



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA - CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE FÍSICA E
PLASTICIDADE FENOTÍPICA**

JEFFERSON THADEU ARRUDA SILVA

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO MODERADO SOBRE O BALANÇO
OXIDATIVO E FUNÇÃO MITOCONDRIAL DO CORAÇÃO DE RATOS
SUPERNUTRIDOS EM IDADE JUVENIL**

Vitória de Santo Antão

2025

JEFFERSON THADEU ARRUDA SILVA

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO MODERADO SOBRE O BALANÇO
OXIDATIVO E FUNÇÃO MITOCONDRIAL DO CORAÇÃO DE RATOS
SUPERNUTRIDOS EM IDADE JUVENIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre. Na área de concentração: Bases experimentais e clínicas da plasticidade Fenotípica.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Claudia Jacques Lagranha

Coorientador: Prof Dr. Matheus Santos de Sousa Fernandes

Vitória de Santo Antão

2025

JEFFERSON THADEU ARRUDA SILVA

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO MODERADO SOBRE O BALANÇO
OXIDATIVO E FUNÇÃO MITOCONDRIAL DO CORAÇÃO DE RATOS
SUPERNUTRIDOS EM IDADE JUVENIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre. Na área de concentração: Bases experimentais e clínicas da plasticidade Fenotípica.

Aprovado em: 31/10/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a. Mariana Pinheiro Fernandes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Anderson Apolonio da Silva Pedroza (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr^a. Talita Ricarly de Arruda Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Jefferson Thadeu Arruda.

Efeitos do treinamento aeróbico moderado sobre o balanço oxidativo e função mitocondrial do coração de ratos supernutridos em idade juvenil / Jefferson Thadeu Arruda Silva. - Recife, 2025.
67f.: il.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade física e plasticidade fenotípica, 2025.

Orientação: Claudia Jacques Lagranha.

Coorientação: Matheus Santos de Sousa Fernandes.

1. Exercício físico; 2. Estresse oxidativo; 3. Hipernutrição.
I. Lagranha, Claudia Jacques. II. Fernandes, Matheus Santos de Sousa. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

À minha mãe, Sandra, com todo o amor e gratidão que existem em mim. Por cada renúncia silenciosa, por cada gesto de cuidado e por acreditar em mim mesmo quando eu duvidava. Esta conquista é tão sua quanto minha — fruto da sua força, da sua fé e do amor incondicional que sempre me sustentou. Nada do que sou ou conquistei seria possível sem o seu exemplo de coragem, generosidade e determinação.

AGRADECIMENTOS

Concluir esta dissertação representa muito mais do que o encerramento de uma etapa acadêmica — é o símbolo de uma jornada intensa, árdua e profundamente transformadora. Foram anos de desafios, aprendizados, noites em claro e incontáveis momentos de superação que, juntos, construíram não apenas um trabalho científico, mas também uma trajetória de amadurecimento pessoal e profissional. Agradeço a todos os colegas que cruzaram meu caminho ao longo deste percurso. Cada conversa no corredor, cada ajuda no laboratório, cada troca de ideia — por menor que parecesse — foi essencial para que este trabalho tomasse forma. A convivência com vocês tornou essa caminhada mais leve e repleta de aprendizado coletivo.

Meu agradecimento mais especial vai à minha orientadora, Prof^a Claudia Jacques Lagranha, cuja sabedoria, paciência e dedicação foram faróis constantes neste percurso. Sou profundamente grato pelo acolhimento, por cada orientação, por cada palavra de incentivo e por todo o aprendizado transmitido — não apenas sobre ciência, mas sobre ética, compromisso e paixão pela pesquisa. Seu exemplo será para sempre uma referência em minha trajetória acadêmica e pessoal.

Gostaria de agradecer também a Prof^a Mariana Pinheiro, com seu jeito sempre bem-humorado, por todo suporte e por todo incentivo. Ter a oportunidade de ter sido seu aluno é motivo de orgulho pra mim, e ter também a oportunidade de compartilhar os dias no laboratório foi primordial no processo, transformando sempre a rotina árdua em leveza.

Agradeço também ao meu coorientador, Matheus Fernandes, por todo suporte, disponibilidade e contribuições valiosas ao longo desse processo. Sua orientação e confiança foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento científico.

Aos colegas de pesquisa e de biotério, que dividiram comigo longas horas de experimentos, frustrações e conquistas, meu muito obrigado. Foram dias e noites intensos, regados a café, esforço e companheirismo, que tornaram possível o que parecia inalcançável. A todos do LABMEX, deixo minha gratidão sincera por cada momento compartilhado e pela parceria de sempre. Em especial, agradeço a Regis, Nilson e Alliffer, pela colaboração incansável nos dias mais difíceis de biotério, pelo apoio técnico e pela amizade que tornaram o trabalho em equipe muito mais leve.

De forma muito especial, agradeço a Paula Brielle, Thyago, Francielle, Maria Vitória, Mickelly, Joel e Mirelly. Vocês foram meu porto seguro em meio ao caos, oferecendo apoio emocional, risadas, conselhos e ombro amigo nos momentos em que o cansaço e a incerteza pareciam dominar. A presença e o carinho de vocês fizeram toda diferença nessa caminhada.

À minha família, o meu amor e gratidão eternos. Em especial à minha mãe, Sandra, que nunca pensou duas vezes em parar o mundo para me ajudar. Seu apoio incondicional, suas palavras de força e sua presença constante foram o alicerce que sustentou meus passos quando o cansaço e a dúvida pareciam vencer. Nenhum título seria possível sem o seu amor.

Ao meu namorado, Maylon, meu companheiro de todas as horas, agradeço por todo amor, paciência e apoio incondicional. Obrigado por acreditar em mim mesmo quando eu duvidei, por compreender as ausências, por enxugar minhas lágrimas e celebrar cada pequena conquista ao meu lado. Sua presença foi fundamental para que eu seguisse em frente, com coragem e serenidade, mesmo nos dias mais difíceis.

Por fim, gostaria de agradecer a todas as agências de fomento, que possibilitaram a concretização desse projeto com seu apoio financeiro e institucional.

Foram muitas idas e vindas de Caruaru até Vitória de Santo Antão, muitos dias de biotério e inúmeras madrugadas dedicadas à escrita e à pesquisa. Como não era egresso da UFPE, precisei correr muito para acompanhar o ritmo dos colegas — e foi justamente essa corrida que me fez crescer, amadurecer e compreender o verdadeiro valor da persistência. Hoje, ao olhar para trás, vejo que cada obstáculo superado valeu a pena. Esta dissertação é fruto de um sonho que se tornou possível graças à força de todas essas pessoas que, de alguma forma, acreditaram em mim e caminharam ao meu lado. A todos vocês, meu mais sincero muito obrigado.

“Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”
(Pessoa, 1944, p. 67-72).

RESUMO

A supernutrição em fases precoces da vida tem ganhado destaque devido aos seus efeitos metabólicos deletérios, que favorecem sobrepeso e obesidade e prejudicam a saúde global. O treinamento físico aeróbio, por sua vez, é reconhecido por atenuar essas consequências. No entanto, ainda há poucas evidências sobre a interação entre supernutrição precoce e exercício aeróbio na juventude. Assim, este estudo avaliou, no coração, os efeitos do treinamento aeróbio moderado sobre a função mitocondrial, o balanço oxidativo e a expressão de genes ligados à biogênese e dinâmica mitocondrial (PGC-1 α , TFAM, FIS1, OPA1 e UCP2) em ratos Wistar machos supernutridos durante a lactação. Aos 30 dias de vida, os animais foram divididos em quatro grupos: Normonutrido Não Treinado (NNT), Normonutrido Treinado (NT), Supernutrido Não Treinado (SNT) e Supernutrido Treinado (ST). Os grupos treinados realizaram corrida em esteira por 4 semanas, 5 dias/semana, 1 h/dia, a 50% da capacidade máxima. Aos 54 dias, os animais foram eutanasiados para coleta do músculo cardíaco e análise de biomarcadores de bioenergética mitocondrial (consumo de O₂, inchamento mitocondrial, citrato sintase, NAD, NADH e razão NAD⁺/NADH), estresse oxidativo (MDA e carbonilas), atividade antioxidante (SOD, CAT, GST), balanço REDOX (GSH/GSSG e sulfidrilas) e expressão gênica mitocondrial. Não houve diferenças no inchamento mitocondrial entre os grupos. Quanto à respiração mitocondrial, animais supernutridos sedentários exibiram maior taxa respiratória basal (estado 2) e redução na razão ST3/ST4 em comparação aos normonutridos. A supernutrição associada ao sedentarismo elevou a atividade da citrato sintase e a produção de EROs. O treinamento moderado, porém, melhorou esses parâmetros, preservando os níveis de NAD⁺ e NADH e aumentando a razão NAD⁺/NADH. Nos indicadores de estresse oxidativo, MDA e carbonilas estavam aumentados nos grupos supernutridos sedentários ($p < 0,001$; $p < 0,0001$; $p < 0,00001$). Na expressão gênica, PGC-1 α , TFAM e FIS1 foram significativamente elevados no grupo ST em relação ao NT ($p = 0,0009$; $p = 0,0043$; $p = 0,0051$). Já UCP2 apresentou níveis reduzidos entre NS vs. SS e NS vs. NT ($p = 0,0378$; $p = 0,0173$). Conclui-se que a supernutrição precoce altera a bioenergética, o balanço REDOX e a expressão de genes mitocondriais. Entretanto, o treinamento aeróbio a 50% da capacidade máxima atenua grande parte desses efeitos deletérios.

Palavras-chave: exercício físico; estresse oxidativo; hipernutrição.

ABSTRACT

Early-life overnutrition has gained increasing attention due to its harmful metabolic effects, which promote overweight and obesity and negatively impact overall health. Aerobic exercise training, however, is recognized for mitigating these consequences. Despite this, little is known about the interaction between early overnutrition and aerobic training during youth. Therefore, this study investigated the effects of moderate aerobic training on cardiac mitochondrial function, oxidative balance, and the expression of genes involved in mitochondrial biogenesis and dynamics (PGC-1 α , TFAM, FIS1, OPA1, and UCP2) in male Wistar rats overnourished during the lactation period. At 30 days of age, the animals were assigned to four groups: Normal-Nourished Untrained (NNT), Normal-Nourished Trained (NT), Overnourished Untrained (SNT), and Overnourished Trained (ST). Trained groups performed treadmill running for 4 weeks, 5 days per week, 1 hour per day, at 50% of maximal running capacity. At 54 days, animals were euthanized for cardiac muscle collection and analysis of mitochondrial bioenergetics (O_2 consumption, mitochondrial swelling, citrate synthase, NAD, NADH, and NAD⁺/NADH ratio), oxidative stress markers (MDA and carbonyls), antioxidant enzyme activity (SOD, CAT, GST), REDOX balance (GSH/GSSG and sulfhydryls), and mitochondrial gene expression. No differences were found in mitochondrial swelling among the groups. Regarding mitochondrial respiration, overnourished sedentary animals showed higher basal respiratory rates (state 2) and reduced ST3/ST4 ratios compared with normal-nourished rats. Overnutrition combined with sedentary behavior increased citrate synthase activity and reactive oxygen species production. Moderate training, however, improved these parameters, preserving NAD⁺ and NADH levels and increasing the NAD⁺/NADH ratio. Oxidative stress markers MDA and carbonyls were elevated in overnourished sedentary groups ($p < 0.001$; $p < 0.0001$; $p < 0.00001$). Gene expression analysis showed significant increases in PGC-1 α , TFAM, and FIS1 in the ST group compared with NT ($p = 0.0009$; $p = 0.0043$; $p = 0.0051$). UCP2 levels were lower between NS vs. SS and NS vs. NT ($p = 0.0378$; $p = 0.0173$). In conclusion, early-life overnutrition alters bioenergetics, REDOX balance, and the expression of key mitochondrial genes. However, aerobic training performed at 50% of maximal capacity effectively mitigates many of these detrimental effects.

Keywords: physical exercise; oxidative stress; overnutrition.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Anatomia e sistema de condução elétrica do coração | 17 |
| Figura 2 | Modelo de redução de ninhada | 20 |
| Figura 3 | Diagrama de mitocôndria humana | 21 |
| Figura 4 | Membrana mitocondrial | 22 |
| Figura 5 | Cadeia transportadora de elétrons | 22 |
| Figura 6 | Ciclo de Krebs como via anfibólica | 23 |
| Figura 7 | Panoramas mitocondriais | 25 |
| Figura 8 | Formação de um radical livre | 26 |
| Figura 9 | Efeitos moleculares do estresse oxidativo | 27 |
| Figura 10 | Efeitos do estresse oxidativo | 29 |
| Figura 11 | Ação antioxidante em uma molécula instável | 30 |
| Figura 12 | Exercício físico moderado e sua capacidade antioxidante | 33 |
| Figura 13 | Modelo experimental | 37 |
| Figura 14 | Esteira ergométrica Inbramed | 38 |
| Figura 15 | Massa corporal aos 7, 14 e 21 dias de vida | 45 |
| Figura 16 | Massa corporal aos 30 dias | 46 |
| Figura 17 | Massa corporal aos 54 dias de vida | 47 |
| Figura 18 | Índice de Lee aos 28 dias de vida | 47 |
| Figura 19 | Índice de Lee aos 54 dias de vida | 48 |
| Figura 20 | Análise da respiração mitocondrial | 49 |
| Figura 21 | Análise do inchamento mitocondrial | 49 |
| Figura 22 | Análise dos níveis de Malonaldeído e carbonilas | 50 |
| Figura 23 | Análise do estado REDOX | 51 |
| Figura 24 | Análise do estado de respiração miticondrial | 52 |
| Figura 25 | Análise da expressão gênica | 53 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP – Adenosina difosfato
ANOVA – Analysis of Variance (Análise de Variância)
ATP – Adenosina trifosfato
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BMG Labtech – Empresa fabricante de espectrofotômetros
BSA – Albumina de Soro Bovino (Bovine Serum Albumin)
CTE – Cadeia Transportadora de Elétrons
DEPC – Dietilpirocarbonato
DCF-DA – 2',7'-Diclorodihidrofluoresceína Diacetato
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DTNB – 5,5'-Ditiobis-(2-Ácido Nitrobenzóico)
EGTA – Ácido Etilenoglicol Tetraacético
ERO(s) – Espécies Reativas de Oxigênio
EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetraacético
GSH – Glutathione Reduzida
GSSG – Glutathione Oxidada
 H_2O_2 – Peróxido de Hidrogênio
HCl – Ácido Clorídrico
KCl – Cloreto de Potássio
 KH_2PO_4 – Fosfato Monopotássico
LABMEX – Laboratório de Bioquímica Molecular e do Exercício
LDL – Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)
MDA – Malondialdeído
 MgCl_2 – Cloreto de Magnésio
MOPS – 3-(N-morfolino)propanossulfônico
MPTP – Mitochondrial Permeability Transition Pore (Poro de Transição de Permeabilidade Mitocondrial)
mtDNA – DNA Mitocondrial
mRNA – RNA mensageiro
 $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (formas oxidada e reduzida)
NaOH – Hidróxido de Sódio
NO – Óxido Nítrico

NNT – Normonutrido Não Treinado

NT – Normonutrido Treinado

OPA1 – Optic Atrophy 1 (Proteína de Dinâmica Mitocondrial)

PBS – Phosphate Buffered Saline (Solução Tampão Fosfato)

PGC-1 α – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha

qRT-PCR – Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction

REDOX – Reações de Oxirredução (Reduction–Oxidation)

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigênio)

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SOD – Superóxido Dismutase

SNT – Supernutrido Não Treinado

ST – Supernutrido Treinado

TBA – Ácido Tiobarbitúrico

TCA – Ácido Tricloroacético

TFAM – Mitochondrial Transcription Factor A

UCP2 – Uncoupling Protein 2

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

UV – Ultravioleta

VO₂ – Volume de Oxigênio

β_2 M – Beta-2 Microglobulina

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 16 |
| 2.1. Fisioanatomia cardíaca..... | 16 |
| 2.2. Supernutrição Precoce: Prejuízos no Desenvolvimento..... | 17 |
| 2.3. Mitocôndrias: da funcionalidade às disfunções | 20 |
| 2.4. Balanço Oxidativo: radicais livres, espécies reativas e doenças..... | 26 |
| 2.5. Treinamento Físico Aeróbio: Impactos na saúde metabólica | 31 |
| 3. HIPÓTESE..... | 35 |
| 4. OBJETIVOS | 36 |
| 4.1. Objetivos gerais:..... | 36 |
| 4.2. Objetivos específicos: | 36 |
| 5. MATERIAIS E MÉTODOS | 37 |
| 5.1. Animais | 37 |
| 5.2. Treinamento aeróbico..... | 38 |
| 5.3. Avaliação da massa corporal..... | 39 |
| 5.4. Avaliação do Índice de Lee..... | 40 |
| 5.5. Coleta do tecido cardíaco | 40 |
| 5.6. Preparo do homogenato do tecido cardíaco para utilização nas técnicas bioquímicas 40 | |
| 5.7. Dosagem de proteína..... | 40 |
| 5.8. Isolamento de mitocôndrias | 40 |
| 5.9. Consumo de oxigênio mitocondrial | 41 |
| 5.10. Abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (MPTP) | 41 |
| 5.11. Avaliação da atividade da enzima Citrato Sintase | 42 |
| 5.12. Quantificação das espécies reativas de oxigênio (ERO's)..... | 42 |
| 5.13. Razão NAD ⁺ /NADH | 42 |
| 5.14. Avaliação dos níveis de malondialdeído (MDA)..... | 42 |
| 5.15. Conteúdo de proteínas oxidadas (Carbonilas)..... | 43 |
| 5.16. Avaliação do estado REDOX celular (razão GSH/GSSG)..... | 43 |
| 5.17. Conteúdo de tiol total (Sulfidrilas)..... | 44 |
| 5.18. Expressão do mRNA e Avaliação por RT-PCR | 44 |
| 5.19. Análise estatística..... | 44 |
| 6. RESULTADOS | 46 |
| 6.1. Massa corporal aos 7, 14, 21 dias | 46 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 6.2. | Massa corporal aos 30 dias | 47 |
| 6.3. | Massa corporal aos 54 dias | 47 |
| 6.4. | Índice de Lee aos 28 dias | 48 |
| 6.5. | Índice de Lee aos 54 dias | 49 |
| 6.6. | Análise da Respiração e Inchamento Mitocondrial..... | 49 |
| 6.7. | Análise dos biomarcadores de estresse oxidativo no coração..... | 51 |
| 6.8. | Avaliação do estado REDOX no coração | 52 |
| 6.9. | Estado REDOX celular e mitocondrial no coração..... | 52 |
| 6.10. | Expressão gênica..... | 53 |
| 7. | DISCUSSÃO | 55 |
| 8. | CONCLUSÃO..... | 60 |
| | REFERÊNCIAS..... | 61 |

1. INTRODUÇÃO

A supernutrição é um fenômeno multifatorial caracterizado pela ingestão excessiva de macronutrientes incluindo gorduras saturadas e açúcares simples (Jomova et al., 2023). Tais fatores, fazem parte da fisiopatologia de diferentes doenças crônicas incluindo hiperglicemia, hiperlipidemia e resistência à insulina, fazendo que a homeostase metabólica tenha grande relevância em condições de saúde e doença (Zhao et al., 2023. Belay et al., 2022).

A supernutrição também é preocupante durante períodos que são conhecidos como críticos do desenvolvimento (gestação, lactação), uma vez que essa condição pode induzir a uma programação metabólica no organismo, que influencia na gênese de doenças durante a vida adulta, em grande parte por induzir sobrepeso e obesidade (Zhou et al., 2020). O tecido adiposo, que na maioria das vezes está em excesso em condições como essa, não só armazena lipídios, pode começar a liberar adipocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e leptina, que influenciam em um estado de inflamação crônica de baixo grau, característico de pacientes obesos (Clemente-Suárez et al., 2023).

