S4, p. 64–70, 2013.

HOLZWARATH-MCBRIDE, M. A.; HURST, E. M.; KNIGGE, K. M. Monosodium glutamate induced lesions of the arcuate nucleus. I. Endocrine deficiency and ultrastructure of the median eminence. **The anatomical record**, v. 186, n. 2, p. 185–196, 1976.

HOUGHTON, D.; THOMA, C.; HALLSWORTH, K.; CASSIDY, S.; HARDY, T.; BURT, A. D.; TINIAKOS, D.; HOLLINGSWORTH, K. G.; TAYLOR, R.; DAY, C. P.; MCPHERSON, S.; ANSTEE, Q. M.; TRENELL, M. I. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 96–102.e3, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.031>>

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673–689, 2014.

HUANG, C.-C.; TSENG, T.-L.; HUANG, W.-C.; CHUNG, Y.-H.; CHUANG, H.-L.; WU, J.-H. Whole-body vibration training effect on physical performance and obesity in mice. **International journal of medical sciences**, v. 11, n. 12, p. 1218–1227, 2014. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84907880015&partnerID=tZOtx3y1>>

HUANG, K.-H.; HAO, L.; SMITH, P. B.; ROGERS, C. J.; PATTERSON, A. D.; ROSS, A. C. Lipid Emulsion Added to a Liquid High-Carbohydrate Diet and Voluntary Running Exercise Reduce Lipogenesis and Ameliorate Early-Stage Hepatic Steatosis in Mice. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 5, p. 746–753, 2017. Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/jn.116.245951>>

JOLY-AMADO, A.; CANSELL, C.; DENIS, R. G. P.; DELBES, A. S.; CASTEL, J.; MARTINEZ, S.; LUQUET, S. The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. **Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism**, v. 28, n. 5, p. 725–737, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.03.003>>

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica Texto e Atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro RJ.

KANDA, H.; TATEYA, S.; TAMORI, Y.; KOTAN, K.; HIASA, K.; KITAZAWA, R.; KITAZAWA, S.; MIYACHI, H.; MAEDA, S.; EGASHIRA, K.; KASUGA, M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 6, p. 1494–1505, 2006.

KAPRAVELOU, G.; MARTÍNEZ, R.; ANDRADE, A. M.; NEBOT, E.; MOIRÓN, D. C. – ; APARICIO, V. A.; LOPEZ-JURADO, M.; ARANDA, P.; ARREBOLA, F.; FERNANDEZ-SEGURA, E.; BERMANO, G.; GOUA, M.; GALISTEO, M.; PORRES, J. M. Aerobic interval exercise improves parameters of Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 40, n. 12, p. 1242–1252, 2015.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice**, v. 20, n. 12, p. 1–21, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>>

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 2004.

KLEINER, D. E.; BRUNT, E. M.; VAN NATTA, M.; BEHLING, C.; CONTOS, M. J.; CUMMINGS, O. W.; FERRELL, L. D.; LIU, Y. C.; TORBENSON, M. S.; UNALP-ARIDA, A.; YEH, M.; MCCULLOUGH, A. J.; SANYAL, A. J. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1313–1321, 2005.

KUSHNER, R. F. Weight loss strategies for treatment of obesity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 465–472, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.005>>

LE LAY, S.; SIMARD, G.; MARTINEZ, M. C.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Oxidative stress and metabolic pathologies: From an adipocentric point of view. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

LEAVENS, K. F.; BIRNBAUM, M. J. Insulin signaling to hepatic lipid metabolism in health and disease. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 46, n. September 2010, p. 200–215, 2011.

LEOPOLD, J. A.; LOSCALZO, J. Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 47, n. 12, p. 1673–1706, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.009>>

LIU, Y.; ZHAI, M.; GUO, F.; SHI, T.; LIU, J.; WANG, X.; ZHANG, X.; JING, D.; HAI, C. Whole Body Vibration Improves Insulin Resistance in db/db Mice: Amelioration of Lipid Accumulation and Oxidative Stress. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 179, n. 5, p. 819–829, 2016.