No que tange os princípios moleculares, o excesso de nutrientes e o estresse metabólico podem influenciar diretamente na funcionalidade mitocondrial, resultando em um impacto na produção de energia celular (Behl et al., 2023). O excesso de substratos energéticos oriundos de situações de supernutrição, sobrecarrega a cadeia transportadora de elétrons, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, podendo culminar em estresse oxidativo (Jomova et al., 2023). Condições clínicas de estresse oxidativo podem danificar a funcionalidade de componentes celulares críticos, incluindo o DNA mitocondrial, criando um ciclo vicioso de disfunção e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, também estando associado ao envelhecimento celular e no desenvolvimento de doenças como diabetes, doenças neurodegenerativas (Parkinson e Alzheimer) e também doenças cardiovasculares (Chaudhary et al., 2023).

A literatura traz apontamentos positivos dos efeitos do treinamento físico aeróbico como um dos responsáveis por auxiliar no controle do excesso de peso, também sendo responsável por influenciar positivamente na função das mitocôndrias, aumentando a biogênese mitocondrial, influenciando no estresse oxidativo e no sistema antioxidante endógeno (através da melhoria da eficiência na cadeia transportadora de elétrons e na indução de enzimas antioxidantes endógenas), e por

fim, influenciam também na capacidade do músculo esquelético de utilizar a glicose e lipídeos como substratos energéticos (Farrell; Turgeon, 2023; Qian et al., 2024; Powers et al., 2022; Edwards; Mohiuddin, 2023).

Estudos do grupo de pesquisa do Laboratório de Bioquímica Molecular e do Exercício (LABMEX-UFPE/CAV) apontam o impacto positivo da atividade física na regulação do estresse oxidativo e função mitocondrial de modelos experimentais durante a lactação, no entanto, ainda se sabe pouco sobre o impacto no tecido cardíaco usando o modelo de supernutrição. Dessa forma, os achados deste trabalho reforçam a relevância do exercício físico aeróbico como uma ferramenta terapêutica não farmacológica essencial na prevenção e mitigação de distúrbios cardíacos associados à supernutrição. Assim, evidencia-se que intervenções baseadas em exercício não apenas atuam na redução dos riscos cardiometabólicos, mas também representam uma estratégia viável, acessível e de grande impacto para a promoção da saúde ao longo da vida.

Portanto, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico na função mitocondrial, balanço oxidativo e níveis de expressão de genes ligados a biogênese e dinâmica mitocondrial (PGC-1 α , TFAM, FIS1, OPA1 e UCP2) do tecido cardíaco de ratos supernutridos durante o período de lactação.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. *Fisioanatomia cardíaca*

O coração é o órgão central do sistema cardiovascular, responsável pelo bombeamento de sangue para todo o corpo (Chaudhry, Miao et al. 2024). Sua estrutura intrincada e funcionamento coordenado são essenciais para a manutenção da homeostase e da vida. Esse órgão tem consistência mucosa localizado no mediastino central do tórax, entre os pulmões. Com aproximadamente o tamanho de um punho fechado, é dividido em quatro câmaras principais: dois átrios superiores - direito e esquerdo - e dois ventrículos inferiores - direito e esquerdo - As paredes do coração são compostas por três camadas principais: o epicárdio, o miocárdio e o endocárdio (Arackal and Alsayouri 2024).

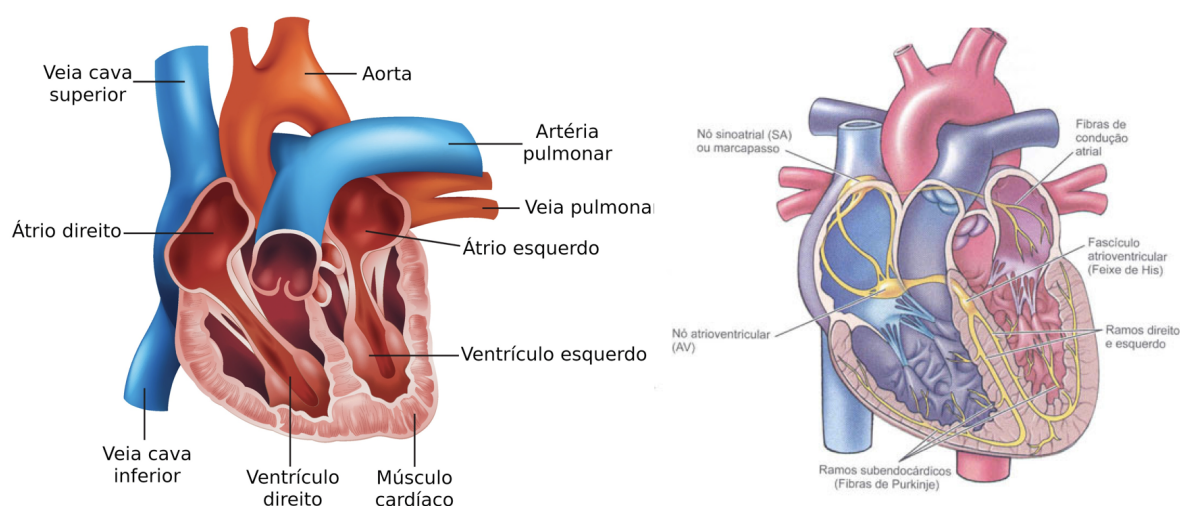
A função primordial do coração é bombear sangue para todo o corpo, garantindo o suprimento de oxigênio e nutrientes essenciais e removendo produtos metabólicos e dióxido de carbono dos tecidos (Crystal and Pagel 2020). Esse processo é coordenado por contrações rítmicas do músculo cardíaco, conhecidas como batimentos cardíacos. Além disso, o bom funcionamento do coração requer uma dinâmica bem adequada entre os sistemas, por exemplo, o ciclo cardíaco é o processo completo de enchimento e esvaziamento das câmaras cardíacas durante um único batimento cardíaco (Pollock and Makaryus 2024). Inicia-se com a diástole, onde os átrios e ventrículos se relaxam e se enchem de sangue, seguido pela sístole, onde ocorre a contração das câmaras para bombear o sangue para fora do coração. Esse ciclo é controlado por sinais elétricos gerados e propagados pelo sistema de condução do coração (Mohan, Boukens et al. 2017).

Nesse sentido, é importante salientar que o sistema de condução cardíaca é composto por um conjunto de células especializadas que geram e transmitem sinais elétricos pelo coração, coordenando as contrações das câmaras cardíacas de forma precisa (Padala, Cabrera et al. 2021). A sequência normal de eventos inclui a geração do potencial de ação no nó sinoatrial (SA), a propagação pelo nó atrioventricular (AV), feixes de His e fibras de Purkinje, culminando na contração muscular coordenada (van der Maarel, Postma et al. 2023).

A atividade do coração é regulada por uma complexa interação entre o sistema nervoso autônomo e hormônios circulantes (Miller and Arnold 2019). O sistema nervoso autônomo exerce controle sobre a frequência cardíaca e a força de contração

do músculo cardíaco, ajustando o débito cardíaco às demandas metabólicas do corpo. Além disso, existe influência da idade, condições médicas como hipertensão arterial e doenças cardíacas, estilo de vida e fatores genéticos (Borovac, D'Amario et al. 2020).

Figura 1: Anatomia e sistema de condução elétrica do coração



Fonte: Adaptado de Imaios, 2025

2.2. Supernutrição Precoce: Prejuízos no Desenvolvimento

A chamada teoria de Barker, ou teoria do desenvolvimento da saúde e da doença, propõe que desequilíbrios nutricionais — tanto a falta quanto o excesso de nutrientes — durante a gestação e os primeiros anos de vida podem aumentar a probabilidade de surgimento de doenças crônicas na vida adulta, incluindo diabetes, hipertensão e obesidade (Arima & Fukuoka, 2020). A ideia central é que o ambiente nutricional e outras exposições precoces atuam em fases sensíveis do desenvolvimento, “programando” o organismo para respostas metabólicas que podem persistir ao longo da vida. Essa programação envolve mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações em histonas e mudanças na estrutura da cromatina, capazes de influenciar de forma duradoura a função fisiológica do indivíduo (Barker, 1990).

A supernutrição, definida pelo consumo excessivo de nutrientes além das necessidades energéticas do organismo, é um fenômeno multifatorial que tem ganhado destaque no cenário global devido ao seu impacto na saúde metabólica

(Belay et al., 2022). Diferente da obesidade, que representa um estado patológico consolidado, a supernutrição é um estágio inicial de desequilíbrio nutricional que pode evoluir para alterações sistêmicas significativas. Esse desequilíbrio é particularmente preocupante quando ocorre durante períodos críticos do desenvolvimento, como a lactação, pois pode programar o organismo para o desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta (Zhou et al., 2020).

Do ponto de vista metabólico, a supernutrição é caracterizada pelo consumo excessivo de substratos energéticos, como glicose e lipídios, na circulação sanguínea. Esse excesso sobrecarrega os mecanismos de regulação do organismo, levando a alterações como hiperglicemia, hiperlipidemia e resistência à insulina (Zhao et al., 2023). O tecido adiposo, ao expandir-se, não apenas armazena lipídios, mas também secreta adipocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e leptina, que contribuem para um estado de inflamação crônica (Clemente- Suárez et al., 2023). Esse processo inflamatório está diretamente associado à disfunção endotelial, à aterosclerose e ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Medina-Leyte et al., 2021).

A supernutrição durante a lactação desencadeia uma série de respostas adaptativas no organismo, que, a longo prazo, podem resultar em consequências severas (Souza; Moura; Lisboa, 2022). O excesso de nutrientes nesse período promove a lipogênese e a esterificação de ácidos graxos, levando ao acúmulo de triglicerídeos no fígado e esteatose hepática, além de infiltração de gordura no músculo esquelético (Loomba; Friedman; Shulman, 2021). Essas alterações comprometem a sensibilidade à insulina e a homeostase energética, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de síndromes metabólicas (Saponaro et al., 2015).

Além disso, a supernutrição nos períodos iniciais da vida representa um estágio precursor que pode evoluir para uma série de condições, como a obesidade (Reynolds et al., 2015). Em termos moleculares, o excesso de nutrientes e o estresse metabólico podem impactar diretamente a funcionalidade mitocondrial, organelas responsáveis pela produção de energia celular (Behl et al., 2023). Em condições de supernutrição, o excesso de substratos energéticos pode sobrecarregar a cadeia transportadora de elétrons (CTE), aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que pode acarretar em estresse oxidativo (Jomova et al., 2023). Esse processo pode danificar componentes mitocondriais, como DNA, proteínas e lipídios, comprometendo a funcionalidade da organela e contribuindo para o desenvolvimento

de doenças cardiometabólicas (Kowalczyk et al., 2021). A disfunção mitocondrial, portanto, emerge como um elo crítico entre a supernutrição e as alterações metabólicas subsequentes.

Um dos modelos experimentais mais utilizados e reconhecidos para estudar os efeitos da supernutrição precoce é o modelo de redução da ninhada, desenvolvido e popularizado pelo pesquisador Andreas Plagemann e sua equipe (Plagemann et al., 1999). Nesse modelo, o número de filhotes por ninhada é reduzido nos primeiros dias de vida, aumentando a disponibilidade de leite materno para os filhotes restantes. Esse excesso de nutrientes durante a lactação mimetiza o sobrepeso observado em humanos e permite investigar seus efeitos a curto e longo prazo (Plagemann et al., 1999).

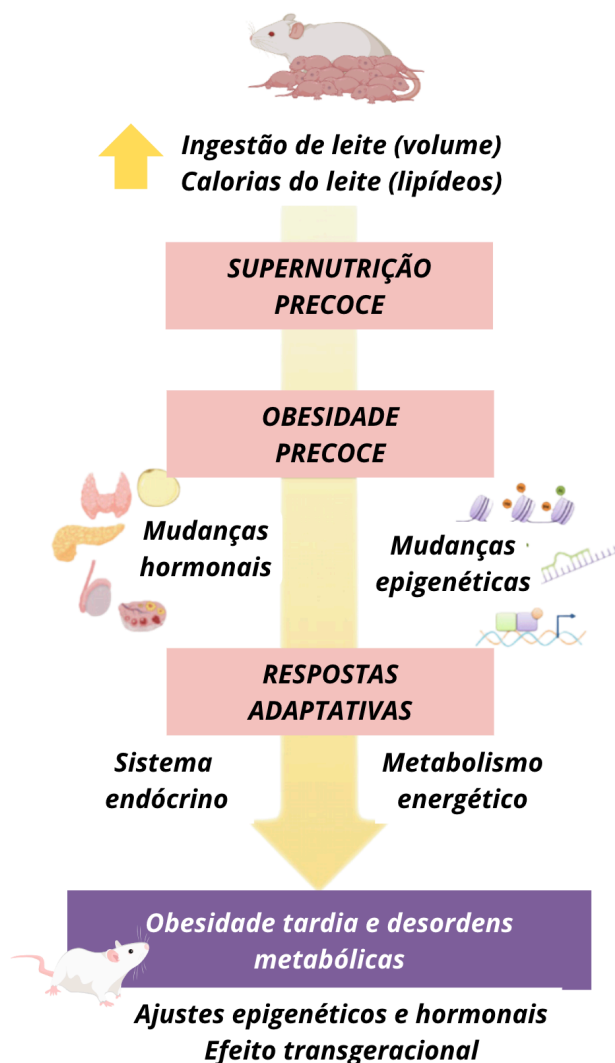
Esse modelo tem sido fundamental para demonstrar que a supernutrição precoce pode programar o organismo para o desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta. Filhotes submetidos à redução da ninhada apresentam aumento acelerado do peso corporal, acúmulo de tecido adiposo e alterações metabólicas precoces (Santana et al., 2023; de Andrade et al., 2024). Essas alterações persistem na vida adulta, mesmo após a normalização da dieta, indicando que a supernutrição precoce pode induzir mudanças permanentes no metabolismo (Janssen, 2024).

Além disso, o modelo de redução da ninhada tem sido amplamente utilizado para elucidar os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos da supernutrição. Por exemplo, estudos mostram que filhotes de ratos supernutridos apresentam disfunção mitocondrial em tecidos como fígado e músculo esquelético, com redução da capacidade oxidativa e aumento da produção de EROs (Pendleton et al., 2021). Essas alterações estão associadas a uma reprogramação epigenética que afeta a expressão de genes envolvidos no metabolismo energético e na resposta ao estresse oxidativo (Mahalingaiah; Ponnusamy; Singh, 2017).

A supernutrição precoce, induzida experimentalmente pelo modelo de Plagemann ou observada em contextos clínicos de sobrepeso e ou obesidade, está associada a uma série de consequências a curto, médio e longo prazo. Além do aumento do risco de obesidade e diabetes tipo 2, o consumo excessivo de nutrientes durante o desenvolvimento apresenta maior predisposição a doenças cardiovasculares, esteatose hepática não alcoólica e distúrbios neurocomportamentais (Giuffre et al., 2024). Esses efeitos são mediados, em parte,

pela inflamação crônica de baixo grau e pela disfunção mitocondrial, que persistem ao longo da vida (Pahwa; Goyal; Jialal, 2023).

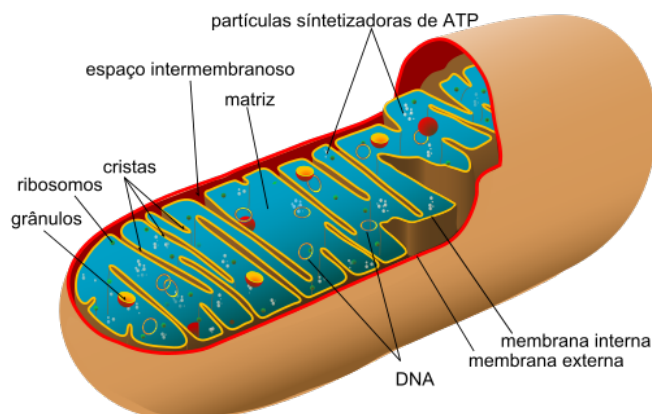
Figura 2: Modelo de redução de ninhada



Fonte: O autor, 2025

2.3. Mitocôndrias: da funcionalidade às disfunções

As mitocôndrias são organelas essenciais para a homeostase celular, desempenhando papéis vitais na produção de energia, regulação do metabolismo e sinalização celular, com estrutura definida conforme a figura 3 (Chen; Zhao; Li, 2023). Sua importância transcende a simples geração de ATP, pois estão envolvidas em processos como a regulação do ciclo celular, a modulação da resposta imune e a mediação da apoptose (morte celular programada) (Nguyen, 2023).

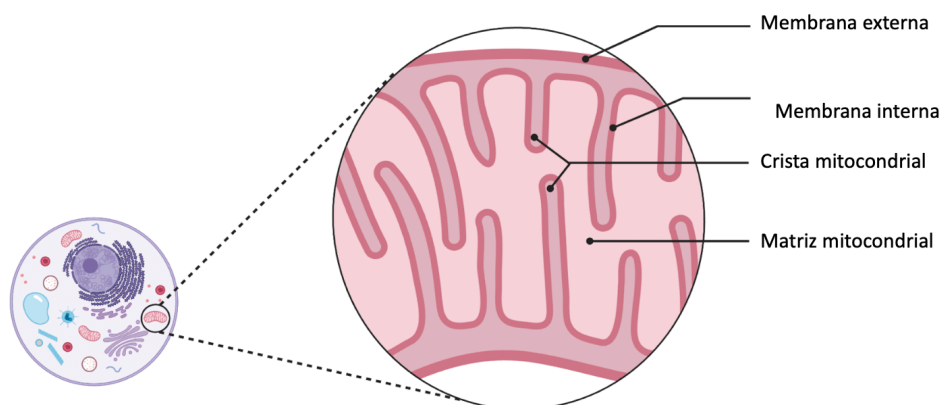
Figura 3: Diagrama de mitocôndria humana

Fonte: Educa mais Brasil, 2025

Essas organelas possuem uma estrutura única e altamente especializada, composta por duas membranas lipoprotéicas: a membrana externa e a membrana interna, conforme descrito na figura 4. A membrana externa é relativamente permeável, permitindo a passagem de pequenas moléculas e íons devido à presença de porinas, proteínas que formam poros aquosos (Decker; Funai, 2024). Já a membrana interna é altamente seletiva e contém dobras chamadas cristas mitocondriais, que aumentam significativamente a área superficial disponível para processos bioquímicos (Schenkel; Bakovic, 2014). Essas cristas são essenciais para abrigar os componentes da CTE (Kim et al., 2022).

No interior da mitocôndria, a matriz mitocondrial é um espaço delimitado pela membrana interna que contém enzimas fundamentais para o metabolismo celular (Yang et al., 2022). Entre essas enzimas estão as envolvidas no ciclo de Krebs, também conhecido como ciclo do ácido cítrico, na β -oxidação de ácidos graxos e na replicação do DNA mitocondrial (mtDNA) (Divakaruni et al., 2018). O mtDNA é uma característica distintiva das mitocôndrias, herdado de forma materna e codificando parte das proteínas necessárias para a função mitocondrial (Luo et al., 2018). Essa dualidade genética (nuclear e mitocondrial) exige uma coordenação precisa para a biogênese e manutenção das mitocôndrias.

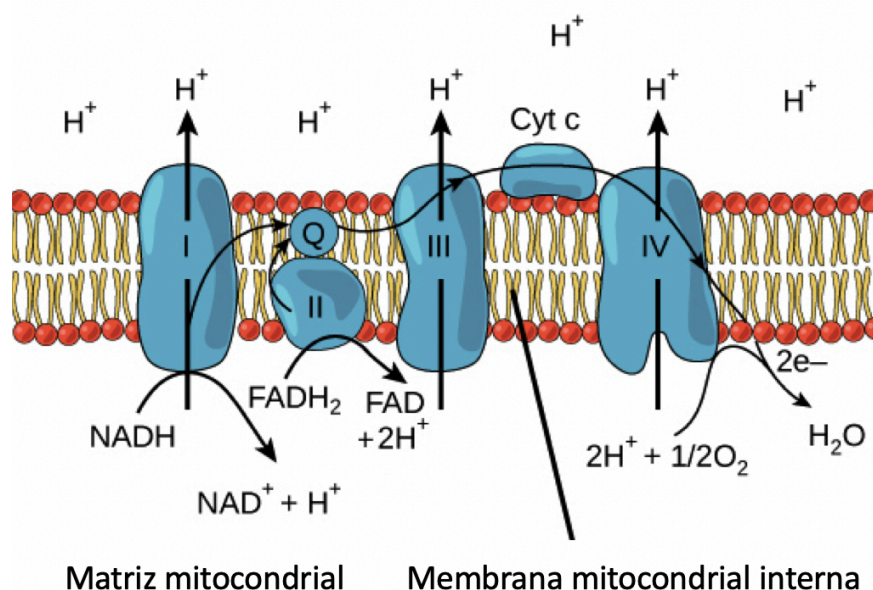
Figura 4: Membrana mitocondrial



Fonte: Adaptado de Biorender, 2025

Uma das principais funções das mitocôndrias é a produção de ATP por meio da fosforilação oxidativa, um processo que ocorre na CTE. A CTE é composta por quatro complexos proteicos principais (I a IV) e duas moléculas transportadoras de elétrons, conforme figura 5 (ubiquinona e citocromo c) (Zhao et al., 2019). Durante a fosforilação oxidativa, os elétrons são transferidos através desses complexos, gerando um gradiente de prótons na membrana interna. Esse gradiente é utilizado pela ATP sintase para fosforilar o ADP, produzindo ATP (Neupane et al., 2019). A eficiência desse processo é crucial para a manutenção da homeostase energética celular, e qualquer disfunção na CTE pode levar a déficits energéticos severos.

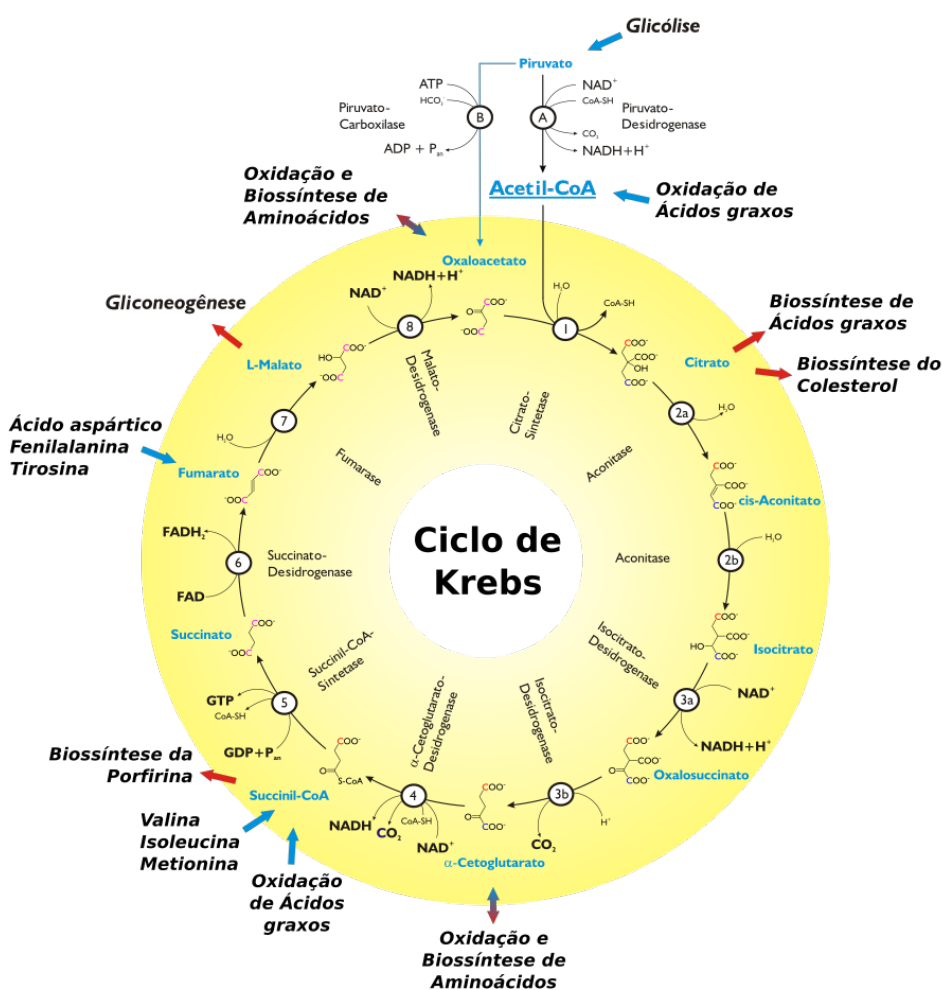
Figura 5: Cadeia transportadora de elétrons



Fonte: Adaptado de OpenStax, 2016

Além da produção de ATP, conforme descrito na figura 6, as mitocôndrias desempenham papéis centrais no metabolismo intermediário. Elas participam da β -oxidação de ácidos graxos, um processo que gera acetil-CoA para o ciclo de Krebs, e da gliconeogênese, que produz glicose a partir de precursores não carboidratos (Talley; Mohiuddin, 2023). Essas vias metabólicas são integradas de forma dinâmica, garantindo a disponibilidade de energia e precursores biossintéticos conforme as demandas celulares. Outra função crítica das mitocôndrias é a regulação da apoptose. Em resposta a sinais de estresse ou dano celular, as mitocôndrias liberam proteínas pró-apoptóticas, como o citocromo c, que ativam cascatas de caspases e levam à morte celular programada (Mustafa et al., 2024). Esse processo é essencial para a manutenção da saúde tecidual, eliminando células danificadas ou disfuncionais.

Figura 6: Ciclo de Krebs como via anfibólica



Fonte: Adaptado de NadirSH, 2025

Nela também acontecem os processos de fusão e fissão mitocondrial, que desempenham um papel fundamental na preservação da estrutura e do bom

funcionamento das mitocôndrias, permitindo que elas respondam às necessidades variáveis da célula, como alterações na demanda de energia, disponibilidade de nutrientes, envelhecimento e estresse oxidativo (Adebayo et al., 2021). A manutenção do equilíbrio entre essas duas dinâmicas é essencial para a saúde celular, sendo facilmente influenciada por diferentes estímulos e por condições patológicas.

A fusão mitocondrial consiste na união das membranas externa e interna de duas mitocôndrias, resultando em um único organelo funcional (Gao & Hu, 2021). O processo inicia-se com a aproximação e o reconhecimento entre elas, etapa regulada pelas mitofusinas MFN1 e MFN2, localizadas na membrana externa (Zhang et al., 2020). Após essa interação, ocorre a fusão das membranas externas, seguida pela união das membranas internas, coordenada pela proteína OPA1, situada na membrana mitocondrial interna (Chandhok, Lazarou & Neumann, 2018).

Embora a CTE seja essencial para a produção de energia, ela também é uma fonte significativa de produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), de 2 a 5 % de todos o oxigênio utilizado na mitocôndria, dá origem as EROs, como o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Afzal et al., 2023). Essas moléculas são geradas como subprodutos da transferência de elétrons, especialmente quando a CTE está sobrecarregada ou disfuncional. Em condições normais, as EROs são neutralizadas por sistemas antioxidantes, incluindo enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), entre outros componentes (Jomova et al., 2023). No entanto, quando a produção de EROs excede a capacidade antioxidante da célula com o predomínio de agentes oxidantes, ocorre o estresse oxidativo (Saleh et al., 2023).

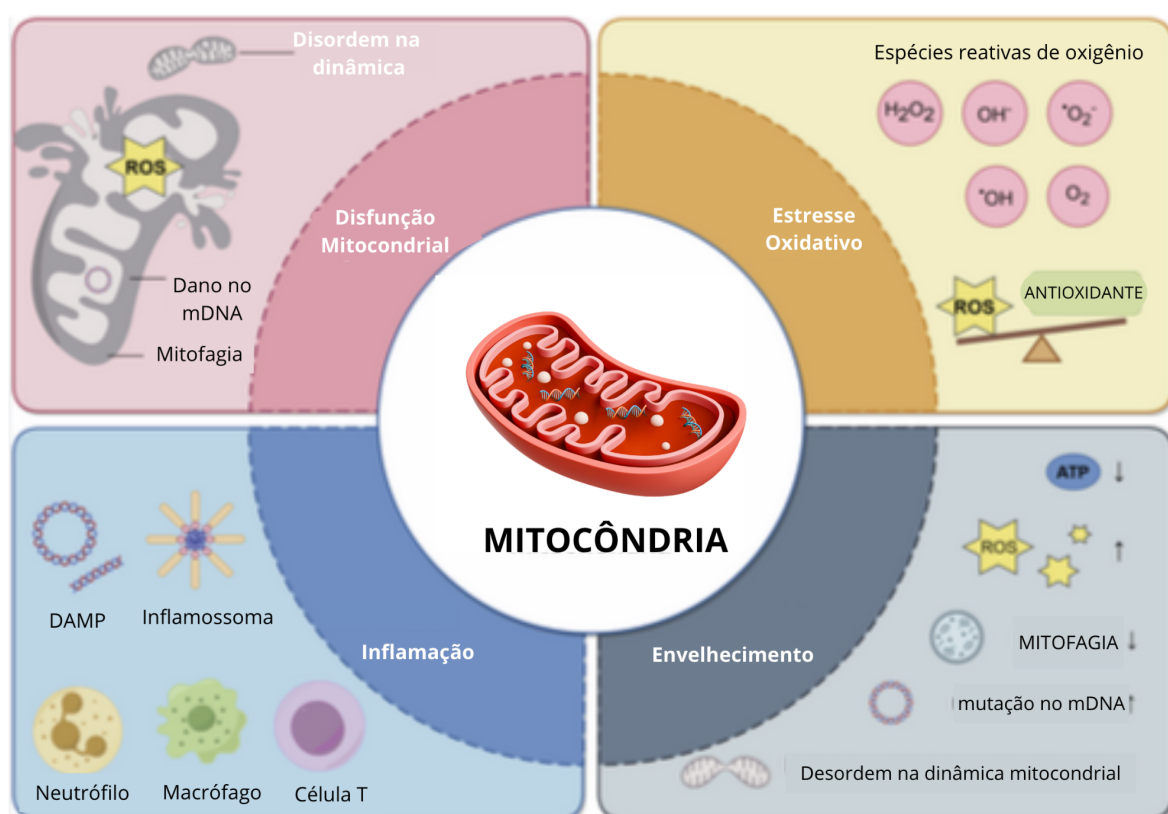
O estresse oxidativo pode danificar componentes celulares críticos, incluindo o DNA mitocondrial, proteínas e lipídios da membrana celular e mitocondrial (Pizzino et al., 2017). Esse dano compromete a funcionalidade mitocondrial, criando um ciclo vicioso de disfunção e aumento da produção de EROs. Além disso, o estresse oxidativo está associado ao envelhecimento celular e ao desenvolvimento de diversas doenças, como diabetes, doenças neurodegenerativas, por exemplo, Alzheimer e Parkinson, e doenças cardiovasculares (Chaudhary et al., 2023).

Nesse sentido, conforme visto na figura 7, as disfunções mitocondriais podem surgir de mutações no DNA nuclear ou mitocondrial, exposição a toxinas, inflamação crônica ou estresse metabólico (Amorim et al., 2022). Essas disfunções podem se manifestar de diversas formas, dependendo do tecido afetado. Por exemplo, em tecidos com alta demanda energética, como músculos e neurônios, a disfunção

mitocondrial pode levar a fadiga crônica, fraqueza muscular e neurodegeneração (Klemmensen et al., 2023).

Uma das condições mais estudadas relacionadas à disfunção mitocondrial é a resistência à insulina, um precursor do diabetes tipo 2. Nesse contexto, o excesso de nutrientes, como glicose e ácidos graxos, sobrecarrega a CTE, aumentando a produção de EROs e promovendo o estresse oxidativo (Burgos-Morón et al., 2019). Esse processo prejudica a sinalização da insulina e contribui para a disfunção metabólica, além de estar fortemente associado ao desenvolvimento de condições cardiovasculares, como hipertensão, aterosclerose e insuficiência cardíaca (Reddy, 2023). O estresse oxidativo resultante da disfunção mitocondrial pode danificar vasos sanguíneos e alterar a função do endotélio, aumentando o risco de complicações cardiovasculares. Além disso, mutações no mtDNA estão associadas a doenças mitocondriais hereditárias, como a síndrome de Leigh e a neuropatia óptica hereditária de Leber (Fruhman et al., 2011).

Figura 7: Panoramas mitocondriais



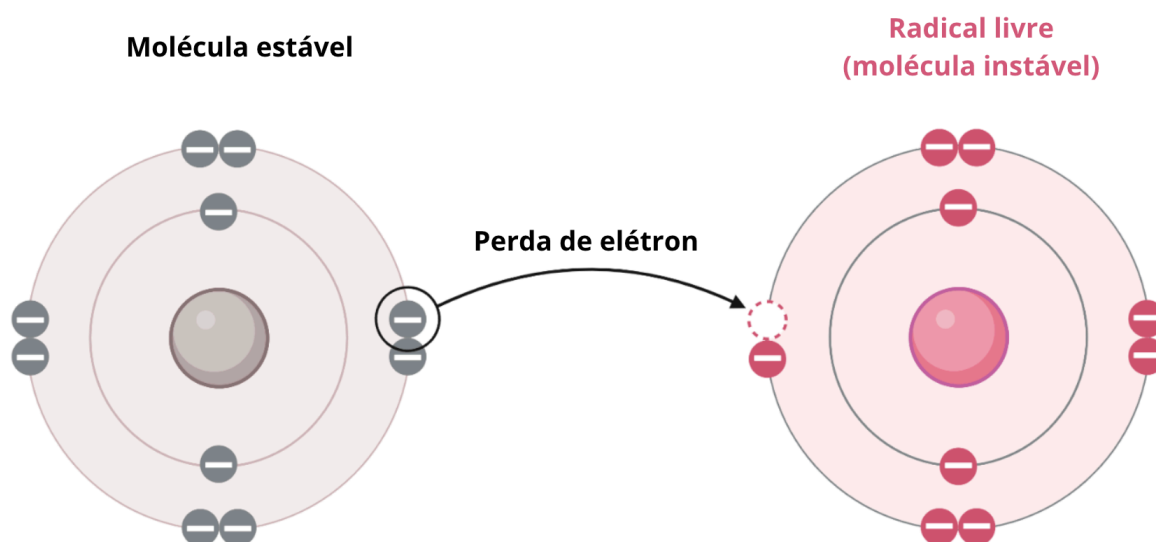
Fonte: Traduzido de Fan et al., 2025

2.4. Balanço Oxidativo: radicais livres, espécies reativas e doenças

O balanço oxidativo, conforme visto na figura 8, é um conceito central para a compreensão da saúde celular e do organismo como um todo, refletindo o equilíbrio dinâmico entre a produção de espécies reativas e a capacidade do sistema antioxidante para neutralizá-las (Hajam et al., 2022). Esse equilíbrio é fundamental para a manutenção da homeostase, uma vez que, em sua essência, as espécies reativas podem atuar como moléculas sinalizadoras em níveis fisiológicos, participando de processos como a regulação da expressão gênica, a transdução de sinais e a modulação da função celular (Hong et al., 2024). No entanto, quando em excesso, essas moléculas tornam-se agentes tóxicos, capazes de desencadear uma cascata de eventos bioquímicos que culminam em danos celulares e teciduais.

Por outro lado, os radicais livres são moléculas ou átomos que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em sua camada externa, o que confere a eles alta reatividade química (Phaniendra; Jestadi; Periyasamy, 2014). Essa instabilidade eletrônica os torna capazes de interagir com outras moléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, em busca de estabilização. Entre os radicais livres mais estudados estão o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o óxido nítrico ($NO\bullet$), todos produzidos naturalmente no organismo durante o metabolismo celular (Juan et al., 2021).

Figura 8: Formação de um radical livre



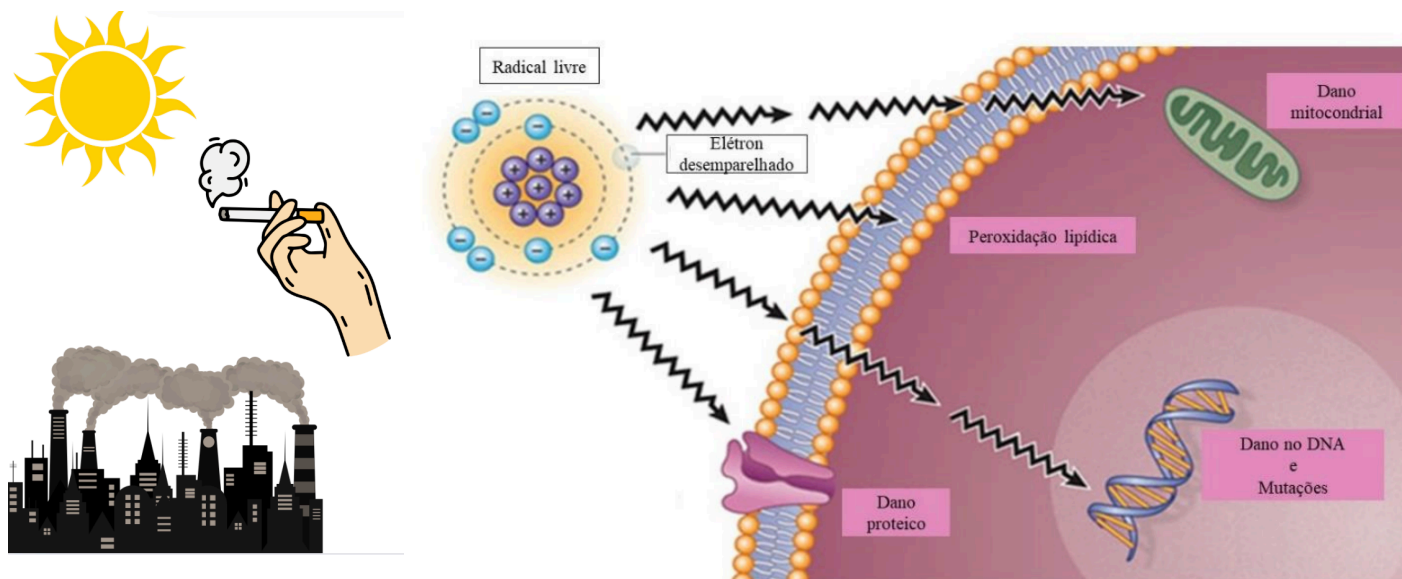
Fonte: O autor, 2025

O ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), por exemplo, é gerado principalmente na CTE mitocondrial, onde ocorre o vazamento de elétrons durante a redução do oxigênio molecular (O_2) em água (H_2O) (Palma et al., 2020). Esse processo é uma consequência inevitável da respiração celular, uma vez que a CTE não é totalmente eficiente. Já o radical hidroxila ($\bullet OH$), considerado o mais reativo e danoso dos radicais livres, é formado principalmente pela reação de Fenton, que envolve a interação entre o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e íons metálicos, como o ferro (Fe^{2+}) (Martemucci et al., 2022).

Além dos radicais livres, existem as espécies reativas não radicais, que, apesar de não possuírem elétrons desemparelhados, são altamente reativas e podem gerar radicais livres em reações subsequentes. O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o óxido nítrico (NO) são exemplos clássicos (Olufunmilayo; Gerke-Duncan; Holsinger, 2023). O H_2O_2 , embora menos reativo que os radicais livres, pode difundir-se facilmente através das membranas celulares e, em presença de metais de transição, gerar o radical hidroxila ($\bullet OH$) (Phaniendra; Jestadi, Periyasamy, 2014). Já o NO, produzido pela ação da óxido nítrico sintase (NOS), desempenha papéis importantes na sinalização celular e na regulação do tônus vascular, mas em excesso pode reagir com o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) para formar o peroxinitrito ($ONOO^-$), uma espécie altamente oxidante e citotóxica (Tejero; Shiva; Gladwin, 2018).

A produção de espécies reativas ocorre tanto por fontes endógenas quanto exógenas. No contexto endógeno, a mitocôndria é a principal fonte de EROs, devido ao vazamento de elétrons na cadeia de transporte de elétrons durante a fosforilação oxidativa (Raimondi; Ciccarese, Ciminale, 2020). Além disso, enzimas como a NADPH oxidase, a xantina oxidase e o citocromo P450 também contribuem para a geração de EROs em processos fisiológicos e patológicos (Checa; Aran, 2020).

No ambiente extracelular, de acordo com a figura 9, fatores exógenos como a radiação ultravioleta, a poluição ambiental, o tabagismo e o consumo de álcool podem aumentar significativamente a carga de espécies reativas no organismo. Por exemplo, a radiação UV induz a formação de radicais livres na pele, enquanto o tabaco contém uma variedade de compostos pró-oxidantes que exacerbam o estresse oxidativo sistêmico (Chen et al., 2021).