MACHO, L.; FICKOVÁ, M.; JEZOVA, D.; ZÓRAD, S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiological research**, v. 49, p. 79–85, 2000.

MAIOR, A. S. Regulação hormonal da ingestão alimentar: um breve relato. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 45, n. 3, p. 303–309, 2012.

MANNA, P.; JAIN, S. K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 10, p. 423–444, 2015. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2015.0095>>

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 24–38, 2003.

MARSEGLIA, L.; MANTI, S.; D'ANGELO, G.; NICOTERA, A.; PARISI, E.; DI ROSA, G.; GITTO, E.; ARRIGO, T. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 378–400, 2015.

MARTIN, K. A.; MANI, M. V.; MANI, A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. **European Journal of Pharmacology**, v. 763, p. 64–74, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.093>>

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 7, n. 5, p. 1–12, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2013.05.004>>

MCMURRAY, F.; PATTEN, D. A.; HARPER, M. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity—recent findings and empirical approaches. **Obesity**, v. 24, n. 11, p. 2301–2310, 2016.

MILLARD, W. J.; AUDET, J.; SAGAR, S. M.; MARTIN, J. B. Evidence that reduced growth hormone secretion observed in monosodium glutamate-treated rats is the result of a deficiency in growth hormone-releasing factor. **Endocrinology**, v. 110, n. 2, p. 540–550, 1982.

MOTAHARI-TABARI, N.; AHMAD SHIRVANI, M.; SHIRZAD-E-AHOODASHTY, M.; YOUSEFI-ABDOLMALEKI, E.; TEIMOURZADEH, M. The Effect of 8 Weeks Aerobic Exercise on Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. **Global Journal of Health Science**, v. 7, n. 1, p. 115–121, 2015. Disponível em: <<http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/34118>>

MUSUMECI, G. The use of vibration as physical exercise and therapy. **Journal of Functional Morphology and Kinesiology**, v. 2, n. 2, p. 1–10, 2017.

NAM, S.-S.; SUNOO, S.; PARK, H.-Y.; MOON, H.-W. The effects of long-term whole-body vibration and aerobic exercise on body composition and bone mineral density in obese middle-aged women. **Journal of exercise nutrition & biochemistry**, v. 20, n. 2, p. 19–27, 2016.

NCEP. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report** *Circulation*. [s.l.: s.n.].

NISWENDER, K. D.; SCHWARTZ, M. W. Insulin and leptin revisited : adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2003.

OH, S.; SHIDA, T.; SAWAI, A.; MARUYAMA, T.; EGUCHI, K.; ISOBE, T.; OKAMOTO, Y.; SOMEYA, N.; TANAKA, K.; ARAI, E.; TOZAWA, A.; SHODA, J. Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 10, p. 925–936, 2014.

OLIVEIRA, W. L. De; SILVA, R. D.; CUSTÓDIO, I. J. O.; BARCELOS, S. A. M. G. De. Análise da influência da plataforma vibratória no desempenho do salto vertical em atletas de futebol: ensaio clínico randomizado. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 2, p. 265–274, 2011.

OLIVEROS, E.; SOMERS, V. K.; SOCHOR, O.; GOEL, K.; LOPEZ-JIMENEZ, F. The concept of normal weight obesity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 426–433, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.003>>

OLNEY, J. W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, n. 3880, p. 719–721, 1969.

PAVLIDES, M.; COBBOLD, J. F. L. Non-alcoholic fatty liver disease. **Medicine**, v. 43, n. 10, p. 585–589, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303915001875>>

PENG, C.; WANG, X.; CHEN, J.; JIAO, R.; WANG, L.; LI, Y. M.; ZUO, Y.; LIU, Y.; LEI, L.; MA, K. Y.; HUANG, Y.; CHEN, Z.-Y. Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants. **BioMed Research International**, 2014.