Figura 9: Efeitos moleculares do estresse oxidativo

Fonte: Adaptado de Franco e Chaves, 2022

Esse estado é caracterizado pelo acúmulo de EROs e outras espécies reativas, que podem causar danos extensivos às macromoléculas celulares. Sendo assim, as membranas celulares, ricas em ácidos graxos poli-insaturados, são alvos primários das espécies reativas. A peroxidação lipídica, iniciada pela abstração de átomos de hidrogênio dos lipídios, resulta na formação de radicais lipídicos e de produtos tóxicos como o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE). Esses compostos podem alterar a fluidez e a permeabilidade da membrana, comprometendo a integridade celular (Barrera et al., 2018).

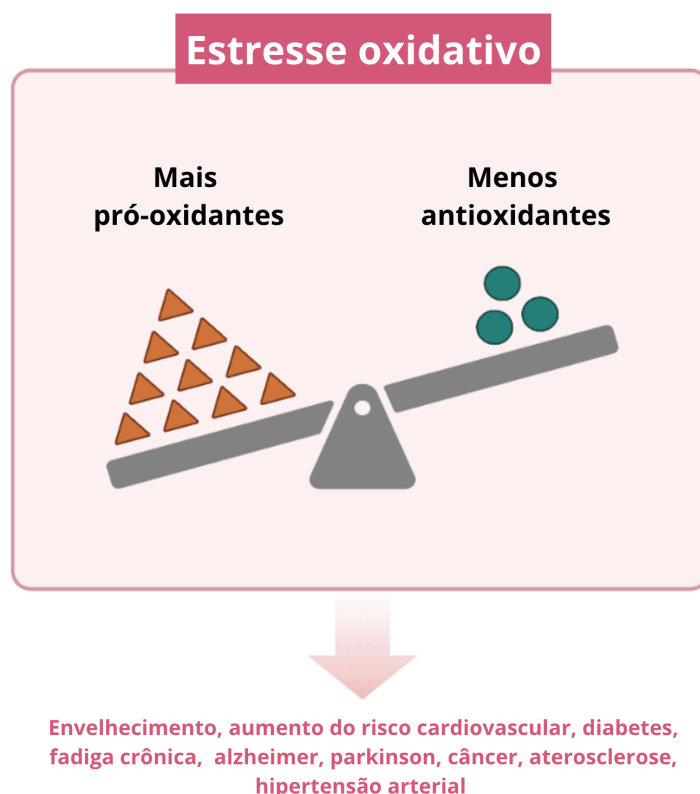
As espécies reativas também podem oxidar resíduos de aminoácidos, como cisteína e metionina, levando à formação de carbonilas proteicas e à desnaturação de proteínas. Além disso, a oxidação de grupos sulfidríla (-SH) pode afetar a função de enzimas e proteínas estruturais, prejudicando processos celulares essenciais (Ulrich; Jakob, 2019). Outra macromolécula particularmente vulnerável a danos oxidativos é o DNA (Ácido Desoxirribonucleico), especialmente o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$). A oxidação de bases nitrogenadas, como a guanina, resulta na formação de 8-oxo-7,8-di-hidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG), um marcador clássico de dano oxidativo ao DNA. Lesões no DNA mitocondrial são especialmente preocupantes, pois podem comprometer a produção de energia e levar à disfunção celular (Nadalutti; Ayala-Peña; Santos, 2021).

Vale salientar que o estresse oxidativo, como visto na figura 10, está intimamente associado ao desenvolvimento e à progressão de diversas doenças crônicas e degenerativas. Em distúrbios metabólicos, como a obesidade e o diabetes

tipo 2, a supernutrição e o excesso de substratos energéticos (glicose e ácidos graxos) aumentam o fluxo de elétrons na cadeia de transporte de elétrons, elevando a produção de EROs. Esse cenário contribui para a resistência à insulina, a disfunção das células beta pancreáticas e a inflamação crônica, que são características centrais dessas patologias (Onikanni et al., 2023; González et al., 2023).

No sistema cardiovascular, o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na patogênese da aterosclerose. A oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na parede vascular promove a formação de células espumosas e o acúmulo de placas ateroscleróticas. Além disso, a disfunção endotelial induzida por EROs reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), favorecendo a vasoconstrição e o aumento da pressão arterial (Förstermann; Xia; Li, 2017). Já no sistema nervoso central, o estresse oxidativo está envolvido na patogênese de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. A oxidação de proteínas e lipídios neuronais, associada à disfunção mitocondrial e ao acúmulo de agregados proteicos, contribui para a morte neuronal e a progressão dessas doenças (Dash et al., 2025).

Figura 10: Efeitos do estresse oxidativo



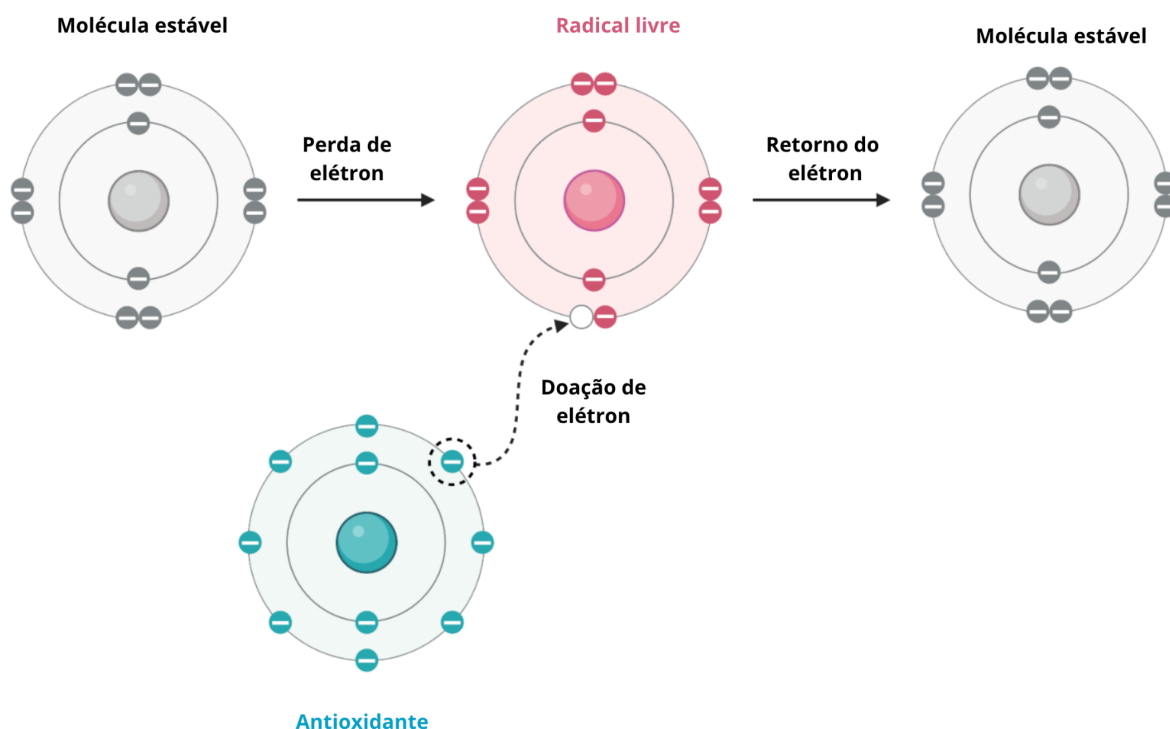
Fonte: O autor, 2025

Em condições fisiológicas, as células possuem um complexo sistema de defesa antioxidante, exemplificado na figura 11, composto por enzimas e moléculas não

enzimáticas, que atuam em conjunto para neutralizar as espécies reativas. A superóxido dismutase (SOD) catalisa a dismutação do ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é subsequentemente convertido em água pela catalase ou pela glutathiona peroxidase (Wang et al., 2018). A glutathiona peroxidase, por sua vez, utiliza a glutathiona reduzida (GSH) como cofator para reduzir o H_2O_2 e outros hidroperóxidos, regenerando a glutathiona oxidada (GSSG) no processo (Pei et al., 2023).

Além das enzimas antioxidantes, moléculas como a vitamina C, a vitamina E e os carotenoides atuam como antioxidantes não enzimáticos, neutralizando espécies reativas e interrompendo reações em cadeia de oxidação. A vitamina E, por exemplo, é um antioxidante lipossolúvel que protege as membranas celulares da peroxidação lipídica, enquanto a vitamina C atua no meio aquoso, regenerando a vitamina E oxidada (Traber; Stevens, 2011). Outros compostos antioxidantes importantes incluem os flavonoides, presentes em frutas, verduras e chás, que têm demonstrado forte capacidade de neutralizar radicais livres e reduzir o risco de várias doenças crônicas. Além disso, os polifenóis, como o resveratrol encontrado na casca das uvas, também desempenham um papel crucial na proteção celular, inibindo a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e prevenindo danos ao DNA.

Figura 11: Ação antioxidante em uma molécula instável



2.5. *Treinamento Físico Aeróbio: Impactos na saúde metabólica*

A literatura clássica aponta que o treinamento aeróbico é uma das estratégias mais eficazes para promover a saúde metabólica e mitocondrial, sendo uma ferramenta poderosa no combate a diversas condições associadas ao estilo de vida moderno. Esse tipo de exercício, que envolve atividades de intensidade moderada a alta, como corrida, ciclismo e natação, exerce uma série de efeitos benéficos no organismo, com destaque para a melhora do sistema cardiovascular, o aumento da capacidade oxidativa muscular e a otimização do metabolismo energético (Farrell; Turgeon, 2023). Além disso, o treinamento aeróbio induz adaptações moleculares e bioquímicas profundas, especialmente nas mitocôndrias e no coração, que são fundamentais para a manutenção da homeostase celular e a prevenção de doenças crônicas.

A prática de exercícios aeróbios desde a infância e adolescência mostra-se uma estratégia eficaz para prevenir problemas metabólicos e melhorar a composição corporal ao longo da vida. Revisões e meta-análises com crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade demonstram que o exercício aeróbio reduz significativamente a porcentagem de gordura corporal (BF%), a massa gorda (FM), a gordura visceral (VAT), além de diminuir peso corporal, IMC e circunferência da cintura (Haoming, *et al.*, 2025).

Além disso, a atividade física aeróbia está associada a melhora na sensibilidade à insulina, há redução nos níveis de insulina de jejum e no índice de resistência insulínica (HOMA-IR), o que pode diminuir o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes tipo 2 na vida adulta (Marson *et al.*, 2025). Outro benefício observado refere-se ao perfil lipídico e marcadores cardiometabólicos: programas de exercício reduzem triglicerídeos e contribuem para melhora na distribuição de gordura corporal, reduzindo a gordura visceral, que pode ser um fator de risco importante para doenças cardiovasculares (Kelley, Kelly, Pate, 2016). Dessa forma, promover o treino aeróbio durante a infância e adolescência não apenas favorece o crescimento saudável e a composição corporal adequada, mas atua como medida preventiva de longo prazo contra obesidade, resistência à insulina, dislipidemias e demais desordens metabólicas no adulto (Cao, Zhu, Liu, 2021).

O treinamento aeróbio é caracterizado por atividades físicas prolongadas e de intensidade moderada, que demandam um aumento sustentado do consumo de oxigênio (VO_2) para a produção de energia. Esse tipo de exercício estimula a circulação sanguínea, promovendo adaptações cardiovasculares significativas, como

o aumento do volume sistólico (quantidade de sangue ejetado pelo coração a cada batimento) e a redução da frequência cardíaca em repouso e durante esforços submáximos (Nystoriak; Bhatnagar, 2018). Essas adaptações são indicativas de um coração mais eficiente, capaz de bombear sangue com menor esforço, o que reduz o risco de doenças como hipertensão, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) (King; Lowery, 2023).

A nível molecular, o exercício aeróbio induz a expressão de genes relacionados à angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e à hipertrofia cardíaca fisiológica, que aumentam a capacidade do coração de suprir as demandas energéticas do organismo durante o exercício. Além disso, o treinamento aeróbio melhora a função endotelial, aumentando a produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador que regula o fluxo sanguíneo e a pressão arterial (Sprick et al., 2022).

As mitocôndrias são organelas fundamentais para a produção de energia celular, e o treinamento aeróbio exerce efeitos profundos sobre sua estrutura e função. Um dos principais benefícios do exercício aeróbio é o aumento da densidade mitocondrial, ou seja, a quantidade de mitocôndrias nas células musculares. Esse processo, conhecido como biogênese mitocondrial, é mediado pela ativação de vias de sinalização dependentes do coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) (Qian et al., 2024). O PGC-1 α é considerado o principal regulador da biogênese mitocondrial, ativando genes que codificam proteínas envolvidas na cadeia de transporte de elétrons (CTE) e na fosforilação oxidativa.

Além de aumentar a densidade mitocondrial, o treinamento aeróbio melhora a eficiência da cadeia de transporte de elétrons, reduzindo o vazamento de elétrons e a produção de EROs. Isso ocorre porque o exercício aeróbio estimula a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GPx), que neutralizam as EROs e protegem as células contra o estresse oxidativo (Powers et al., 2022). Além disso, o exercício aeróbio promove a remodelação da membrana mitocondrial interna, aumentando a expressão de proteínas como a citocromo c oxidase (COX) e a ATP sintase, que são essenciais para a produção de ATP (Zhang et al., 2024).

Esse tipo de estímulo otimiza o metabolismo energético, aumentando a capacidade do músculo esquelético de utilizar lipídios e glicose como substratos energéticos. Durante o exercício aeróbio, a demanda por ATP aumenta significativamente, o que estimula a oxidação de ácidos graxos e a glicólise aeróbia.

Esse processo é mediado pela ativação de enzimas como a lipase sensível a hormônios (HSL), que promove a liberação de ácidos graxos a partir dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, e a carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT-1), que facilita o transporte de ácidos graxos para dentro das mitocôndrias (Edwards; Mohiuddin, 2023).

Além do mais, o treinamento aeróbio aumenta a sensibilidade à insulina, melhorando a captação de glicose pelos músculos e reduzindo a carga metabólica sobre as mitocôndrias. Isso é particularmente importante em contextos de supernutrição pós-natal, onde o excesso de substratos energéticos pode sobrecarregar o sistema mitocondrial e favorecer a produção excessiva de EROs (Chen et al., 2024). Ao otimizar o uso de energia proveniente dos lipídios e da glicose, o exercício aeróbio reduz o estresse sobre as mitocôndrias, permitindo que essas organelas funcionem de maneira mais eficiente e com menor risco de danos associados ao excesso de EROs (Gu et al., 2022).

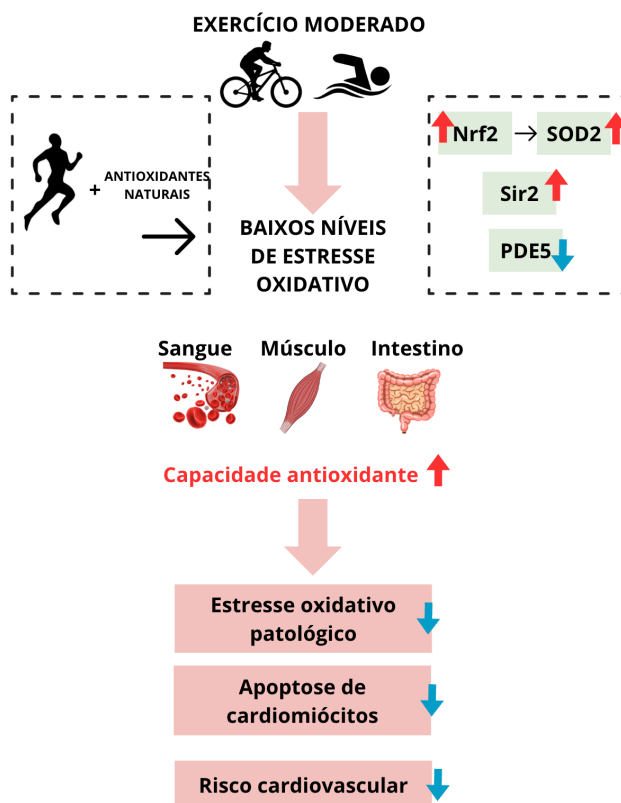
Estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa em diferentes modelos experimentais com ratos demonstrou os efeitos do treinamento aeróbio na saúde metabólica e mitocondrial (Bernado et al., 2024; Fernandes et al., 2024). Em um estudo experimental, ratos submetidos a um protocolo de corrida em esteira por 8 semanas apresentaram um aumento significativo na densidade mitocondrial no músculo esquelético, associado à maior expressão de PGC-1 α e de enzimas da cadeia de transporte de elétrons. Além disso, esses animais exibiram uma melhora na capacidade oxidativa muscular e uma redução nos marcadores de estresse oxidativo (Tung et al., 2024).

Outro estudo demonstrou que o treinamento aeróbio moderado em ratos obesos induzidos por dietas hiperlipídicas resultou em uma melhora significativa na sensibilidade à insulina e na função mitocondrial, além de reduzir a inflamação sistêmica e o acúmulo de lipídios (Marques et al., 2020). Esses achados sugerem que o exercício aeróbio pode reverter os danos metabólicos induzidos por desequilíbrios nutricionais, atuando como uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de distúrbios metabólicos.

O treinamento físico aeróbio é uma ferramenta poderosa para a promoção da saúde metabólica e mitocondrial, com efeitos profundos sobre o sistema cardiovascular, o metabolismo energético e a função celular. Ao induzir adaptações bioquímicas e moleculares, como a biogênese mitocondrial, a melhoria da eficiência da cadeia de transporte de elétrons e a redução do estresse oxidativo, o exercício

aeróbio contribui para a prevenção e o tratamento de doenças crônicas associadas ao estilo de vida moderno. Estudos experimentais em ratos têm corroborado esses benefícios, destacando o potencial terapêutico do treinamento aeróbio na modulação dos sistemas.

Figura 12: Exercício físico moderado e sua capacidade antioxidante



Fonte: O autor, 2025

3. HIPÓTESE

O treinamento aeróbico moderado induz o aumento da biogênese e dinâmica mitocondrial, além de melhorar a bioenergética mitocondrial e balanço REDOX cardíaco de ratos juvenis que foram submetidos à supernutrição durante a lactação.

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivos gerais:*

Avaliar o impacto causado pelo treinamento aeróbico moderado na bioenergética mitocondrial, balanço REDOX e níveis de expressão de genes ligados a biogênese e dinâmica mitocondrial (PGC-1 α , TFAM, FIS1, OPA1 e UCP2) do tecido cardíaco de ratos juvenis supernutridos durante o período de lactação.

4.2. *Objetivos específicos:*

- ✓ Avaliar o peso corporal e índice de Lee aos 30 e 54 dias de vida;
- ✓ Avaliar parâmetros da bioenergética mitocondrial do coração de ratos supernutridos: consumo de oxigênio mitocondrial, inchamento, citrato sintase, produção de espécies reativas de oxigênio, estado REDOX dos NADs (razão NAD⁺/NADH);
- ✓ Avaliar biomarcadores de estresse oxidativo: níveis de malonaldeído e carbonilas;
- ✓ Avaliar a atividade dos componentes antioxidantes não enzimáticos: níveis de glutathiona reduzida-GSH, estado REDOX das glutathionas (razão GSH/GSSG) e níveis de sulfidrilas;
- ✓ Quantificar a expressão de genes relacionados a função, biogênese e dinâmica mitocondrial: PGC-1 α , TFAM, FIS-1 e OPA-1, UCP2.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Animais

Para o presente trabalho, foram utilizadas 16 ratas Wistar albinas (*Rattus Norvegicus*) nulíparas que possuíam peso corporal entre 180-240g, oriundas do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, com idade entre 90 a 120 dias. Os animais foram mantidos no biotério com ciclo claro-escuro invertido de 12/12 horas do Laboratório de Bioquímica Geral, Molecular e do Exercício (LABMEX) – UFPE/CAV, onde a temperatura era de $22^{\circ}\text{C}\pm 2$. Para o acasalamento foram colocadas na proporção de duas fêmeas/um macho, onde, após detectar prenhez, elas foram transferidas para gaiolas individuais com livre acesso de água e alimentação comercial (Nuvilab).

Vinte e quatro horas após o nascimento dos filhotes, foram padronizadas 9 ninhadas por ratas, que foram subdivididas posteriormente de forma aleatória. No terceiro dia pós-natal, os grupos foram divididos e ajustados de acordo com o tamanho da ninhada. Foram utilizados 54 filhotes, no qual o grupo Normonutrido (N) permaneceu com 9 filhotes por gaiola (N=27 filhotes). Supernutrido (S) foi ajustado para 3 filhotes por gaiola (N=27 filhotes). O modelo de supernutrição padronizado foi por redução do tamanho da ninhada, aumentando a oferta de suprimento para a prole como descrito por Plagemann, Hader e Dudenhausen (2010). O desmame foi realizado ao 21 dia de vida, os filhotes receberam dieta de biotério ad libitum e aos 30 dias de vida, parte dos animais (9 do grupo N e 9 do grupo S) foram eutanasiados para avaliar os efeitos da supernutrição aos 30 dias (Figura 1).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Biociências da UFPE (nº Processo: 103/2022), seguindo as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

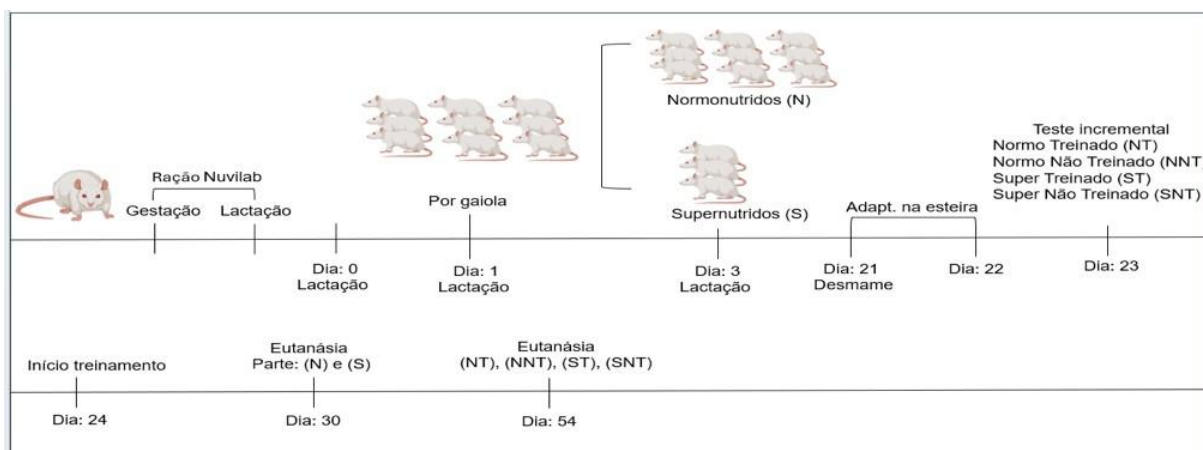


Figura 13: Modelo Experimental

5.2. Treinamento aeróbico

Quando chegaram em 21 dias de vida, os animais passaram por um período de adaptação na esteira (no dia 21 e 22 a 5 min/dia) e ao 23º dia foi realizado um teste de corrida aeróbica incremental até a fadiga em esteira ergométrica para ratos, que consistiu na avaliação do desempenho dos animais com progressão da velocidade em 0,1km/h a cada 3 minutos até a fadiga motora voluntária, que foi definida quando os animais não eram capazes de manter-se no ritmo da esteira por mais de 10 segundos (Brooks, 1978; Rodrigues, 2007).

Parte dos animais foram subdivididos em quatro grupos de acordo com a prática ou não de treinamento aeróbico: Normonutrido Não Treinado (NNT), Normonutrido Treinado (NT), Supernutrido Não Treinado (SNT), Supernutrido Treinado (ST). A divisão para a prática ou não do treinamento aeróbico foi realizada de acordo com os resultados do teste incremental, sendo os mais aptos para estar nos grupos treinados aqueles que conseguiram correr por mais tempo. Aos 24º dias, os grupos treinados foram submetidos a um programa de treinamento aeróbico moderado, e seguiram o protocolo experimental, que consistiu em 4 semanas de treinamento, por 5 dias na semana e 60min por dia a 50% da capacidade máxima atingida na corrida em esteira ergométrica Inbramed, modelo para ratos 9015.5.X (Figura 14).



Figura 14: Esteira ergométrica Inbramed, modelo para ratos 9015.5.X, que foi utilizada para realizar o protocolo de treinamento aeróbio dos animais.

A prática do exercício físico aeróbico foi realizada pela manhã, pontualmente às 8h. O protocolo consistiu em 5 minutos em uma velocidade um ponto abaixo da velocidade alvo avaliado no teste de capacidade máxima atingida realizado previamente, 50 minutos na velocidade alvo, e mais 5 minutos na mesma velocidade inicial, mimetizando um protocolo de aquecimento, zona de treino, e volta a calma. Após 5 dias de treino na esteira, a velocidade era sempre ajustada no sábado para ser aplicada na semana seguinte (Brooks, 1978; Rodrigues, 2007). Os grupos que não realizaram treinamento permaneceram nas gaiolas no mesmo ambiente e tempo dos animais em treinamento (Belló-Kein, 2000; Braz et al., 2015; Silva Pedroza et al., 2021).

5.3. Avaliação da massa corporal

A massa corporal (em gramas) foi mensurada durante o período de lactação (7, 14, 21 dias), parte dos animais aos 30 dias de vida e após o treinamento físico, aos 54 dias de vida. Para isso foi utilizada uma balança digital de precisão – Marte, com capacidade máxima de 1010g e sensibilidade de pesagem 0,01g.

5.4. Avaliação do Índice de Lee

O índice de Lee foi avaliado aos 30 e 54 dias de vida, ou seja, antes e após o protocolo do treinamento aeróbico com intuito de verificar sobrepeso e obesidade nos ratos como descrito em (Lee, 1929). Para tal determinação foi utilizada a seguinte fórmula: peso corporal sobre comprimento naso-anal elevado a raiz cúbica. O resultado foi descrito em g/cm³.

5.5. Coleta do tecido cardíaco

Os animais que foram eutanasiados aos 54 dias onde passaram por cirurgia para remover o tecido cardíaco, que imediatamente foram pesados e congelados a - 80°C.

5.6. Preparo do homogenato do tecido cardíaco para utilização nas técnicas bioquímicas

O tecido cardíaco foi homogeneizado com tampão de extração (Tris base 50mM, pH:7,4. EDTA 1mM, Ortovanadato de sódio 2mM, PMSF 2mM). Após realizar a homogeneização, as amostras foram centrifugadas a 4000 RPM, por 10 minutos, a 4°C e os sobrenadantes foram submetidos à quantificação proteica através de uma dosagem de proteína (Bradford, 1976).

5.7. Dosagem de proteína

A concentração de proteína do homogenato do coração foi determinada pelo método de Bradford (Bradford, 1976). O princípio do método é determinado pela concentração de ligações peptídicas através da medida de absorbância do complexo proteína-corante. O complexo absorve em comprimento de onda de 595nm e a absorbância é considerada proporcional a concentração de proteína na solução analisada, a solução de albumina de soro bovino (BSA) a 2mg/mL foi utilizada como padrão.

5.8. Isolamento de mitocôndrias

Para isolar mitocôndrias de corações, os ventrículos cardíacos foram rapidamente dissecados, lavados com PBS e homogeneizados em gelo com Ultra-

Turrax (IKA, T10 basic, Alemanha) em 2 volumes de tampão gelado contendo 225 mmol/L de manitol, 75 mmol/L de sacarose, 5 mmol/L de ácido 3-(N-morfolino) propanossulfônico (MOPS), 0,5 mmol/L de EGTA, 2 mmol/L de taurina e 0,2% de BSA (pH 7,25). As mitocôndrias recém-isoladas foram preparadas a partir dos corações homogeneizados por centrifugação diferencial, conforme descrito previamente (Imahashi et al. 2004; Lagranha et al. 2010). Alíquotas de mitocôndrias foram utilizadas para determinação do conteúdo total de proteínas pelo protocolo de Bradford (Bradford 1976).

5.9. Consumo de oxigênio mitocondrial

A mensuração da respiração mitocondrial foi realizada a 28 °C em uma câmara modelo 600 SL conectada a um eletrodo de oxigênio tipo Clark (Hansatech Instruments, Pentney King's Lynn, Reino Unido). As mitocôndrias foram incubadas em tampão respiratório contendo 120 mmol/L de cloreto de potássio (KCl), 5 mmol/L de MOPS, 1 mmol/L de ácido etilenoglicol tetracético (EGTA), 5 mmol/L de fosfato monopotássico (KH_2PO_4) e 0,2% de BSA. As mitocôndrias foram utilizadas na concentração de 0,5 mg de proteína/mL de tampão. A respiração mitocondrial foi avaliada com substratos para o complexo I (10 mmol/L de glutamato / 2 mmol/L de malato), e o estado fosforilativo mitocondrial foi determinado pela adição de ADP (0,5 mmol/L) (Lagranha et al., 2010).

5.10. Abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (MPTP)

A avaliação da abertura do MPTP foi realizada conforme metodologia descrita por Vercesi et al. (1988). A ativação desse poro leva ao aumento do volume da matriz mitocondrial, fenômeno detectado por espectrofotometria como uma queda na absorbância a 520 nm. Para isso, mitocôndrias isoladas (0,5 mg/mL de proteína) foram incubadas em um tampão de intumescimento composto por 125 mM de sacarose, 10 mM de HEPES (pH 7,2), 65 mM de KCl, 2 mM de K_2HPO_4 , 1 mM de MgCl_2 , 2 μM de rotenona e 5 mM de succinato, na presença ou ausência de 0,5 mM de EGTA. A especificidade do processo foi confirmada pelo uso de 0,1 μM de ciclosporina A (CsA), inibidor clássico do MPTP, e pela adição de 0,5 mM de EGTA, um agente quelante de cálcio.

5.11. *Avaliação da atividade da enzima Citrato Sintase*

Foi adicionado 0,3mg/ml de tecido coletado a um meio de reação contendo em mmol/L 100 de Tris-HCL, 1 MgCL₂, 1 EDTA, 0,2 5,5-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico), 3 acetil-CoA redutase, 5 oxaloacetado e 0,3 mg/mL de homogenato, a atividade foi avaliada durante 3 minutos a um comprimento de onda de 420nm como descrito anteriormente por (BRAZ et al., 2015). Os resultados foram expressos em U/mg de proteína.

5.12. *Quantificação das espécies reativas de oxigênio (ERO's)*

Por meio de uma sonda fluorescente, foi mensurada a produção mitocondrial de espécies reativas. Essa mensuração foi feita com o homogenato do tecido cardíaco fresco, a partir de reagentes contendo 100 mM de Tris-HCl (pH 8,2), 1 μ M DCFDA (5-(e 6)-clorometil-2',7' diclorodihidrofluoresceína diacetato, acetil éster) e homogenato do tecidos com uma concentração de proteína 200 μ g. A fluorescência foi monitorada por 5 minutos a 485 nm de excitação e emissão de 530 nm de espectrofotometria de fluorescência (da Silva et al., 2015).

5.13. *Razão NAD⁺/NADH*

Para os níveis de NAD⁺ e NADH, 100 μ g de proteína por amostra de tecido cardíaco foram incubadas com um tampão contendo 50 mM-TRIS, e 1 mM-EDTA (pH 7,4), as análises foram realizadas usando um espectrofotômetro (IL-592, ELEVE, China) em temperatura ambiente por 1 min. As absorbâncias são lidas em dois comprimentos de onda, 260 nm e 340 nm, para NAD⁺ e NADH, respectivamente, para avaliar a cinética de oxidação do nucleotídeo de piridina (razão NAD⁺/NADH).

5.14. *Avaliação dos níveis de malondialdeído (MDA)*

Conhecido como um dos produtos da peroxidação lipídica, para obter o malondialdeído, foram utilizados 200 μ g de proteína do homogenato do tecido cardíaco e reagiram com ácido tiobarbitúrico (TBA). O MDA ou substâncias semelhantes ao MDA produzem um pigmento cor-de-rosa com absorção máxima a 535 nm. A reação foi iniciada pela adição sequencial de ácido tricloroacético (TCA) a 30% e Tris-HCl com pH 7,4 (3 mM) às amostras, seguida de centrifugação a 4000

RPM durante 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para um tubo, misturado com um volume igual de TBA a 0,8% (v/v) e fervido durante 30 minutos. A absorbância da fase orgânica foi lida a 535nm num espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em mM de proteína (Buege and Aust 1978).

5.15. *Conteúdo de proteínas oxidadas (Carbonilas)*

A avaliação da oxidação de proteínas se dá através da reação com o composto 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) descrito por (ZANATTA et al., 2013). As proteínas 300 µg foram precipitadas em TCA 20% e o pellet, após centrifugação (1180xg por 15min), ressuspenso em DNPH 10 mM dissolvido em HCl 2,5M e incubados no escuro a temperatura ambiente durante uma hora. Posteriormente, as proteínas precipitadas em adição ao TCA 20% foram centrifugadas três vezes a 1180xg por 5min à temperatura ambiente, usando etanol e acetato de etila (1:1 v/v) para lavagem e o precipitado ressuspenso em guanidina 6 M, com incubação a 37°C em banho maria, por 5min e levado ao espectrofotômetro UV/Visível Biochrom Libra S12 para medida a 370nm. Os resultados foram expressos em µM/mg de proteína.

5.16. *Avaliação do estado REDOX celular (razão GSH/GSSG)*

A razão GSH/GSSG costuma ser avaliada através da quantificação do conteúdo de glutathiona reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) (HISSIN e HILF, 1976). Em tampão 0,1M de fosfato contendo 5mM de EDTA (pH8,0) foi adicionado 300µg do homogenato cardíaco e fluorescente ortoftaldeído (1µM), posteriormente foi incubado a temperatura ambiente, por 15 minutos e lido em espectrofluorímetro do tipo Fluostar Omega (BMG Labtech, USA), utilizando os comprimentos de onda de 350nm de excitação e 420nm de emissão. Para determinar os níveis de GSSG a amostra foi incubada com 0,04M de N-ethylmaleimide por 30 minutos, em seguida foi adicionado tampão NaOH a 0,1M. Posteriormente, foram seguidas as mesmas etapas de GSH para determinar GSSG. Uma curva padrão com concentrações conhecidas de GSH e GSSG é utilizada para determinar as concentrações dos determinados grupos nas amostras. O estado REDOX foi determinado pela relação entre GSH/GSSG (Hissin e Hilf, 1976). As concentrações de GSH e GSSH foram expressas em µM/mg de proteína.

5.17. *Conteúdo de tiol total (Sulfidrilas)*

O conteúdo de sulfidrilas foi determinado a partir da reação com o composto DTNB (5,5'-ditiobis (2-ácido nitrobenzóico). Alíquota do homogenato (300µg de proteína) foi incubada no escuro com DTNB 10 mM e completado o volume final de 1mL com tampão de extração pH:7,4 a 30°C em seguida foi realizada a leitura com absorbância a 412nm em espectrofotômetro UV/Visível Biochrom Libra S12 (ELLMAN, 1959). Os resultados foram expressos em mmol/mg de proteína.

5.18. *Expressão do mRNA e Avaliação por RT-PCR*

O RNA total foi extraído dos tecidos com o reagente Trizol, utilizando o método do isotiocianato de guanidina (Chomczynski and Sacchi 1987), de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA). Os sedimentos de RNA foram lavados com etanol a 75%, centrifugados a 7500 x g durante 5 minutos a 4°C, secos ao ar e dissolvidos em água ultrapura tratada com DEPC. A quantificação do RNA foi efetuada em um espectrofotômetro (Thermo Scientific, EUA) e a pureza foi avaliada utilizando a razão de absorbância de 260/280 nm. Em seguida, foram realizadas reações de reação em cadeia da polimerase (RT- PCR) em tempo real para Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1-α (PGC1α), Fator de Transcrição Mitocondrial A (TFAM), Proteína de Fissão Mitocondrial 1 (FIS1), Dinâmica Mitocondrial OPA1 Semelhante à GTPase (OPA1) e Proteína Desacopladora 2 (UCP2) utilizando o kit SuperScript® III Platinum® SYBR® Green qRT-PCR (Invitrogen, EUA). As amostras foram processadas em duplicado e os valores do ciclo limiar (Ct) de cada gene-alvo foram normalizados para o β2M Ct determinado nas mesmas amostras. A expressão relativa do RNAm foi determinada utilizando o método $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

5.19. *Análise estatística*

Os dados foram analisados usando o Excel 2010 (Washington, EUA) e o GraphPad Prism 10 (GraphPad, La Jolla, CA, EUA). Os dados foram expressos em média e erro padrão da média. Visando enxergar as possíveis diferenças entre os dois grupos, foi utilizado o test t student n. Além disso, para comparar os grupos experimentais, foi feita uma análise de variância usando o teste de ANOVA two- way

com comparações não pareado múltiplas associado ao pós-teste de Tukey. O nível de significância em todos os casos foi mantido em 5% ($p < 0.05$) para todas as análises.

6. RESULTADOS

6.1. Massa corporal aos 7, 14, 21 dias

Observou-se aumento crescente da massa corporal dos animais, onde os animais do grupo NNT aos 7, 14 e 21 dias respectivamente (NNT7: 13.00 ± 0.362 vs NNT14: 22.72 ± 0.360 g, $n=18$, $p<0,0001$), (NNT14: 22.72 ± 0.360 vs NNT21: 36.61 ± 0.543 g, $n=18$, $p<0,0001$). Também foi observado um aumento no grupo SNT aos 7, 14 e 21 dias respectivamente (SNT7: 16.00 ± 0.350 vs SNT14: 32.33 ± 0.695 g, $n=15$, $p<0,0001$), (SNT14: 32.33 ± 0.695 vs SNT21: 49.47 ± 0.872 g, $n=15$, $p<0,0001$). Além disso, também foi observado que o grupo SNT teve maior massa corporal comparada ao NNT aos 7, 14 e 21 dias respectivamente (NNT7: 13.00 ± 0.362 vs SNT7: 16.00 ± 0.350 g, $n=15$ à 18, $p=0,0003$), (NNT14: 22.72 ± 0.360 vs SNT14: 32.33 ± 0.695 g, $n=15$ à 18, $p<0,0001$) e (NNT21: 36.61 ± 0.543 vs SNT21: 49.47 ± 0.872 g, $n=15$ à 18, $p<0,0001$) (**Figura 15**).

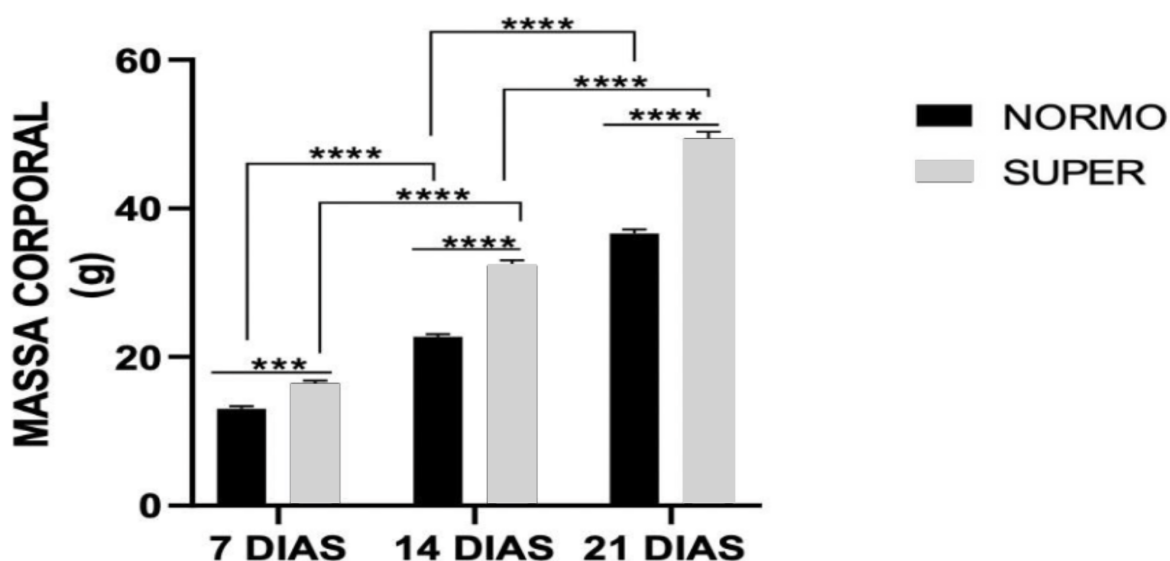


Figura 15: Massa corporal aos 7, 14, 21 dias dos animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: Normonutridos (Normo) $n= 18$; Supernutridos (Super) $n=15$. Os valores são representados como média \pm erro padrão da média e foram analisados usando ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos. Valor de p (** $p=0,0003$, **** $p<0,0001$).