PESTA, D.; RODEN, M. The Janus head of oxidative stress in metabolic diseases and during physical exercise. **Current diabetes reports**, v. 17, n. 6, p. 41, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11892-017-0867-2>>

QI, J.; YANG, B.; REN, C.; FU, J.; ZHANG, J. Swimming Exercise Alleviated Insulin Resistance by Regulating Tripartite Motif Family Protein 72 Expression and AKT Signal Pathway in Sprague-Dawley Rats Fed with High-Fat Diet. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, 2016.

RAO, X.; ZHONG, J.; XU, X.; JORDAN, B.; MAURYA, S.; BRAUNSTEIN, Z.; WANG, T. Y.; HUANG, W.; AGGARWAL, S.; PERIASAMY, M.; RAJAGOPALAN, S.; MEHTA, K.; SUN, Q. Exercise protects against diet-induced insulin resistance through downregulation of protein kinase C β in mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–11, 2013.

REHFELD, A.; NYLANDER, M.; KARNOV, K. **Adipose Tissue. In: Compendium of Histology.** Switzerland.

REYES, T. M.; SAWCHENKO, P. E. Involvement of the arcuate nucleus of the hypothalamus in interleukin-1-induced anorexia. **Journal of neuroscience**, v. 22, n. 12, p. 5091–5099, 2002.

RIBEIRO, R. A.; BONFLEUR, M. L.; VANZELA, E. C.; ZOTTI, A. I.; SCOMPARIN, D. X.; BOSCHERO, A. C.; BALBO, S. L. Physical exercise introduced after weaning enhances pancreatic islet responsiveness to glucose and potentiating agents in adult msg-obese rats. **Hormone and Metabolic Research**, v. 46, n. 9, p. 609–614, 2014.

RITTWEGER, J. Vibration as an exercise modality : how it may work , and what its potential might be. **European journal of applied physiology**, v. 108, n. 5, p. 877–904, 2010.

RODRIGUEZ-CRISTOBAL, J. J.; ALONSO-VILLAVERDE, C.; PANISELLO, J. M.; TRAVÉ-MERCADE, P.; RODRIGUEZ-CORTÉS, F.; MARSAL, J. R.; PEÑA, E. Effectiveness of a motivational intervention on overweight / obese patients in the primary healthcare : a cluster randomized trial. **BMC Family Practice**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2017.

ROMERO-GÓMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; TRENELL, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. **Journal of Hepatology**, n. May, 2017.

ROSS, R.; HUDSON, R.; STOTZ, P. J.; LAM, M. Effects of Exercise Amount and Intensity on Abdominal Obesity and Glucose Tolerance in Obese Adults. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 5, p. 325–334, 2015.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. **Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 1, p. 12–22, 2016.

SAVINI, I.; CATANI, M. V.; EVANGELISTA, D.; GASPERI, V.; AVIGLIANO, L. Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497–10538, 2013.

SILVA, U. Da; FONTELA, P. C.; BONAMIGO, E. C. B.; WINKELMANN, E. R. Efeitos a curto prazo da plataforma vibratória e oscilatória em indivíduos saudáveis. **Ciência & Saúde**, v. 8, n. 3, p. 99–106, 2015.

SILVA, P. Z.; SCHNEIDER, R. H. Efeitos da plataforma vibratória no equilíbrio em idosos. **Acta Fisiátrica**, v. 18, n. 1, p. 21–26, 2011.

SMORLESI, A.; FRONTINI, A.; GIORDANO, A.; CINTI, S. The adipose organ : white-brown adipocyte plasticity. **Obesity reviews**, v. 13, p. 83–96, 2012.

STURM, R.; AN, R. Obesity and economic environments. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 5, p. 337–350, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21237>>

SVIDNICKI, P. V.; LEITE, N. C.; VICARI, M. R.; ALMEIDA, M. C. De; ARTONI, R. F.; FAVERO, G. M.; GRASSIOLLI, S.; NOGAROTO, V. Swim training and the genetic expression of adipokines in monosodium glutamate-treated obese rats. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 59, n. 3, p. 210–214, 2015.