6.2. Massa corporal aos 30 dias

Observou-se um aumento de massa corporal nos animais aos 30 dias no grupo super comparado ao normo (NNT: 71.56 ± 2.609 vs SNT: 92.33 ± 3.416 g, $n=9$, $p < 0,0002$) (**Figura 16**).

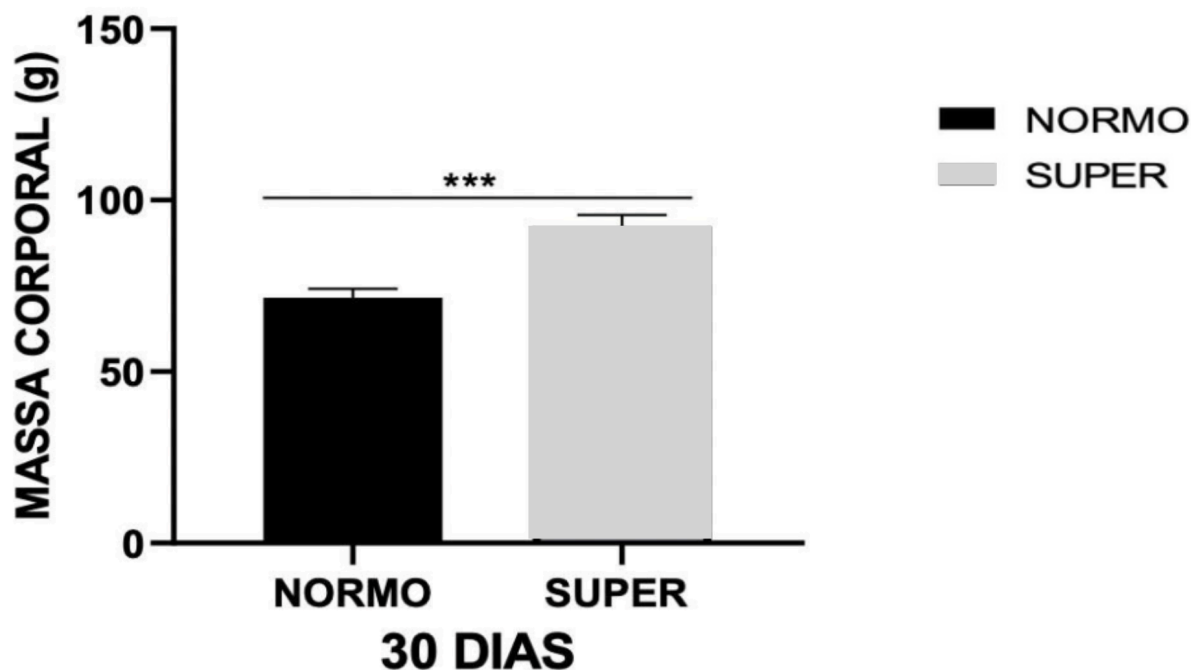


Figura 16: Massa corporal aos 30 dias dos animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: Normonutridos (Normo) $n=9$; Supernutridos (Super) $n=9$. Os valores são representados como média \pm erro padrão da média e foram analisados usando teste "t" de Student para comparação dos grupos. Valor de p (***) $p=0,0003$.

6.3. Massa corporal aos 54 dias

Observou-se uma diminuição de massa corporal no 54º dia no grupo normo não treinado (NNT) comparado ao normo treinado (NT) (NNT: 228.375 ± 6.689 vs NT: 202.222 ± 2.471 g, $n=8$ à 9 , $p=0,01$). Também foi observado um aumento no grupo super não treinado (SNT) comparado ao normo não treinado (NNT) (NNT: 228.375 ± 6.689 vs SNT: 258.500 ± 10.026 g, $n=6$ à 8 , $p=0,01$). Houve um aumento na massa corporal no grupo super treinado (ST) comparado ao normos treinado (NT) (NT: 202.222 ± 2.471 vs ST: 231.750 ± 5.297 g, $n=8$ à 9 , $p=0,005$). Também foi visto um aumento no grupo super não treinado (SNT) comparado ao super treinado (ST) (SS: 258.500 ± 10.026 vs ST: 231.750 ± 5.297 g, $n=6$ à 8 , $p=0,03$) (**Figura 17**).

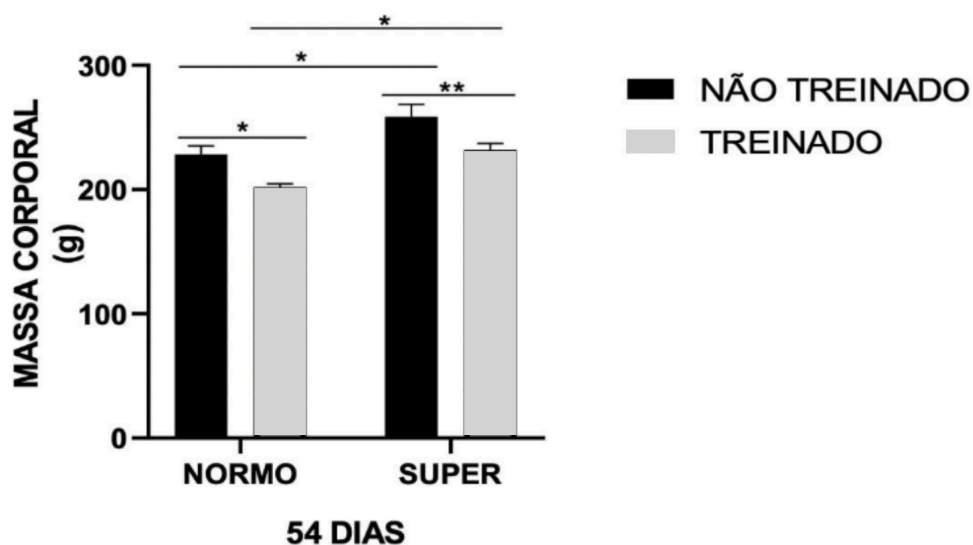


Figura 17: Massa corporal aos 54 dias dos animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: Normo Não Treinado (NNT) n= 8, Normo Treinado (NT) n=9, Super Não Treinado (SNT) n=6, Super Treinado (ST) n=8. Os valores são representados como média±erro padrão da média foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos. Valor de p (*p=0,01 **p=0,005).

6.4. Índice de Lee aos 28 dias

Foi observado um aumento no índice de Lee ao 28º dia nos animais supernutridos em relação aos normonutridos (NNT: 321.7 ± 3.987 vs SNT: 338.1 ± 4.809 g/cm³, n= 9 à 12, p=0,0158) (**Figura 18**).

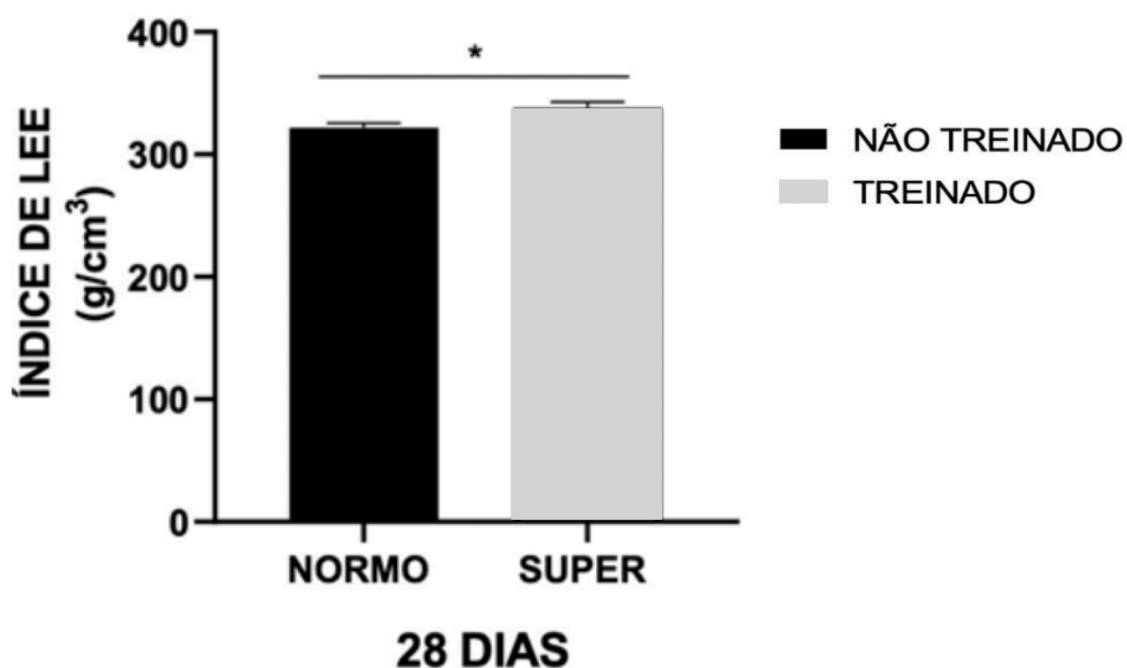


Figura 18: Índice de Lee ao 28º dia de vida de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: Normo n=12, Super n=9. Os dados são representados como média±erro padrão da média foi utilizado o Teste “t” de student não pareado para comparação dos grupos. Valor de p (*p=0,158).

6.5. Índice de Lee aos 54 dias

Não houve diferença significativa no índice de Lee ao 54º dia de vida dos animais normonutridos não treinados em comparação ao grupo treinado (NNT: $331 \pm 5.281 \text{ g/cm}^3$, n=6 à 9, p=0,9992) bem como no grupo supernutridos não treinado comparado ao seu grupo treinado (SNT 336.167 ± 3.544 vs ST: $342 \pm 16.849 \text{ g/cm}^3$, n=6 à 7, p=0,9733) (**Figura 19**).

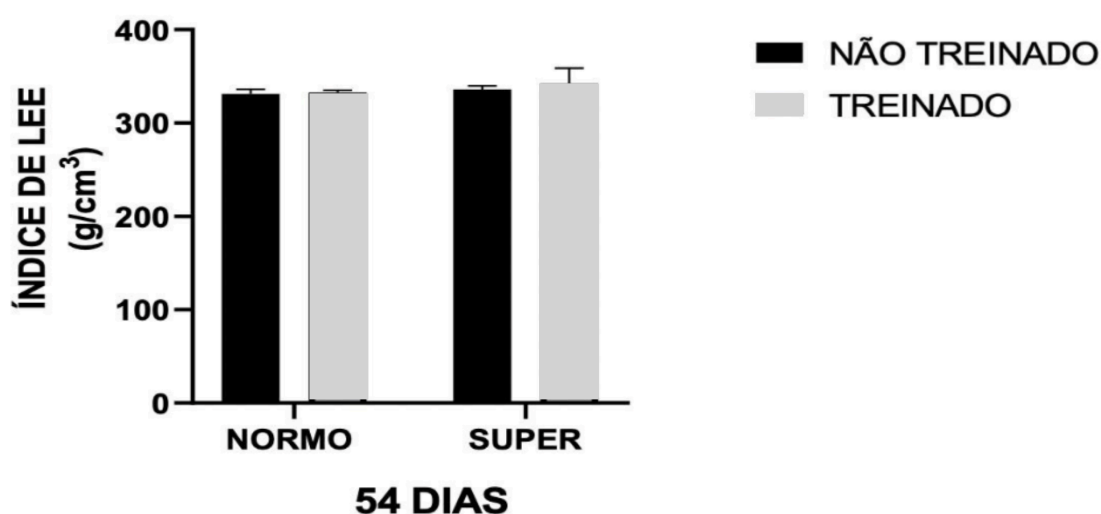


Figura 19: Índice de Lee ao 54º dia de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: Normo Não Treinado (NNT) n=9, Normo Treinado (NT) n=6, Super Não Treinado (SNT) n=6, Super Treinado (ST) n=7. Os dados são representados como média ± erro padrão da média foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

6.6. Análise da Respiração e Inchamento Mitochondrial

Em relação à respiração mitocondrial, o estado 2 (ST2), que corresponde ao estado basal da mitocôndria, onde a respiração ocorre na presença de substratos energéticos, mas sem ADP, observamos que os animais supernutridos não treinados apresentaram uma taxa respiratória mais elevada em comparação aos normonutridos (NNT: $4,22 \pm 3,09$; SNT: $9,87 \pm 4,19$; p=0,029).

Quanto ao estado 3 (ST3), que reflete a respiração mitocondrial estimulada pela adição de ADP (fase de fosforilação oxidativa), e ao estado 4 (ST4), que representa o consumo de oxigênio após a inibição da ATP sintase pela oligomicina (respiração de repouso), não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos. O VMAX, avaliado em presença do desacoplador CCCP (que desvia o

gradiente de prótons e mede a capacidade respiratória máxima do sistema), também não apresentou variações significativas entre os grupos.

Além disso, a razão entre os estados fosforilado (ST3) e de repouso (ST4), um indicador da eficiência do acoplamento mitocondrial, mostrou-se reduzida nos animais supernutridos sedentários em relação aos normonutridos (NNT: $13,39 \pm 8,94$; SNT: $5,59 \pm 1,91$; $p=0,043$). (**FIGURA 20**)

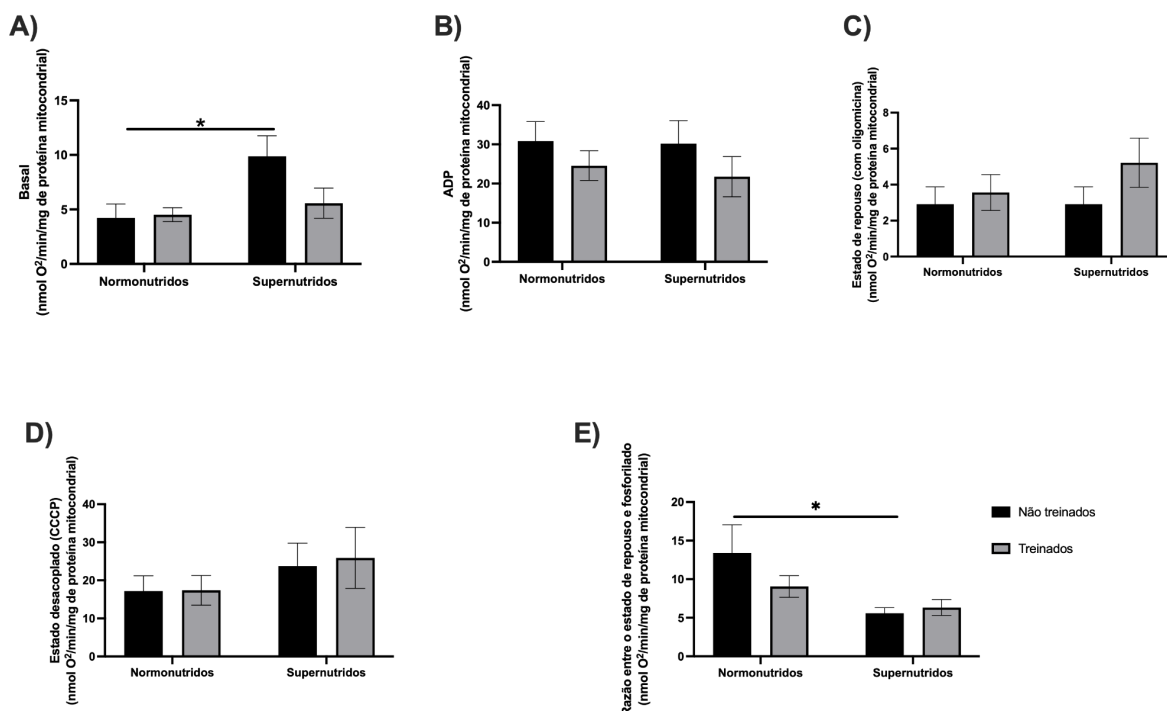


Figura 20: Respiração mitocondrial dos animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação aos 54 dias. Foi analisado: Estado basal (gráfico A), estado estimulado com ADP (gráfico B), estado de repouso com oligomicina (gráfico C) estado desacoplado (gráfico D) e razão entre o estado de repouso e desacoplado (gráfico E). Grupos analisados: NNT = 4, NT = 4, ST = 4, SNT = 4. Os dados são representados como média \pm erro padrão da média e foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

Por fim, as análises de inchamento mitocondrial, não diferiu entre os grupos (**FIGURA 21**).

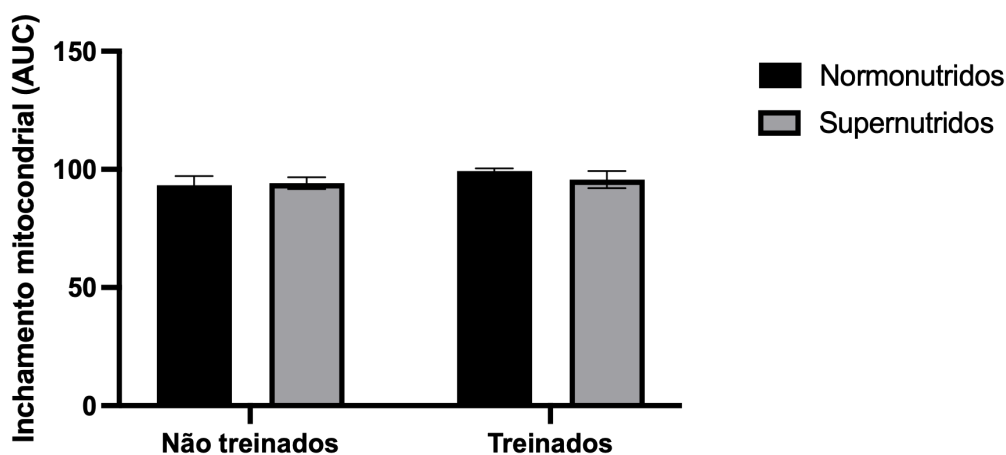


Figura 21: Avaliação do inchamento mitocondrial dos animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação aos 54 dias. Grupos analisados: NNT = 4, NT = 4, ST = 4, SNT = 4. Os dados são representados como média \pm erro padrão da média e foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

6.7. Análise dos biomarcadores de estresse oxidativo no coração

Em relação aos biomarcadores de estresse oxidativo, analisamos os níveis de malonaldeído (MDA) e carbonilas. O MDA atua como um marcador de peroxidação lipídica. Visando identificar os impactos isolados da supernutrição, as nossas análises demonstraram que o grupo supernutrido não treinado (SNT) apresentou níveis elevados quando comparadas com o grupo normonutrido não treinado (NNT) (NNT: 80.846 ± 4.506 , vs SNT: $113.244 \pm 8,496$, $p=0.0005$). Ao analisar os impactos do treinamento físico nos níveis de MDA, o grupo normonutrido treinado (NT) apresentou valores inferiores comparados ao normonutrido não treinado (NNT) (NNT: $113.244 \pm 8,496$; NT: 8.387 ± 0.751 , $p=0.0005$). Por fim, visando explicar os impactos associados do treinamento físico em condição de supernutrição, observou-se que a concentração de MDA estava mais baixa nos animais ST em comparação com o grupo SNT (SNT: $113.244 \pm 8,496$; ST: 11.058 ± 1.336 , $p<0.0001$).

A avaliação da oxidação de proteínas foi realizada através da análise dos níveis de carbonilas, onde comparamos os grupos NT e NS para analisar os efeitos do treinamento que demonstrou que não houve significância em comparação ao grupo NNT (NNT: 0.018 ± 0.003 vs NT: 0.010 ± 0.002 $p=0.4786$). Comparando os efeitos da supernutrição, vimos que o grupo SNT apresentou uma concentração maior de carbonilas comparado com o grupo NNT (NNT: 0.018 ± 0.003 ; SNT: 0.125 ± 0.004 , $p=0.0001$). No que se refere a análise entre os grupos ST e SNT, observamos que o grupo SS teve valores mais elevados em relação ao grupo ST (SNT: 0.125 ± 0.004 vs ST: 0.103 ± 0.005 $p=0.0037$) (**figura 22**).