SWIFT, D. L.; JOHANNSEN, N. M.; LAVIE, C. J.; EARNEST, C. P.; CHURCH, T. S. ScienceDirect The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 441–447, 2013.

TAMURA, H.; KAMEGAI, J.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H.; OIKAWA, S. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. **Endocrinology**, v. 143, n. 9, p. 3268–3275, 2015.

TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456, 2015. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i3/456.htm>>

TARIQ, Z.; GREEN, C. J.; HODSON, L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? [s. l.], n. 16, p. 1–11, 2014.

TCHKONIA, T.; THOMOU, T.; ZHU, Y.; KARAGIANNIDES, I.; POTHOUKAKIS, C.; JENSEN, M. D.; KIRKLAND, J. L. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. **Cell metabolism**, v. 17, n. 5, p. 644–656, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008>>

TIKKANEN-DOLENC, H.; WADÉN, J.; FORSBLOM, C.; HARJUTSALO, V.; THORN, L. M.; SARAHEIMO, M.; ELONEN, N.; ROSENGÅRD-BÄRLUND, M.; GORDIN, D.; TIKKANEN, H. O.; GROOP, P. H.; ON BEHALF OF THE FINNDIANE STUDY

GROUP. Frequent and intensive physical activity reduces risk of cardiovascular events in type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 60, n. 3, p. 574–580, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4189-8>>

TIMPER, K.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. **Disease models & mechanismsechanisms**, v. 10, n. 6, p. 679–689, 2017.

TRAYHURN, P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 1–21, 2013. Disponível em: <<http://physrev.physiology.org/cgi/doi/10.1152/physrev.00017.2012>>

VAN DE SANDE-LEE, S.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 56, n. 6, p. 341–350, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000600001&lng=pt&tlng=pt>

VAN DER KLAUW, A. A.; FAROOQI, I. S. The hunger genes: Pathways to obesity. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 119–132, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>>

VANDEVIJVERE, S.; CHOW, C. C.; UMALI, E.; HALL, K. D.; SWINBURN, B. A. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic : a global analysis. **Bull World Health Organ**, v. 93, n. November 2014, p. 446–456, 2015.

VON DIEMEN, V.; TRINDADE, E. N.; TRINDADE, M. R. M. Experimental model to induce obesity in rats. **Acta cirurgica brasileira**, v. 21, n. 6, p. 425–429, 2006.

WAALEN, J. The genetics of human obesity. **Translational Research**, v. 164, n. 4, p. 293–301, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.010>>

WEISBERG, S. P.; MCCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L.; FERRANTE, A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003.

WEISS, J.; RAU, M.; GEIER, A. Non-alcoholic Fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. **Deutsches Ärzteblatt international**, v. 111, n. 26, p. 447–52, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4101528&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1785–1788, 2003.

WRIGHT, S. M.; ARONNE, L. J. Causes of obesity. **Abdominal Imaging**, v. 37, n. 5, p. 730–732, 2012.

YKI-JÄRVINEN, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 11, p. 901–910, 2014. Disponível em:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858714700324>>

YOUNOSSI, Z. M.; KOENIG, A. B.; ABDELATIF, D.; FAZEL, Y.; HENRY, L.; WYMER, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73–84, 2016.

YOUNOSSI, Z. M.; OTGONSUREN, M.; HENRY, L.; VENKATESAN, C.; MISHRA, A.; ERARIO, M.; HUNT, S. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. **Hepatology**, v. 62, n. 6, p. 1723–1730, 2015.

ZIMMERMANN, R. Fat Mobilization in Adipose Tissue Is Promoted by Adipose Triglyceride Lipase. **Science**, v. 306, n. 5700, p. 1383–1386, 2004. Disponível em:
<<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1100747>>

ANEXOS

ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



Certificado Experimental no Uso de Animais em Pesquisa Nº 08/18 - CEUA

Certificamos que a proposta intitulada “Efeitos da plataforma vibratória em ratos Wistar obesos – análises funcionais e morfológicas”, registrada com o número “17/17”, sob a responsabilidade de “Gladson Ricardo Flor Bertolini”, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto humanos), 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 de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ (UNIOESTE), em reunião de 08/06/2018.