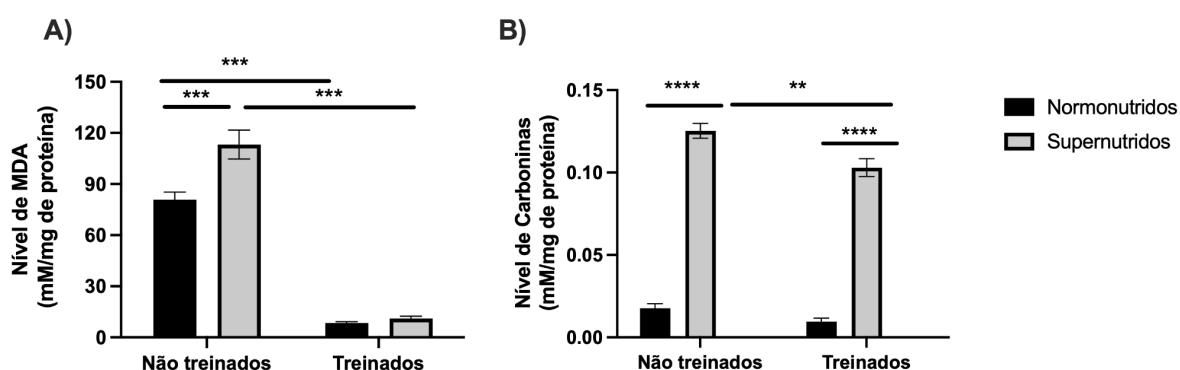


Figura 22:: Níveis de Malonealdeído (MDA) e Carbonilas dos animais ao 54º dia de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: NT n=6, NNT n=8, SNT n=6, NNT n=6, ST n=6 ($p<0.001^{**}$, $p<0.0001^{***}$, $p<0.00001^{****}$). Os dados são representados como média±erro padrão da média foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

6.8. Avaliação do estado REDOX no coração

Considerando a razão entre GSH/GSSG no aspecto de treino nos grupos NT e NNT, observou-se uma melhor atividade nos animais pertencentes ao grupo NT (NNT: 0.082 ± 0.007 ; NT: 0.404 ± 0.044 , $p=0.0001$). Em relação à supernutrição, ao analisar os grupos SNT e NNT foi visto que houve uma melhora no balanço REDOX do grupo NNT (NNT: 0.404 ± 0.044 ; SNT: 0.082 ± 0.0087 , $p=0.0001$). Comparando os grupos ST e SNT, observou-se uma elevação no grupo SNT (SNT: 0.082 ± 0.0087 vs ST: 0.692 ± 0.050 $p=0.0001$).

O conteúdo de tióis totais dos grupos NNT e NT demonstrou ser mais elevado nos animais NT (NNT: 0.216 ± 0.025 vs NT: 0.238 ± 0.018 $p=0.0010$), para os grupos NNT e SNT, a quantidade de tióis totais estava mais elevada no grupo NNT (N: NNT: 0.216 ± 0.025 vs SNT: 0.129 ± 0.115 $p=0.0120$). Por fim, comparando os grupos ST e SNT, observamos que o grupo ST apresentou níveis mais elevados de tióis totais (SNT: 0.129 ± 0.015 ; ST: 0.028 ± 0.11 , $p=0.0027$) (**Figura 23**).

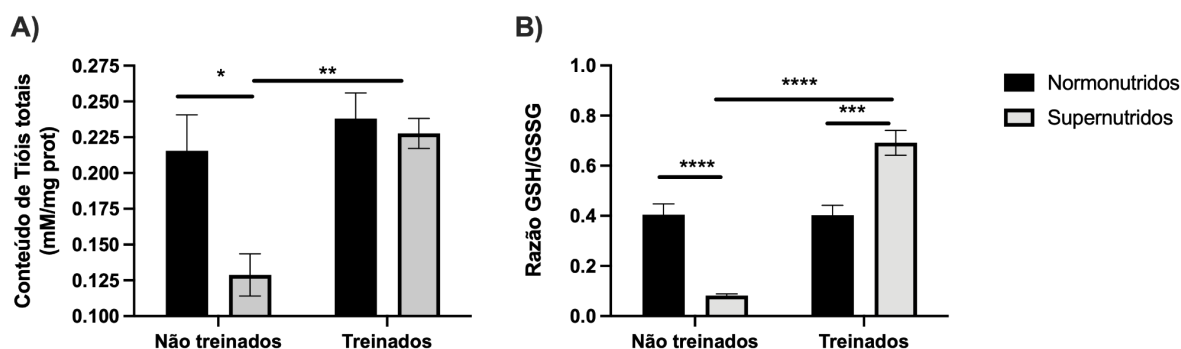


Figura 23: Avaliação do estado REDOX (razão GSH/GSSG) e Tióis totais dos animais ao 54º dia de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: NT n=6, NNT n=8, SNT n=6, ST n=6, ST n=6 ($p<0.005^{*}$, $p<0.001^{**}$, $p<0.00001^{****}$). Os dados são representados como média± erro padrão da média foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

6.9. Estado REDOX celular e mitocondrial no coração

Em relação à avaliação das coenzimas nos estados reduzido e oxidado, o conteúdo de NAD e NADH não demonstrou significância entre os grupos analisados (**figura 24**).

A atividade da enzima citrato sintase esteve maior quando comparada entre os grupos NT e NNT (NNT: 0.027 ± 0.024 ; NT: 0.029 ± 0.029 , $p=0.0031$). Ao comparar a atividade da enzima nos grupos NNT e SNT, foi observado que ela demonstrou uma melhor atividade no grupo NNT (NNT: 0.027 ± 0.024 vs SNT: 0.099 ± 0.018 , $p=0.003$). Por fim, analisando os grupos ST e SNT, observamos que o grupo ST apresentou uma melhor atividade da enzima (SNT: 0.099 ± 0.018 vs ST: 0.195 ± 0.11 $p=0.023$).

Em relação a produção de espécies reativas totais, comparando os animais do grupo NNT e NT, não houve diferença significativa entre os grupos. Comparando os grupos NNT e SNT vimos que o grupo SNT apresentou maiores níveis de espécies reativas totais (NNT: 0.004 ± 0.001 vs SNT: 0.007 ± 0.001 $p=0.013$). De acordo com a análise realizada entre as condições associadas de supernutrição entre os grupos de animais ST e SNT, vimos que o grupo SNT apresentou maiores indicadores de espécies reativas totais (SNT: 0.007 ± 0.001 ; ST: 0.004 ± 0.001 , $p=0.029$) (**Figura 24**).

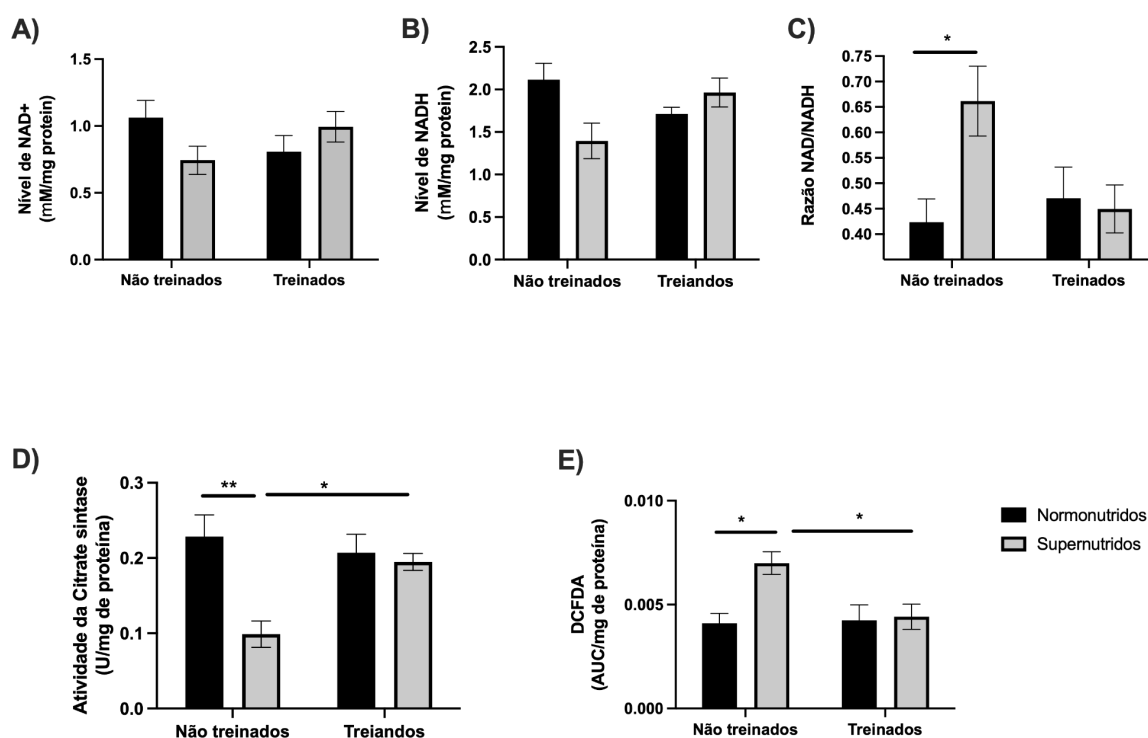


Figura 24: Avaliação do NAD⁺, NADH, razão NAD/NADH, citrato sintase e DCFDA dos animais ao 54º dia de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação. Grupos analisados: NT n=6, NNT n=8, SNT n=5, NT n=5, ST n=6 ($p < 0.005$, $p < 0.001^{**}$). Os dados são representados como média \pm erro padrão da média foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

6.10. Expressão gênica

Em relação à expressão de genes envolvidos na dinâmica e biogênese mitocondrial, observamos um aumento significativo nos níveis de PGC1 α no grupo super treinado em comparação ao grupo normo treinado (NT: $1,6 \pm 0,4$; ST: $2,1 \pm 0,3$,

$p=0,0009$). A mesma tendência foi verificada para os genes TFAM (NT: $1,1 \pm 0,2$; ST: $1,2 \pm 0,1$; $p=0,0043$) e FIS1, que também apresentaram maior expressão no grupo super treinado (NT: $0,9 \pm 0,2$; ST: $1,4 \pm 0,4$; $p=0,0051$). No entanto, não houve diferença significativa na expressão do gene OPA1 entre os grupos analisados.

Quanto à UCP2, sua expressão mostrou-se reduzida em duas comparações distintas: entre o grupo normo não treinado e super não treinado (NNT: $1,0 \pm 0,2$; SNT: $0,3 \pm 0,4$; $p=0,0378$) e entre o grupo normo não treinado e normo treinado (NNT: $1,0 \pm 0,2$; NT: $0,2 \pm 0,4$; $p=0,0173$) (figura 25).

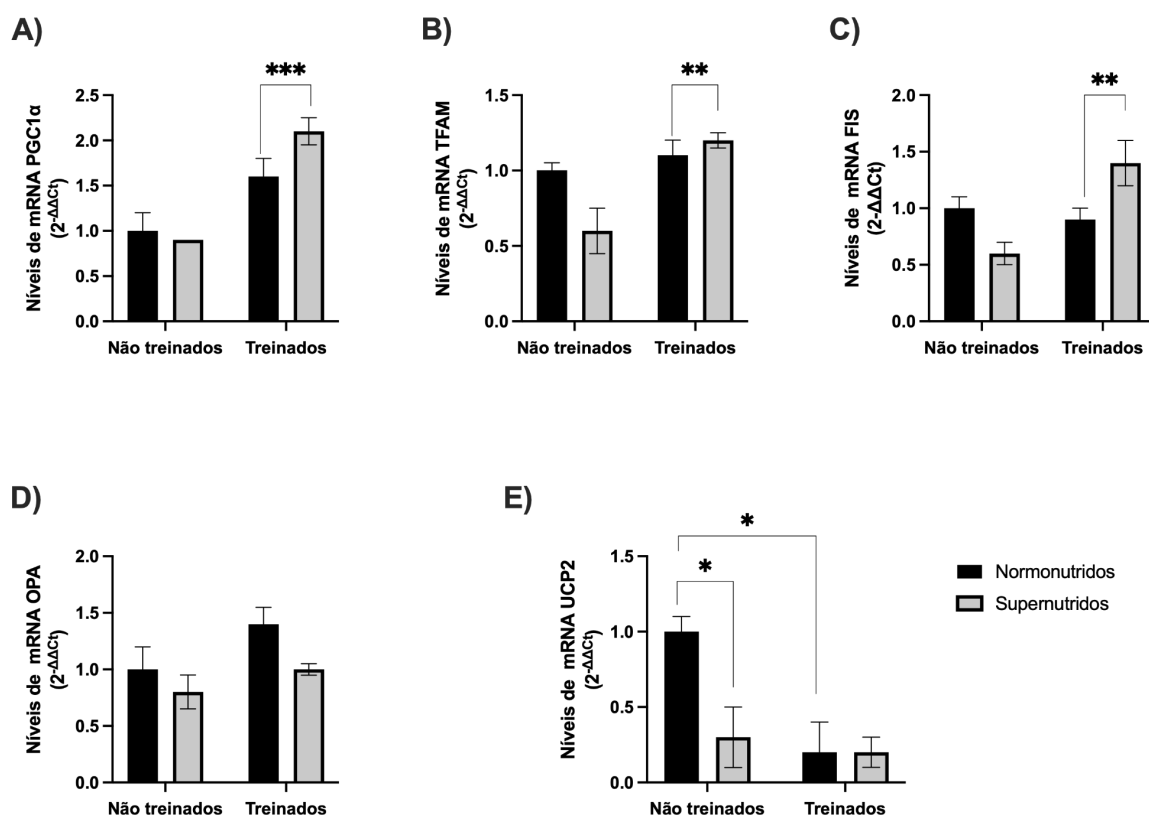


Figura 25: Expressão gênica no coração de animais que foram submetidos a supernutrição durante a lactação aos 54 dias. Genes analisados: PGC-1 α , TFAM, FIS1, OPA1, UCP2. Grupos analisados: NNT = 4, NT = 4, ST = 4, SNT = 4. Os dados são representados como média \pm erro padrão da média e foi utilizado o ANOVA TWO WAY para comparação dos grupos.

7. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que a supernutrição em ratos induz um aumento significativo e progressivo da massa corporal desde os estágios iniciais de desenvolvimento quando comparado à nutrição padrão. Esse padrão de crescimento acelerado corrobora com estudos prévios do nosso grupo de pesquisa que associam a supernutrição, a partir da redução de ninhada, a alterações no metabolismo energético e no desenvolvimento somático (Rodrigues *et al.*, 2025; Santos-Júnior *et al.*, 2025; Silva *et al.*, 2025). O fenótipo observado sinaliza que a programação metabólica neonatal pode ser influenciada pela disponibilidade energética elevada, conforme descrito na literatura sobre programação fetal (Barker, 1990).

A diferença acentuada do peso corporal nos dias 7, 14 e 21 entre os grupos supernutridos ao longo do tempo reforça a hipótese de que a supernutrição estabelece um estado de balanço energético positivo crônico, levando a alterações na composição corporal. Esse achado está em consonância com modelos experimentais, onde o excesso nutricional nos períodos críticos do desenvolvimento desregula mecanismos centrais de controle do apetite e gasto energético (Schumacher *et al.*, 2021).

Entretanto, no contexto da intervenção com exercício físico, observamos que o treinamento aeróbico de intensidade moderada foi capaz de atenuar significativamente o ganho de massa corporal em ambos os grupos nutricionais. Esse efeito modulador do exercício está alinhado com evidências que demonstram sua capacidade em promover aumento do gasto energético e oxidação lipídica, mesmo em condições adversas com a obesidade (Franco; Natali; Costa, 2021; Gopalan *et al.*, 2021). Vale pontuar que, a redução ponderal nos grupos treinados pode refletir alterações favoráveis na composição corporal, com possível incremento da massa magra em detrimento do tecido adiposo.

A análise do Índice de Lee, é uma medida da relação entre o peso e o comprimento do corpo de um rato, utilizada para estimar a quantidade de gordura corporal. É uma forma de avaliar o risco de obesidade em ratos (Lee, 1929). No nosso trabalho, esse índice nos revelou, aos 28 dias de vida, que a supernutrição promoveu aumento precoce nos valores deste parâmetro, indicando maior adiposidade nos animais superalimentados, conforme já visto em estudos anteriores com esse modelo (Rodrigues *et al.*, 2025; Santos-Júnior *et al.*, 2025).

Apesar disso, a ausência de diferenças significativas aos 54 dias entre todos os grupos, inclusive entre os treinados podem sugerir que o exercício físico pode ter induzido adaptações metabólicas que modulam a distribuição da gordura corporal sem necessariamente alterar este índice de forma marcante. Esse fenômeno pode estar relacionado com as conhecidas capacidades do treinamento em melhorar a sensibilidade à insulina e a oxidação de ácidos graxos (Yu *et al.*, 2016).

Após as observações em relação ao fenótipo, começamos a avaliar questões celulares, e observamos que a elevação da respiração mitocondrial em estado basal (ST2) observada em animais supernutridos sedentários sugere uma potencial desregulação da homeostase bioenergética mitocondrial (He, Xu *et al.* 2022). Este fenômeno pode refletir um aumento do vazamento de prótons através da membrana mitocondrial interna, mecanismo frequentemente associado ao estresse oxidativo em contextos de excesso nutricional.

Evidências prévias indicam que dietas desreguladas alteram a composição lipídica da membrana e modulam a expressão de proteínas desacopladoras, promovendo uma elevação da respiração não acoplada à síntese de ATP (Kyriazis, Vassi *et al.* 2022, Danielak and Magierowski 2025). Tal adaptação paradoxal, caracterizada por maior consumo de oxigênio sem incremento proporcional na produção energética, pode representar uma resposta compensatória inicial frente ao excesso de substratos, com o objetivo de evitar a sobrecarga da cadeia transportadora de elétrons.

Na sequência, observamos que ocorreu uma preservação da respiração nos estados 3 e 4 em todos os grupos avaliados sugere que os principais componentes da fosforilação oxidativa, incluindo o transporte de elétrons e a atividade da ATP sintase, permanecem funcionais, mesmo sob condições de supernutrição e sedentarismo. Este achado contrasta com relatos de modelos de disfunção metabólica avançada, nos quais se observa redução da capacidade respiratória dependente de ADP (Schwarzer, Osterholt *et al.* 2014, Bugger, Byrne *et al.* 2022). Nesse sentido, os resultados aqui apresentados sugerem que o estágio inicial da respiração mitocondrial pode ser mais afetado do que os demais estamos associados a maquinaria respiratória.

Ainda observamos a diminuição da razão entre a respiração fosforilativa e de repouso nos animais supernutridos sedentários pode indicar uma redução da eficiência do acoplamento mitocondrial. Este aspecto é particularmente relevante, pois evidencia que, apesar da manutenção da capacidade máxima respiratória, há prejuízo

na conversão do gradiente eletroquímico em energia química. Esse desacoplamento parcial pode favorecer um estado de ineficiência energética, no qual parte do potencial REDOX é dissipada sob a forma de calor, em detrimento da síntese de ATP. Tal mecanismo tem sido implicado no desenvolvimento de resistência à insulina, disfunções metabólicas e maior suscetibilidade ao estresse oxidativo (Aon, Tocchetti et al. 2015, Layec, Bringard et al. 2016). Como não avaliamos diretamente os níveis e a concentração de ATP, podemos apenas sugerir uma possível modulação negativa sobre a cadeia respiratória induzida pela supernutrição precoce.

Além disso, os resultados deste estudo evidenciam uma interação dinâmica entre a supernutrição, treinamento físico, disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo no tecido cardíaco. A análise dos biomarcadores revelou que a supernutrição promoveu um aumento significativo nos indicadores de danos oxidativos, como o malonaldeído (MDA) e a oxidação de proteínas. Esses achados indicam um estado de estresse oxidativo marcado, com comprometimento de biomoléculas essenciais, como lipídios e proteínas, condição que pode estar na base de grande parte dos danos celulares e teciduais (García-Sánchez; Miranda-Díaz; Cardona-Muñoz, 2020). Este achado está alinhado com estudos prévios que associam o sobrepeso e obesidade à disfunção mitocondrial e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio em tecidos metabolicamente ativos, o que, consequentemente, pode levar a danos oxidativos (Marino *et al.*, 2025).