Finalidade	Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/07/2017 - 31/03/2018
Espécie/linhagem/raça	Ratos: <i>Rattus norvegicus</i> Rato heterogênico Wistar
Nº de animais	10
Peso/idade	250g/60 dias
Sexo	Feminino

Nº de animais	40
Peso/idade	10g/filhotes
Sexo	Masculino
Origem	Biotério Central da Unioeste, campus de Cascavel

Prof. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
Coordenadora do CEUA UNIOESTE
Portaria nº3730/2016

ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA

Guide for Authors

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information.](#)

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal

Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.
- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as green Open Access). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on

ResearchGate or Academia.edu, to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution (CC BY)

Lets others distribute and copy the article, create extracts, abstracts, and other revised versions, adaptations or derivative works of or from an article (such as a translation), include in a collective work (such as an anthology), text or data mine the article, even for commercial purposes, as long as they credit the author(s), do not represent the author as endorsing their adaptation of the article, and do not modify the article in such a way as to damage the author's honor or reputation.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 2900**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Researcher Academy

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at

Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

As part of the submission process your paper may be screened for English language usage and conformity to the guide for authors before it reaches the review stage. This is to ensure the journal's high standards are maintained and the review process is kept to a minimum. Passing this check is not a guarantee that your submission will subsequently proceed to the peer review process, which is a decision to be made at the sole discretion of the journal editor.

If you are asked to revise your manuscript during the review stage please submit a list of changes or a rebuttal against each point which is being raised when you submit the revised manuscript. The standard deadline for authors to submit the revision is 5 weeks. If you require a time extension to return the revision you should state the reasons for this extension and advise on a more feasible date for returning it.

Submission Address

New submissions for regular issues should be sent to **Referees**

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Preparation

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review.](#)

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Short Communications

Short communications are limited to 3000 words and are not subdivided. The paper should contain an abstract, main body and references, and contain no more than 4 figures or tables, combined. The abstract is limited to 100 words. A guide to estimating paper length follows: Estimate equivalent number of words for figures/tables/eqns as:

- One column wide (7.5 cm) figures/tables: 20 words per cm height
- Two columns wide (15 cm) figures/tables: 40 words per cm height
- Equations: 20 words for each equation

Short communications will appear at the end of the topical sections in the journal table of contents. Each paper will begin with "Short Communication:" followed by the title.

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A

combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more

attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Drugs

Proprietary (trademarked) names should be capitalized. The chemical name should precede the trade, popular name, or abbreviation of a drug the first time it occurs.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.). Please seek permission from individuals before acknowledging them in your article.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Anesthesia

In describing surgical procedures on animals, the type and dosage of the anesthetic agent should be specified. Curarizing agents are not anesthetics; if these were used, evidence must be provided that anesthesia of suitable grade and duration was employed.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Text graphics

Text graphics may be embedded in the text at the appropriate position. See further under Electronic artwork.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and

indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/physiology-and-behavior>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result'

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon.* 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

[3] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>, 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] [6] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data in Brief

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional

raw data into one or multiple data articles, a new kind of article that houses and describes your data. Data articles ensure that your data is actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and publicly available to all upon publication. You are encouraged to submit your article for *Data in Brief* as an additional item directly alongside the revised version of your manuscript. If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed and published in the open access data journal, *Data in Brief*. Please note an open access fee of 500 USD is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the [Data in Brief website](#). Please use [this template](#) to write your Data in Brief.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

After Acceptance

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication.

Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Webshop](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

Author Inquiries

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also [check the status of your submitted article](#) or find out http://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/5981/kw/5981/p/13783/supporthub/publishing">when your accepted article will be published.