Mesmo diante de um cenário de supernutrição, observamos que o treinamento físico atuou como um importante modulador desse processo, promovendo efeitos antioxidantes significativos e reduzindo os biomarcadores de estresse oxidativo. A redução desses marcadores de oxidação nos grupos treinados tanto em condições de normonutrição quanto de supernutrição, sugere uma melhora na resistência ao estresse oxidativo. Esse efeito protetor pode estar relacionado a uma maior capacidade mitocondrial, evidenciada pelo aumento da atividade da enzima citrato sintase nos animais treinados, indicando uma maior eficiência no metabolismo energético (Hargreaves; Spriet, 2020; Thyfault; Bergouignan, 2021).

A avaliação do estado REDOX ainda nos revelou algumas alterações significativas no equilíbrio entre sistemas pró e antioxidantes. A supernutrição levou a uma redução nos níveis de tióis totais e na razão GSH/GSSG, indicando comprometimento dos sistemas de defesa antioxidante (Ferguson; Bridge, 2019; Kukurt *et al.*, 2021). Em contraste, o treinamento físico foi capaz de melhorar este perfil, mantendo um ambiente REDOX mais equilibrado mesmo na presença de

condições desfavoráveis, como a supernutrição. Estes resultados confirmam dados da literatura que afirmam que o exercício físico moderado pode ativar vias de defesa celular que compensam parcialmente os efeitos deletérios do excesso nutricional (Tofas et al., 2019; Qiu et al., 2022; Silva et al., 2025).

No que diz respeito à função celular e mitocondrial, não foram observadas diferenças significativas nos níveis absolutos de NAD^+ e NADH no tecido cardíaco entre os diferentes grupos experimentais. No entanto, a razão NAD^+/NADH apresentou-se aumentada nos ratos supernutridos, o que sugere um estado REDOX mais oxidativo. Esse aumento na razão indica uma predominância do NAD^+ em relação ao NADH, refletindo um possível desequilíbrio no metabolismo mitocondrial e maior demanda por processos oxidativos nesse grupo (Teodoro; Rolo; Palmeiras, 2013).

Observamos ainda uma redução na atividade da enzima citrato sintase nos grupos supernutridos. Essa enzima desempenha um papel fundamental no metabolismo energético por ser responsável pela catalisação da primeira etapa do ciclo do ácido cítrico, processo central na geração de energia mitocondrial por meio da oxidação de acetil-CoA (Alabduladhem; Bordoni, 2022). A diminuição de sua atividade pode sugerir um comprometimento da capacidade oxidativa mitocondrial nos animais supernutridos. No entanto, o treinamento aeróbico foi capaz de restaurar a atividade da enzima citrato sintase nos ratos supernutridos, indicando um efeito benéfico do exercício sobre a função mitocondrial, conforme já demonstrado anteriormente (Bernado et al., 2023; De Souza et al., 2024; Silva et al., 2025). Além disso, constatamos um aumento na produção de espécies reativas totais no grupo de ratos supernutridos, algo típico em condições de sobrepeso e obesidade (Furukawa et al., 2017), efeito que foi atenuado pelo treinamento físico, reforçando o papel do exercício como modulador da homeostase oxidativa (García-Giménez; Cánovas-Cervera; Pallardó, 2024).

Em relação a expressão de mRNA, os resultados demonstram que o treinamento físico moderado em ratos supernutridos proporcionou alterações significativas na expressão de genes envolvidos na regulação mitocondrial, refletindo uma adaptação bioquímica ao estresse metabólico. O aumento na expressão de PGC1 α no grupo ST sugere uma ativação robusta da via de biogênese mitocondrial, consistente com o papel conhecido desse coativador transcricional como principal regulador da biogênese e funcionalidade da rede mitocondrial em resposta a demandas energéticas elevadas (You et al., 2024). Esse fenômeno pode representar

uma tentativa compensatória da célula, a partir do exercício, em aumentar a capacidade oxidativa para lidar com o excesso de estresse metabólico imposto pelo estresse nutricional nos períodos do desenvolvimento.

Paralelamente, o aumento na expressão de TFAM corrobora a ativação desse eixo, uma vez que esse fator transcricional atua posteriormente na via de sinalização de PGC1 α , sendo essencial para a replicação e manutenção do DNA mitocondrial (Mihaylov *et al.*, 2023). Já a elevação de FIS1 pode indicar um possível aumento na fissão mitocondrial, processo crítico para a renovação e controle de qualidade das mitocôndrias, sugerindo que os ratos supernutridos que foram submetidos a treinamentos moderados podem passar por um remodelamento dinâmico da rede mitocondrial (Ihenacho *et al.*, 2021). A ausência de alterações em OPA1, no entanto, implica que os mecanismos de fusão mitocondrial não foram significativamente afetados, indicando uma possível assimetria na regulação desses processos dinâmicos sob condições de treinamento ou de supernutrição.

Em contraste, a redução na expressão de UCP2 em grupos específicos como o supernutridos e normonutridos treinados pode refletir uma adaptação bioenergética para aumentar a eficiência da fosforilação oxidativa, limitando o desacoplamento mitocondrial e, conseqüentemente, otimizando a produção de ATP em um contexto de alta demanda energética. Essa modulação pode ainda estar associada a mecanismos de proteção contra o estresse oxidativo, já que UCP2 participa na regulação de espécies reativas de oxigênio derivadas da cadeia respiratória (Donadelli *et al.*, 2014).

8. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a supernutrição precoce compromete a homeostase metabólica e mitocondrial, favorecendo o aumento do estresse oxidativo, porém não houveram alterações significativas entre os grupos NNT e SNT na regulação gênica associada à biogênese mitocondrial, diferente dos demais grupos que houveram significância. Entretanto, o treinamento aeróbico de intensidade moderada mostrou-se um modulador eficaz desses efeitos deletérios, promovendo redução dos biomarcadores de estresse oxidativo, restauração parcial da bioenergética mitocondrial e ativação de vias adaptativas como PGC-1 α , TFAM e FIS1. Esses achados reforçam a importância do exercício físico como estratégia não farmacológica para atenuar os prejuízos da supernutrição (que pode levar ao sobrepeso e ou obesidade), sugerindo um papel protetor frente às alterações metabólicas precoces e contribuindo para a manutenção da saúde celular e do equilíbrio oxidativo.

REFERÊNCIAS

ADEBAYO, M., S. SINGH, A. P. SINGH, and S. DASGUPTA. 2021. 'Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis', **Faseb Journal**, 35: e21620.

ALABDULADHEM, Tamim O.; BORDONI, Bruno. Physiology, krebs cycle. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

AON, M. A., C. G. TOCCHETTI, N. Bhatt, N. PAOLOCCI and S. CORTASSA (2015). "Protective mechanisms of mitochondria and heart function in diabetes." **Antioxid Redox Signal** 22(17): 1563-1586.

ABDU, E. et al. Oxidative stress affects the beginning of the growth of cancer cells through a variety of routes. **Pathology, research and practice**, v. 249, p. 154664–154664, 1 set. 2023.

AFZAL, S. et al. From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 18 out. 2023.

ARACKAL, A. and K. ALSAYOURI (2024). Histology, Heart. **StatPearls**. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

AMORIM, J. A. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, 10 fev. 2022.

BARKER, D J. "The fetal and infant origins of adult disease." **BMJ (Clinical research ed.)** vol. 301,6761 (1990): 1111. doi:10.1136/bmj.301.6761.1111

BELAY, M. et al. Overnutrition and Associated Factors Among High School Adolescents in Mid COVID-19 Pandemic in Ethiopia: Neglected Public Health Concern. **Adolescent Health, Medicine and Therapeutics**, v. 13, p. 1–14, 19 jan. 2022.

BERNARDO, E. M. et al. The deleterious effects of maternal protein deprivation on the brainstem are minimized with moderate physical activity by offspring during early life. **Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme**, v. 49,n. 2, p. 157–166, jan. 2024.

BERNARDO, Elenilson Maximino et al. The deleterious effects of maternal protein deprivation on the brainstem are minimized with moderate physical activity by offspring during early life. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 49, n. 2, p. 157-166, 2023.

BOROVAC, J. A., D. D'AMARIO, J. BOZIC and D. GLAVAS (2020). "Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers." **World J Cardiol** 12(8): 373-408.

BURGOS-MORÓN, E. et al. Relationship between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1385, 1 set. 2019.

BUGGER, H., N. J. BYRNNE and E. D. Abel (2022). "Animal Models of Dysregulated Cardiac Metabolism." Circ Res **130**(12): 1965-1993.

CAO, Y; ZHU L.; LIU, J. Effects of aerobic exercise on obese children with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, 2020.

CHAUDHARY, M. et al. Aging, oxidative stress and degenerative diseases: mechanisms, complications and emerging therapeutic strategies. **Biogerontology**, v. 24, n. 5, p. 609–662, 30 jul. 2023.

CHANDHOK, G., M. LAZAROU, and B. NEUMANN. 2018. 'Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease', **Biol Rev Camb Philos Soc**, 93: 933-49.

CHAUDRY, R., J. H. MIAO and A. REHMAN (2024). Physiology, Cardiovascular. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

CHEN, S. et al. New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress-induced diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 178, p. 117084, 1 ago. 2024.

CHEN, W.; ZHAO, H.; LI, Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 1–25, 6 set. 2023.

CLEMENTE-SUÁREZ, V. J. et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1290, 1 maio 2023.

CRYSTAL, G. J. and P. S. PAGEL (2020). "The Physiology of Oxygen Transport by the Cardiovascular System: Evolution of Knowledge." J Cardiothorac Vasc Anesth **34**(5): 1142-1151.

DANIELAK, A. and M. Magierowski (2025). "Obesity and mitochondrial uncoupling – an opportunity for the carbon monoxide-based pharmacology of metabolic diseases." Pharmacological Research **215**: 107741.

DE SANTANA, J. H. et al. Effects of fluoxetine withdrawal in the brainstem and hypothalamus of overnourished rats: Chronic modulation on oxidative stress levels. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, v. 83, n. 3, p. 297–306, maio 2023.

DE SOUSA FERNANDES, Matheus Santos et al. Moderate aerobic training counterbalances the deleterious effect of undernutrition on oxidative balance and mitochondrial markers. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 16883, 2024.

DECKER, S. T.; FUNAI, K. Mitochondrial membrane lipids in the regulation of bioenergetic flux. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 9, p. 1963– 1978, 23 ago. 2024.

DIVAKARUNI, A. S. et al. In situ measurements of mitochondrial matrix enzyme activities using plasma and mitochondrial membrane permeabilization agents. **Analytical Biochemistry**, v. 552, p. 60–65, jul. 2018.

DONADELLI, Massimo et al. UCP2, a mitochondrial protein regulated at multiple levels. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 71, p. 1171-1190, 2014.

EDWARDS, M.; MOHIUDDIN, S. S. Biochemistry, Lipolysis. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560564/>>.

FARRELL, C.; TURGEON, D. R. Normal Versus Chronic Adaptations To Aerobic Exercise. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572066/>>.

FRANCO, Frederico Souzalima Caldoncelli; NATALI, Antônio José; COSTA, Neuza Maria Brunoro. Aerobic exercise attenuates the effects of ovariectomy and sedentarism on body composition and food intake in female rats. **Revista de Nutrição**, v. 34, p. e200263, 2021.

FRUHMANN, G. et al. Atypical presentation of Leigh syndrome associated with a Leber hereditary optic neuropathy primary mitochondrial DNA mutation. v. 103, n. 2, p. 153–160, 1 jun. 2011.

FURUKAWA, Shigetada et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2017.

GARCÍA-GIMÉNEZ, José Luis; CÁNOVAS-CERVERA, Irene; PALLARDÓ, Federico V. Oxidative stress and metabolism meet epigenetic modulation in physical exercise. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 213, p. 123-137, 2024.

GARCÍA-SÁNCHEZ, Andrés; MIRANDA-DÍAZ, Alejandra Guillermina; CARDONA-MUÑOZ, Ernesto Germán. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro-and antioxidant properties in chronic diseases. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, n. 1, p. 2082145, 2020.

GAO, S., and J. Hu. 2021. 'Mitochondrial Fusion: The Machineries In and Out', *Trends Cell Biol*, 31: 62-74.

GOPALAN, Venkatesh et al. A 12-week aerobic exercise intervention results in improved metabolic function and lower adipose tissue and ectopic fat in high-fat diet fed rats. **Bioscience Reports**, v. 41, n. 1, p. BSR20201707, 2021.

GIUFFRÈ, M. et al. The Metabolic Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Cognitive Dysfunction: A Comprehensive Clinical and Pathophysiological Review. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 6, p. 3337–3337, 15 mar. 2024.

GU, C. et al. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Aerobic Exercise in Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, 13 jan. 2022.

HAJAM, Y. A. et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 552, 5 fev. 2022.

HAOMING, Y. et al. Effects of aerobic exercise on body composition in children and adolescents with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Public Health**, 2025.

HARGREAVES, Mark; SPRIET, Lawrence L. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. **Nature metabolism**, v. 2, n. 9, p. 817-828, 2020.

HE, D., H. Xu, H. ZHANG, R. TANG, Y. LAN, R. XING, S. Li, E. CHRISTIAN, Y. HOU, P. Lorello, B. Caldarone, J. Ding, L. Nguyen, D. Dionne, P. Thakore, A. Schnell, J. R. Huh, O. Rozenblatt-Rosen, A. Regev and V. K. Kuchroo (2022). "Disruption of the IL-33-ST2-AKT signaling axis impairs neurodevelopment by inhibiting microglial metabolic adaptation and phagocytic function." **Immunity** **55**(1): 159-173.e159.

HONG, Y. et al. Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. **Antioxidants**, v. 13, n. 3, p. 312, 1 mar. 2024.

IHENACHO, Ugochukwu Kelvin et al. Mitochondrial fission protein 1: emerging roles in organellar form and function in health and disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 660095, 2021.

JANSSEN, J. A. M. J. L. Overnutrition, Hyperinsulinemia and Ectopic Fat: It Is Time for A Paradigm Shift in the Management of Type 2 Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5488, 1 jan. 2024.

JOMOVÁ, K. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 10, 19 ago. 2023.

JUAN, C. A. et al. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4642, 1 jan. 2021.

KELLEY, G.A; KELLY, K. S; PATE, R.R. Exercise and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents with obesity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Lifestyle Medicine**, 2021.

KIM, H. et al. Structural basis for mitoguardin-2 mediated lipid transport at ER-mitochondrial membrane contact sites. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 28 jun. 2022.

KING, J.; LOWERY, D. R. Physiology, Cardiac Output. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470455/>>.

KLEMMENSEN, M. M. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, p. e00292–e00292, 1 dez. 2023.

KÜKÜRT, Abdulsamed et al. Thiols: Role in oxidative stress-related disorders. In: **Accenting Lipid Peroxidation**. IntechOpen, 2021.

KYRIAZIS, I. D., E. VASSI, M. ALVANOU, C. ANGELAKIS, Z. SKAPERDA, F. TEKOS, V. N. S. GARIKIPATI, D. A. SPANDIDOS and D. KOURETAS (2022). "The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review)." *Int J Mol Med* **50**(5).

LAYEC, G., A. BRINGARD, Y. Le Fur, J. P. MICALLEF, C. VILMEN, S. PERREY, P. J. COZZONE and D. BENDAHAN (2016). "Mitochondrial Coupling and Contractile Efficiency in Humans with High and Low V'O₂peaks." *Med Sci Sports Exerc* **48**(5): 811-821.

LEE, M O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 89, n. 1, p. 24-33, 1929.

LOOMBA, R.; FRIEDMAN, S. L.; SHULMAN, G. I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, v. 184, n. 10, p. 2537–2564, 13 maio 2021.

MARINO, Francesca et al. From Obesity to Mitochondrial Dysfunction in Peripheral Tissues and in the Central Nervous System. **Biomolecules**, v. 15, n. 5, p. 638, 2025.

MARSON, E. C et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Pediatrics / Pediatric Obesity**, 2016.

MILLER, A. J. and A. C. ARNOLD (2019). "The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications." *Clin Auton Res* **29**(2): 231-243.

MIHAYLOV, S R. et al. The master energy homeostasis regulator PGC-1 α exhibits an mRNA nuclear export function. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5496, 2023.

MOHAN, R., B. J. BOUKENS and V. M. CHRISTOFFELS (2017). "Lineages of the Cardiac Conduction System." *J Cardiovasc Dev Dis* **4**(2).

PADALA, S. K., J. A. CABERA and K. A. ELLENBOGEN (2021). "Anatomy of the cardiac conduction system." *Pacing Clin Electrophysiol* **44**(1): 15-25.

PESSOA, F. A.C. Tabacaria. In: PESSOA, Fernando. **Poesias de Álvaro de Campos**. Lisboa: Ática, 1944. p. 67-72.

POLLOC, J. D. and A. N. MAKARYUS (2024). Physiology, Cardiac Cycle. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

QIU, Yan et al. Exercise sustains the hallmarks of health. **Journal of sport and health science**, v. 12, n. 1, p. 8-35, 2023.

RODRIGUES, T, O. et al. Serotonergic modulation in the brainstem and hypothalamus of female overnourished rats: impact on mitochondrial markers, oxidative stress and BDNF mRNA levels. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 12, p. 1564061, 2025.

SCHUMACHER, Rocio et al. Temporary effects of neonatal overfeeding on homeostatic control of food intake involve alterations in POMC promoter methylation in male rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 522, p. 111123, 2021.

SILVA, Deyvison Guilherme Martins et al. The REDOX balance in the prefrontal cortex is positively modulated by aerobic exercise and altered by overfeeding. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 13787, 2025.

TEODORO, Joao Soeiro; ROLO, Anabela Pinto; PALMEIRA, Carlos Marques. The NAD ratio redox paradox: why does too much reductive power cause oxidative stress?. **Toxicology mechanisms and methods**, v. 23, n. 5, p. 297-302, 2013.

THYFAULT, John P.; BERGOUIGNAN, Audrey. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. **Diabetologia**, v. 63, n. 8, p. 1464-1474, 2020.

TOFAS, Tryfonas et al. Exercise-induced regulation of redox status in cardiovascular diseases: the role of exercise training and detraining. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 13, 2019.

SCHWARZER, M., M. Osterholt, A. LUNKEBEIN, A. SCREPPER, P. Amorim and T. Doenst (2014). "Mitochondrial reactive oxygen species production and respiratory complex activity in rats with pressure overload-induced heart failure." J Physiol **592**(17): 3767-3782.

VAN DER MAAREL, L. E., A. V. POSTMA and V. M. CHRISTOFFELS (2023). "Genetics of sinoatrial node function and heart rate disorders." Dis Model Mech **16**(5).

YOU, W et al. PGC-1 α mediated mitochondrial biogenesis promotes recovery and survival of neuronal cells from cellular degeneration. **Cell Death Discovery**, v. 10, n. 1, p. 180, 2024.

YU, J. et al. Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 49, n. 5, p. e5129, 2016.

ANEXOS



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 28 de fevereiro de 2023

Ofício nº 14/23

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: Prof. Claudia Jacques Lagranha
Departamento Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte
Centro Acadêmico de Vitória (CAV)
Processo nº117/2022

Certificamos que a proposta intitulada **“Efeitos do exercício físico em ratos supernutridos: avaliação da bioenergética e biogênese mitocondrial.”** Registrado como **nº117/2022** sob a responsabilidade do **Prof Claudia Jacques Lagranha**. 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 aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 28/02/2023

| | |
|-------------------------------------|---|
| Finalidade | () Ensino (x) Pesquisa Científica |
| Vigência da autorização | 01/03/2022 a 30/07/2026 |
| Espécie/linhagem/raça | Rato heterogênico (adultos e proles) |
| Nº de animais | 192 animais |
| Peso/Idade | 10-240 g |
| Sexo | Machos (x) e Fêmeas (x) |
| Origem: Biotério de Criação | Biotério do Departamento de Fisiologia – Universidade Federal de Pernambuco |
| Destino: Biotério de Experimentação | Centro Acadêmico de Vitória (CAV) |

Atenciosamente


Prof. Sebastião R. F. Silva
Presidente CEUA/UFPE
GIAPE 2345681